

# MONOCARDIO

## Hipertensión arterial (II)



# MONOCARDIO

2.<sup>a</sup> ÉPOCA • VOLUMEN V • Número 4 • 2003



**EDITOR JEFE**

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

**Dirección postal**

Sociedad Castellana de Cardiología  
Avda. de Menéndez Pelayo, 67  
28009 Madrid

[www.castellanacardio.es](http://www.castellanacardio.es)

# MONOCARDIO

2.<sup>a</sup> ÉPOCA • VOLUMEN V • Número 4 • 2003



**Presidente**

Dr. Francisco Martí Bernal

**Vicepresidente 1.º**

Dr. Fernando Arribas Ynsaurriaga

**Vicepresidente 2.º**

Dr. José Moreu Burgos

**Tesorero**

Dr. José Luis Álvarez Cuesta

**Secretario**

Dr. Carlos Almería Valera

**Editor Jefe**

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

**Vocales**

Dra. Araceli Boraita Pérez  
Dr. Antonio J. Criado Millán  
Dra. Rosario Piedra Ozcariz  
Dr. Luis Sosa Martín  
Dr. Javier Balaguer Recena  
Dr. Emilio Barroso Muñoz  
Dr. Javier Enjuto Olabera  
Dr. Emilio Marín Aráez

**Coordinación Editorial**

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2003

MADRID: C. I. Venecia 2 - Alfa III. Planta 5.<sup>a</sup>. Oficina 160. Isabel Colbrand, 10. 28050 Madrid. Teléf. 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67  
[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

D. L.: M - 13920/1984. S V R - 311 • ISSN: 0214-4751

# MONOCARDIO

2.<sup>a</sup> ÉPOCA • VOLUMEN V • Número 4 • 2003

## Hipertensión arterial (II)

Director: Dr. Luis Rodríguez Padial

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

### UTILIDAD CLÍNICA E INDICACIONES DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA Y DE LA AUTOMEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

J. L. Palma Gámiz y A. Calderón Montero

### DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN CARDIACA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

J. E. Alcalá López, E. Refoyo Salicio, C. Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández y L. Rodríguez Padial

### CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA: ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS

I. Gómez Otero y J. R. González-Juanatey

### ARRITMIAS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

E. Castellanos Martínez, P. González Pérez, E. Lázaro Fernández y L. Rodríguez Padial

### ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

F. Zaragoza García y L. Villaseca Castillo

### TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS. ESTRATEGIAS DE ASOCIACIÓN DE FÁRMACOS EN LA HTA

L. Rodríguez Padial, J. Alcalá López, C. Maicas Bellido y E. Lázaro Fernández

### CRISIS HIPERTENSIVAS

P. Hernández Simón, C. Maicas, P. González Pérez y L. Rodríguez Padial

**Introducción. Limitaciones de la MAPA. Ventajas de la medición ambulatoria de la presión arterial. Indicaciones de la MAPA y el AMPA. Conclusiones.** .....

187

**Introducción. Clínica y exploración física. Radiografía de tórax. Electrocardiograma (ECG). Utilidad del ECG en el diagnóstico de HVI en la HTA. Diagnóstico bioquímico. Ecocardiografía-doppler. Medición de las dimensiones, la masa y los volúmenes ventriculares. Evaluación de la función sistólica de VI. Evaluación de la función diastólica de VI. Estudio de la reserva coronaria. Técnicas isotópicas. Tomografía computerizada ultrarrápida. Resonancia magnética. Técnicas invasivas (hemodinámica).** .....

194

**Definición. Características morfológicas del remodelado miocárdico hipertensivo. Componente miocitario. Componente intersticial. Componente vascular. Aspectos fisiológicos de la hipertrofia ventricular izquierda. Aspectos clínicos. Importancia del problema. Regresión de la HVI. Implicaciones pronósticas. Tratamiento de la cardiopatía hipertensiva. Tratamiento farmacológico. Situaciones específicas. Isquemia microvascular. Disfunción diastólica. Disfunción sistólica. Fibrilación auricular crónica. Conclusión.** .....

207

**Introducción. Arritmias supraventriculares. Arritmias ventriculares. Incidencia. Mecanismos de las arritmias ventriculares. Arritmias ventriculares y muerte súbita. HTA secundaria y arritmias: feocromocitoma. Manejo de las arritmias en pacientes con HTA.** .....

219

**Introducción. Antecedentes. Antihipertensivos de acción central. Diuréticos. Diuréticos del asa o de alto techo. Tiazidas y afines. Diuréticos ahorradores de potasio. Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos. Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. Calcio-antagonistas. Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA). Antagonistas de los receptores específicos de la AII (ARA-II). Vasodilatadores directos. Perspectivas futuras. Inhibidores de vasopectidasas.** .....

226

**Introducción. Bases para el tratamiento. Concepto cambiante de la HTA y su clasificación. Justificación del tratamiento de la HTA: reducción de la morbilidad y de la mortalidad con el tratamiento farmacológico. Diferencias entre fármacos antihipertensivos: hacia el fin de una controversia. Objetivos. Inicio del tratamiento antihipertensivo. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de la HTA. Tratamiento. Principios generales del tratamiento de la HTA. Tratamiento no farmacológico. Tratamiento farmacológico. Hipertensión resistente. Hacia un tratamiento global del riesgo cardiovascular: tratar algo más que la PA. Antiagregación plaquetaria en el paciente hipertenso. Reducción del colesterol plasmático en el paciente hipertenso. Conclusiones.** .....

235

**Introducción y definiciones. Fisiopatología. Etiología. Evaluación clínica. Manejo farmacológico de las emergencias hipertensivas. Nitroprusiato. Nitroglicerina. Fenoldopam. Labetalol. Nicardipino. Fentolamina. Hidralazina. Enalaprilato. Esmolol. Urapidil. Diuréticos. Tratamiento de emergencias hipertensivas específicas. Encefalopatía hipertensiva. Accidente cerebrovascular. Dissección aórtica aguda. Edema agudo de pulmón. Síndrome coronario agudo-isquemia miocárdica. Crisis hipertensivas inducidas por catecolaminas. Eclampsia-preeclampsia. Insuficiencia renal. Hipertensión malina-acelerada. Fármacos orales para las urgencias hipertensivas. Nifedipino. Captopril. Urgencias hipertensivas. Conclusiones.** .....

250

# Utilidad clínica e indicaciones de la monitorización ambulatoria y de la automedida de la presión arterial

J. L. Palma Gámiz\* y A. Calderón Montero\*\*

\*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

\*\*Medicina Familiar y Comunitaria. CS Rosa Luxemburgo. Área Sanitaria 5. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es una técnica diagnóstica que comenzó su desarrollo a partir de 1966, cuando investigadores de la Universidad de Oxford<sup>1</sup> demostraron por primera vez la medición periódica y automatizada de la presión arterial (PA) por medio de técnicas cruentas. Desde entonces la MAPA ha tenido un amplio desarrollo, hasta el punto de ser en el momento actual una metodología ampliamente utilizada en el manejo de la hipertensión arterial (HTA). Durante los primeros años de su desarrollo y sobre todo en la década de los noventa, la MAPA se reveló como una técnica diagnóstica con grandes posibilidades, que incorporaba nuevos conocimientos en el campo de la HTA, lo que condujo a su utilización frecuente en el manejo global del paciente hipertenso. Sin embargo, como corresponde a toda innovación científica, tal vez se pasaron por alto o se interpretaron erróneamente algunas de sus limitaciones, de modo que algunos conceptos iniciales están siendo revisados. Este artículo pretende, desde un enfoque crítico, revisar el presente y futuro de la MAPA a la luz de la evidencia actual, así como sus aplicaciones e indicaciones, y simultáneamente evaluar el papel de otras técnicas diagnósticas alternativas como la automedida ambulatoria de la presión arterial (AMPA). Y para ello, antes de analizar la principales indicaciones de la MAPA y el AMPA, creemos necesario realizar una revisión de las principales limitaciones y ventajas de la técnica.

## LIMITACIONES DE LA MAPA

La MAPA es una técnica que por medio de un pequeño ordenador conectado a un manguito que el paciente lleva generalmente durante 24 ó 48 horas, permite obtener múltiples mediciones de la PA (en-

tre 80 y 100 en 24 horas) en las condiciones habituales de la vida diaria. Y precisamente, de esta multiplicidad de determinaciones de la PA, surgen a su vez algunas de las limitaciones más importantes que pasamos a revisar a continuación.

1. *Valores de normalidad por MAPA.* Desde hace tiempo, son bien conocidos los valores de normalidad por el método convencional de medición de la PA en consulta (PAC), y en función de ello han sido establecidos los criterios y estrategias hasta el momento actual. Sin embargo, en el caso de la MAPA, los valores normales no han sido aún nitidamente definidos, en tanto en cuanto no se dispone de los suficientes estudios prospectivos que correlacionen claramente las cifras de la MAPA con la morbi-mortalidad cardiovascular.

Una primera vía de aproximación para estimar las cifras de normalidad en la MAPA han sido los estudios transversales realizados en diferentes poblaciones. Los primeros datos ya permitieron observar, como las cifras que se obtenían en la MAPA, eran en general, inferiores a las obtenidas en la consulta por el método convencional (PAC), de modo que se consideraron como cifras límite 133/87, 143/94 y 124/79 mm de Hg (sistólica/diastólica) para los períodos diurno, de 24 horas y nocturno respectivamente<sup>2</sup>. En otros trabajos se estimaron cifras inferiores de 125/79 y 106/61 para los períodos diurno y nocturno<sup>3,4</sup>. Estos estudios presentan sin embargo algunas limitaciones. La población no fue seleccionada aleatoriamente y los criterios de normalidad se determinaron en función de la desviación estándar, lo que implica necesariamente que sólo un 2,5% de la población sería hipertenso, lo que no se correspondería con la realidad. En un estudio posterior se evitaron parcialmente las limitaciones previas, al seleccionar aleatoriamente a la población, si bien con un tamaño muestral pequeño que dificultaba el análisis por estratos<sup>5</sup>. Se definieron unos rangos de normalidad amplios en función

**Tabla I** Valores de referencia para la MAPA y AMPA (mm de Hg)

	Normotensión	Hipertensión
MAPA (*)		
24 horas	130/80	> 135/85
Diurno	135/85	> 140/90
Nocturno	120/70	> 124/74
AMPA (**)	135/85	> 135/85

(\*) De Staessen JA y cols. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 241-5.  
 (\*\*) Sugerido por Thijs L y cols. *Arch Intern Med* 1998; 158: 481-8.

de la edad y sexo de 132-143/81-85 para varones y 120-136/78-82 para mujeres. En el estudio PAMELA con un mayor tamaño muestral<sup>6</sup>, se propusieron como cifras límite 132/81 (diurno), 137/86 (24 horas) y 122/71 (nocturno).

Una segunda y tal vez más precisa vía de aproximación a las cifras de normalidad sería la derivada de la correlación entre las cifras de MAPA y la morbi-mortalidad cardiovascular. Los resultados de diferentes estudios, sugieren que la MAPA tiene un valor pronóstico superior a la PAC<sup>7-9</sup>. Ello puede ser una consecuencia de la multiplicidad de medidas que se obtienen con la MAPA. En la mayoría de los estudios que sostienen la hipótesis, el número de medidas de PA en consulta fue reducido (menor a seis). La inclusión de un mayor número de medidas de PA en consulta, minimiza esta aparente superioridad de la MAPA, aproximando las cifras de normalidad entre ambos métodos.

En el momento actual, se puede concluir que las cifras de normalidad por MAPA no están tan claramente definidas como las del método convencional<sup>10</sup>, si bien existe la tendencia a considerar como deseables valores inferiores a 130-135/80-85 para el período diurno y algo inferiores para el período de 24 horas (tabla I). En el recién publicado JNC-VII Report<sup>10</sup> las cifras de normalidad tensional basal se sitúan por debajo de 120/80 mmHg, habiéndose abierto un nuevo apartado clasificatorio para lo que se ha venido en llamar estadio prehipertensivo en el cual las cifras oscilan entre 120-139/80-89 mmHg. Paradójicamente los valores de normalidad para la MAPA diurna se establecen en 135/85 mmHg para el período vigilia y en 120/75 mmHg para el sueño.

2. *Reproducibilidad.* La mayor reproducibilidad de la MAPA con respecto a la PAC ha sido uno de los argumentos positivos más utilizados. Resultados del estudio HARVEST<sup>11</sup>, demuestran sin embargo

que sólo en un 30% de los casos, la diferencia para la PA sistólica de 24 horas entre dos MAPA es inferior a 4 mm de Hg, y en otro 30% es superior a 10 mm de Hg. Cuando se recogen un mayor número de mediciones de la PAC, la diferencia de reproducibilidad entre ambos métodos se reduce sensiblemente. Probablemente la AMPA cumple las funciones de incrementar el número de mediciones de PA, reduciendo la variabilidad intra e interdía.

3. *Limitaciones derivadas de la propia técnica.* La realización de la MAPA, conlleva de manera intrínseca la aparición de valores atípicos<sup>12</sup>, en la mayoría de los casos derivados de la propia técnica. En efecto, los movimientos del brazo dónde se encuentra el manguito, aunque sean mínimos, pueden provocar la medición de valores anómalos, que son difíciles de discriminar si corresponden a tendencias de la propia PA del sujeto o a anomalías técnicas. Estos valores atípicos pueden también contribuir a reducir la reproducibilidad de la MAPA. Por lo tanto, la disminución significativa de estos artefactos puede depender en gran medida, de un riguroso seguimiento por parte del paciente de las normas y recomendaciones que se le sugieran.

4. *Eficiencia.* Sin lugar a dudas, la MAPA supone un equipamiento humano y técnico que supera con creces a la PAC y al AMPA. La correcta realización de la MAPA exige de un equipo humano que conozca bien sus indicaciones y limitaciones, para poder aumentar su eficiencia. Asimismo, los equipos de monitorización suponen un desembolso económico notable, lo cual descarta en principio su uso indiscriminado como es propuesto por algunos autores<sup>13</sup>.

## VENTAJAS DE LA MEDICIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La medición múltiple de la PA fuera de la consulta tiene la ventaja fundamental de aportar una información más veraz de la auténtica tendencia de la PA del paciente. El conjunto de mediciones permite obtener una PA arterial media, que se corresponde más fehacientemente con la verdadera PA y que se correlaciona más estrechamente con la lesión de órganos diana y el desarrollo de eventos cardiovasculares. Permite así mismo, sobre todo en el caso de la MAPA, detectar cambios bruscos y anómalos, tanto en la elevación, como en el descenso de la PA. Además evita el efecto de bata blanca, permitiendo identificar el subgrupo de pacientes afectados de esta entidad clínica. Al definir mejor los niveles de PA, permite adecuar el tratamiento evitando por un lado tratamientos innecesarios y por otro lado disminuyendo el número de visitas a la consulta médica.



Otro aspecto relevante especialmente para la AMPA es el permitir motivar al paciente y co-responsabilizarle en sus cuidados<sup>10</sup>.

Metodología de la AMPA. No existe un consenso uniforme en cuanto a los procedimientos para realizar esta técnica. Deben mantenerse los principios básicos para la determinación de la presión arterial en consulta, por lo que se debe previamente instruir al paciente. Es también de gran importancia, verificar la fiabilidad de los equipos, que es uno de los puntos débiles de la AMPA, utilizando además sólo aquellos adecuadamente validados por las sociedades científicas. En principio se aconseja realizar varias mediciones diarias, 2-3 consecutivas por la mañana y 2-3 consecutivas por la noche durante tres o cuatro días seguidos. Puede ser útil eliminar los resultados del primer día e incluso realizar la media en cada turno entre la segunda y tercera medidas. También puede ser útil realizar otras mediciones en diferentes momentos del día, en concreto durante situaciones de estrés o actividad.

## INDICACIONES DE LA MAPA Y EL AMPA

La enorme difusión de la MAPA llevó a finales de los noventa a extender su uso a un gran número de indicaciones<sup>14</sup>. Las limitaciones analizadas previamente, y la evidencia existente en el momento actual, han frenado parcialmente el furor inicial y ajustado más a la realidad su verdadera capacidad de resolución en comparación con el AMPA y la PAC.

Probablemente, la principal utilidad actual de la MAPA sea el diagnóstico de aquellos pacientes hipertensos en estadio 1 sin lesión de órganos diana, donde el tratamiento farmacológico pueda depender de una correcta valoración de la PA, así como en aquellos pacientes con hipertensión clínica aislada, también conocidos como hipertensos de bata blanca. Igualmente la MAPA es la única técnica que nos

**Tabla III Prevalencia de HTA de bata blanca**

Autor	Número de pacientes	Edad (años)	Criterio	Prevalencia
Floras	59	45	140/90	34
Pickering	292	47	134/90	21
Hoegholm	159	47	< 90	25
Verdecchia	346		136/87 varones 131/86 mujeres	19
Gosse	229	51	135/85	20
Calderón-Palma Gámiz	242	52	134/90	23
Mora-Maciá	95	42	< 90	38

permite conocer adecuadamente el perfil tensional de 24 horas del paciente, y detectar a los pacientes cuya PA no desciende durante el sueño, lo que implica un mayor riesgo cardiovascular<sup>15,16</sup>. Otras indicaciones que serán analizadas posteriormente se reflejan en la tabla II.

*Hipertensión clínica aislada (hipertensión de bata blanca).* El concepto de hipertensión de bata blanca, si bien era conocido previamente<sup>17</sup>, fue ampliamente desarrollado a finales de los ochenta. Afecta a aquellos pacientes cuya PA en consulta se encuentra por encima del límite superior de normalidad (140/90), y en los que sin embargo la PA ambulatoria se encuentra dentro de cifras normales (<135/85 para el período diurno). Es importante diferenciar la HTA de bata blanca del efecto de bata blanca, en tanto éste último acontece de una manera más o menos pronunciada y aislada durante la toma de PA y suele corresponder a una reacción de alerta que se atenúa con las sucesivas visitas<sup>18</sup>. La HTA de bata blanca en cambio tiende a permanecer en el tiempo y no disminuye con la frecuentación de la consulta médica<sup>19</sup>.

Para llegar al diagnóstico de HTA de bata blanca es necesario recurrir a la MAPA o el AMPA, y su diagnóstico es de gran trascendencia por un doble motivo.

En primer lugar, el constituir una entidad clínica más frecuente de lo que en principio se pensaba; como se aprecia en la tabla III, la prevalencia de la HTA de bata blanca es variable en función de los criterios de normalidad de la PA ambulatoria que se seleccionen, pero en cualquier caso, parece que uno de cada cinco hipertensos grado 1 pueden corresponder a esta entidad.

El segundo aspecto de gran interés, consiste en la consideración de la HTA de bata blanca como una entidad clínica benigna o no. En la mayoría de los estudios transversales, se pone de manifiesto cómo la afectación de los órganos diana tiende a ser me-

**Tabla II Indicaciones de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)**

1. Sospecha de HTA clínica aislada (HTA de bata blanca).
2. Evaluación de HTA estadio 1 sin afectación de órganos diana.
3. Alta variabilidad de la PA en consulta y por AMPA.
4. Evaluación de la eficacia del tratamiento.
5. Información del perfil circadiano de la PA.
6. Detección de episodios de hipotensión, asociados o no a cuadros de mareo y/o síncope.
7. Análisis del perfil tensional de los pacientes con denervación autonómica (diabéticos).

nor en la HTA de bata blanca que en los verdaderos hipertensos y mayor que en los normotensos<sup>20-22</sup>. Los estudios prospectivos más recientes parecen confirmar la hipótesis sugerida en los estudios transversales. Comparando la aparición de accidente cerebrovascular entre hipertensos verdaderos e hipertensos de bata blanca en los participantes en el estudio APTH tras 5,3 años de seguimiento, la totalidad de eventos tuvieron lugar en el grupo de hipertensos verdaderos<sup>23</sup>. Asimismo parece que el tratamiento, no tiene efectos sobre la aparición de eventos cardiovasculares mayores entre los hipertensos de bata blanca tratados y no tratados<sup>24</sup>. Recientemente se ha puesto de manifiesto también, cómo el perfil metabólico de los pacientes que desarrollan HTA de bata blanca al cabo de 20 años, es más favorable que el de aquellos que desarrollan hipertensión verdadera<sup>25</sup>.

La utilización de la MAPA o el AMPA para el diagnóstico de HTA de bata blanca está sujeta a controversia. La MAPA permite obtener un mayor número de mediciones que el AMPA, lo cual puede dar una imagen más real de la auténtica PA del paciente. Hasta el momento, se acepta la hipótesis de que la MAPA y sobre todo la PA durante el período diurno tiene una mejor correlación con la afectación de órganos diana y con el desarrollo de eventos cardiovasculares que la PA de consulta y que la AMPA<sup>23,27</sup>. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios, el número de mediciones en consulta fue inferior a seis, lo cual limita mucho su capacidad de discriminación. Si se incrementan el número de medidas hasta un mínimo de 18, la capacidad predictiva de la AMPA y la MAPA se aproxima bastante. La MAPA presenta por otro lado el inconveniente de que todas las mediciones se realizan en el mismo día, a diferencia de la AMPA, dónde se pueden obtener cifras de PA durante períodos más prolongados de tiempo. Ello permite obtener una información más real en el tiempo de la auténtica tendencia de la PA del paciente. Asimismo, datos del estudio HARVEST pusieron de manifiesto cómo hasta un 58% de los pacientes inicialmente diagnosticados de HTA de bata blanca durante la MAPA, pasaron a ser HTA verdaderos cuando se les repitió la monitorización por segunda vez<sup>28</sup>. En consecuencia, si se realizará una sola MAPA, se podría privar a estos pacientes de un tratamiento potencialmente beneficioso. Como contrapartida, el AMPA presenta la limitación de tener unas cifras de normalidad peor definidas que la MAPA (tabla I). Únicamente el estudio de Ohasama<sup>29</sup>, evaluó el valor pronóstico del AMPA, demostrando un mayor valor predictivo de eventos cardiovasculares y una mejor correlación con la lesión de órganos diana que la PAC. Además puede presentar valores anómalos en función de la fiabilidad de los equipos, así como de la utilización de los mismos por los pacientes. Existen

pacientes en los cuales la automedición de PA puede provocar ansiedad y por tanto no son subsidiarios de la técnica. Es necesario adiestrar adecuadamente a los pacientes para que realicen adecuadamente todos los procedimientos de la medición.

De lo expuesto previamente, cabría deducir que para el diagnóstico de HTA de bata blanca, la MAPA y el AMPA no son métodos excluyentes, sino que muy al contrario, deben utilizarse de manera complementaria. Un algoritmo de utilización podría ser utilizar la AMPA como método de despistaje para luego confirmar el diagnóstico por medio de MAPA. Aquellos pacientes cuyas cifras por AMPA estuvieran claramente elevadas, descartarían la necesidad de realizar una MAPA. Ésta estaría especialmente indicada ante cifras límite o normales de AMPA para confirmar el diagnóstico. Además la MAPA sería especialmente útil en aquellos pacientes con una elevada variabilidad de la PA tanto en consulta como en el AMPA. Este algoritmo presenta la ventaja de tener una elevada eficiencia, con un bajo riesgo de falsos negativos, que no podrían beneficiarse del tratamiento antihipertensivo.

*HTA estadio 1 sin evidencia de afectación de órganos diana.* Esta situación clínica es uno de los casos que se pueden beneficiar ampliamente de la utilización de la MAPA y el AMPA. Si no concurren otros factores de riesgo, el tratamiento farmacológico debe ser pospuesto, por lo que llegado el caso, puede ser útil definir claramente si el paciente tiene o no cifras elevadas de PA. En los casos en que existan uno u otros factores de riesgo, puede ser útil la realización de la MAPA a diferencia del AMPA, si queremos obtener información sobre el perfil circadiano de 24 horas, que podría añadirse como un factor de riesgo adicional a considerar en el caso de los pacientes non-dipper.

*HTA límite con posible afectación de órganos diana.* En estos casos, la utilización de la AMPA como método de *screening* puede ser útil, aunque considerando las consecuencias de la posible confirmación diagnóstica de HTA, la MAPA sería la prueba a realizar en la mayoría de los pacientes, por que además como se ha comentado previamente, aportaría información sobre el perfil nocturno y la elevación matutina de la PA como factores de riesgo asociados.

*Valoración del perfil circadiano de la PA.* El perfil diario de la PA supone un descenso de la PA durante el período de descanso y sueño y una elevación durante el período de actividad. Este ritmo circadiano por tanto se relaciona más con el ritmo actividad-sueño que con el ritmo solar día-noche. Habitualmente la PA desciende durante el sueño por lo menos un 10% respecto de los niveles du-



rante la actividad. Existe un subgrupo de pacientes, en los cuales no se produce este descenso y se conocen como non-dipper en contraposición a los dipper. La trascendencia de este subgrupo de pacientes data de un estudio<sup>30</sup> en el que se comprobó una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares en oposición a los pacientes dipper. Estos datos han sido posteriormente corroborados en otros estudios<sup>31</sup>. Estudios transversales apoyan también esta hipótesis al demostrar una mayor prevalencia de HVI y afectación de los grandes vasos en este grupo de hipertensos<sup>32</sup>.

La prueba de elección para valorar el ritmo circadiano es la MAPA si bien su análisis suele ser bastante complejo debido a la cantidad de información que aporta. En la actualidad la opción más extendida es asumir por medio de un método inexacto como non dipper cuando el descenso nocturno de la PA es inferior al 10% de la diurna. Es muy importante no definir de manera rígida los períodos diurno y nocturno, ya que ello conduce a una clasificación incorrecta de los pacientes. Por ello, se recomienda utilizar el diario del paciente y definir *a posteriori* los períodos diurno y nocturno en función de los horarios de actividad y sueño (descanso)<sup>33</sup>.

Otra información de interés que aporta la MAPA es que detecta las elevaciones de la PA durante las primeras horas de la mañana y el despertar. Es conocido cómo durante estas horas se producen la mayoría de los eventos cardiovasculares. Una idea sugerente, todavía en proceso de maduración, sería que aquellos pacientes con ascensos bruscos de la PA en esas horas pudieran tener un mayor riesgo cardiovascular.

En conclusión, cabe decir que el conocimiento del perfil circadiano de la PA puede aportar información de interés, con frecuencia decisiva a la hora del tratamiento, por lo que la utilización racional de la MAPA es una alternativa a tener en cuenta en estos casos.

**Evaluación del tratamiento.** Una aplicación de gran trascendencia clínica para la determinación ambulatoria de la PA consiste en verificar la eficacia del tratamiento. La medición ambulatoria de la PA está especialmente indicada en aquellos pacientes en los que las cifras de PA en la consulta médica no concuerden con la afectación de los órganos diana a pesar de un correcto tratamiento. En estos casos, antes de modificar el mismo, puede ser interesante verificar las cifras de PA ambulatorias. En un interesante estudio<sup>34</sup>, que evalúa los cambios de actitud terapéutica en los pacientes remitidos para MAPA, se concluye que el tratamiento se modificó en el 46% de los casos después de la realización de la prueba. En esta situación, probablemente sea más eficiente utilizar inicialmente el AMPA, que además potencia la adherencia al tratamiento por parte del

paciente. En los casos de gran variabilidad tensional tanto intradía como interdía, donde sea difícil establecer una PA media, o ante cifras límite por AMPA debe realizarse una confirmación diagnóstica por medio de la MAPA<sup>35</sup>. Es importante remarcar que los valores de normalidad por AMPA no están aún adecuadamente definidos<sup>36</sup>.

Una situación de especial interés es la denominada hipertensión resistente o refractaria. Comprende aquellos hipertensos que están siendo tratados con dos o más fármacos en correcta asociación y dosis, a pesar de los cual sus cifras tensionales en consulta permanecen elevadas. En estos casos puede estar indicada el AMPA y más probablemente la MAPA, que además de contribuir a clarificar la situación, nos puede proporcionar información interesante sobre el perfil circadiano que con frecuencia puede estar alterado, bien como consecuencia de la propia hipertensión o del efecto combinado de los fármacos. Incluso en aquellos casos en los que se confirme la HTA resistente, la MAPA es útil para poder ajustar el tratamiento a lo largo de las 24 horas.

Un capítulo importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento, es el análisis del efecto farmacológico de 24 horas. A la hora de analizar el efecto de los fármacos durante el período de 24 h, únicamente la MAPA está indicada para la evaluación del índice valle/pico y el índice de homogeneidad.

Cada vez más frecuentemente se utilizan las mediciones ambulatorias para verificar la eficacia farmacológica en los ensayos clínicos. La utilización de AMPA permite evitar sesgos del observador y además por medio de la multiplicidad de mediciones, disminuye la variabilidad de la PA, con lo que se reduce el número de sujetos necesarios para encontrar diferencias entre dos terapias, o bien permite detectar pequeñas diferencias con el mismo número de sujetos. Estas ventajas son especialmente relevantes con la MAPA, que reduce por cuatro el número de individuos necesarios respecto de la PA en consulta<sup>37</sup>. Otra ventaja de utilizar la MAPA y el AMPA en los estudios clínicos, es que al detectarse la HTA de bata blanca y eliminarse el efecto placebo, se evita la inclusión inadecuada de pacientes que pudieran no verse beneficiados de la intervención y sesgar con ello los resultados.

**6. Episodios hipotensivos.** En ocasiones, fenómenos de mareo o debilidad, en particular en pacientes que están recibiendo tratamiento antihipertensivo, pueden ser secundarios a hipotensión. En estos casos, la MAPA (y menos el AMPA) puede detectar este fenómeno, los que nos permitirá indicar la actitud terapéutica adecuada. Es importante tener en cuenta, que si estos episodios son poco duraderos, determinaciones cada 15 minutos pueden no detectarlos. La MAPA nos ayuda igualmente a evaluar los

cuadros hipotensivos de origen posprandial, así como en aquellos pacientes predispuestos como los diabéticos y los mayores a consecuencia de una probable denervación autonómica<sup>27,31</sup>. En estos casos los pacientes pueden mantener cifras de PA normales durante el día y en cambio presentar cuadros de hipotensión ortostática inadvertidos o nocturnos como secundarios a la disfunción del sistema nervioso simpático.

Los fenómenos hipotensivos van a ser especialmente importantes en los pacientes con compromiso coronario, ya que la circulación coronaria tiene lugar fundamentalmente durante la diástole, y descensos bruscos de la PA pueden desencadenar cuadros isquémicos. La MAPA es en estos casos superior al AMPA para evaluar a los pacientes coronarios, más aún si se combina con un Holter de ECG.

**7. Hipertensión paroxística.** Los episodios de hipertensión paroxística han sido documentados en varias patologías y pueden constituir una indicación para MAPA, no así para AMPA. En este sentido la MAPA puede ser útil en el diagnóstico del feocromocitoma<sup>38</sup>.

## CONCLUSIONES

La AMPA y la MAPA son dos métodos de medición ambulatoria de la PA de gran utilidad para la práctica clínica que deben utilizarse de manera complementaria y no de forma excluyente. Probablemente desde un punto de vista práctico y eficiente, el AMPA sea la técnica inicial de elección en una gran mayoría de casos como método de despistaje, ya que tiene un peso económico menor, es técnicamente más sencillo y no precisa de un equipamiento humano y tecnológico como la MAPA. Además permite en ocasiones mejorar la adherencia del paciente al tratamiento, así como estimular su co-responsabilidad en el cuidado de su salud. Presenta sin embargo el inconveniente de no tener unos valores límite bien establecidos, lo que en algunos casos limita su utilidad desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. La utilización juiciosa de la MAPA es probablemente la alternativa más rentable y eficiente. No parece oportuno realizarla indiscriminadamente a todo sujeto hipertenso, pero ante situaciones donde el AMPA no permite obtener una conclusión certera, la MAPA permite definir con mayor precisión. Además es importante conocer bien aquellas indicaciones exclusivas de la MAPA, como son el perfil circadiano de la PA, los cuadros de hipotensión sobre todo en sujetos coronarios y predispuestos y la verificación de la eficacia terapéutica a lo largo de 24 horas entre otros, especialmente cuando los resultados van a tener una influencia importante en la actitud terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bevan AT, Honour AJ, Scott FD: Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1969; 36: 329-44.
2. Mallion JM, De Gaudemaris R, Siché JP y cols.: Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by twenty-four-hour ambulatory monitoring. *J Hypertens* 1990; 8(Supl. 6): 49-55.
3. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A y cols.: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9: 355-60.
4. Pickering TG, James GD, Boddie C y cols.: How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-8.
5. Winberg N, Hoegholm A, Kristensen H y cols.: 24-hour ambulatory blood pressure in 352 normal danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens* 1995; 8: 978-86.
6. Mancia G, Zanchetti A, Cesana G y cols.: Ambulatory blood pressure normalcy: the Pamela Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G y cols.: Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
8. Staessen JA, Thijs L, Fagard R y cols.: Predicting cardiovascular risk using conventional and ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
9. Khatami RS, Swales JD, Banfield A y cols.: Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1071-6.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols.: 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(19): 2560-72.
11. Palatini P, Mormino P, Canali C: Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility: results of the HARVEST study. *Hypertens* 1994; 23: 211-6.
12. Mancia G: Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. *J Hypertens* 1990; 8(Supl. 7): S1-S13.
13. Verdecchia P: Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-51.
14. Palma-Gámiz JL, Arribas Jiménez A, González Juanatey JR, Marín Huerta E, Simarro Martín-Ambrosio E: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología para la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y la presión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 91-109.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Zampi I y cols.: Blunted nocturnal fall in BP in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88: 986-92.
16. Palma-Gámiz JL, Isasa MD, Recarte ME, Palazuelos V, López Beltrán E: Study and classification of circadian patterns of blood pressure in both normotensive and hypertensive patients. *J Ambulat Monitor* 1992; 5 (1): 21-31.
17. Ayman D, Goldshine AD: Blood pressure determinations by patients with essential hypertension: the difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940; 200: 465-74.
18. Watson RDS, Lumb R, Young MA: Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension-implications for initiating antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1987; 5: 207-11.
19. Pickering TG, James GD: Some implications of the difference between home, clinic and ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 1989; 7(Supl. 3): 65-72.
20. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2: 530-3.

21. Calderón A, Palma Gámiz JL: Correlación entre monitorización ambulatoria de la presión arterial y microalbuminuria en hipertensos esenciales, hipertensos de bata blanca y normotensos. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl. 6): 43.
22. Hoegholm A, Kristensen K, Bang L y cols.: Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 282-6.
23. Celis H, Staessen JA, Thijs L y cols.: Cardiovascular risk in white-coat and sustained hypertensive patients. *Blood Press* 2002; 11 (6): 352-6.
24. Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE y cols.: Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensive with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers). *Am J Hypertens* 2002; 15 (10 Pt 1): 844-50.
25. Bjorklund K, Lind L, Vessby B y cols.: Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. *Circulation* 2002; 106 (1): 63-8.
26. Verdecchia P, Porcellati C, Schillacci G y cols.: Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
27. Staessen JA, Thijs L, Fagard R y cols.: For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators: predicting cardiovascular risk using conventional and ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
28. Palatini P, Dorigatti F, Roman E y cols.: White-coat hypertension: a selection bias?. Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens* 1998; 16: 977-84.
29. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K y cols.: Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension assessed by self-measurement of blood pressure at home. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3301-6.
30. Shimada K, Suzuki Y, Shimosawa T y cols.: Diminished blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875-8.
31. Kario K, Pickering TG, Matsuo T y cols.: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38 (4): 852-7.
32. Verdecchia P, Schillacci G, Gatteschi C y cols.: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-6.
33. Pickering TG: How should the diurnal changes of blood pressure be expressed? *Am J Hypertens* 1995; 8: 681-2.
34. Grin JM, McCabe EJ, White WB: Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med* 1993; 118: 833-7.
35. Denolle T, Waeber B, Kjeldsen S y cols.: Self-measurement of blood pressure in clinical trials and therapeutic applications. *Blood Press Monit* 2000; 5 (2): 145-9.
36. Reims H, Fossum E, Kjeldsen SE, Julius S: Home blood pressure monitoring. Current knowledge and directions for future research. *Blood Press* 2001; 10 (5-6): 271-87.
37. Coats JS, Clark SJ, Conway J: Analysis of ambulatory blood pressure data. *J Hypertens* 1991; 9 (Supl. 8): 19-21.
38. Imai Y, Abe K, Miura Y: Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma: studies by long term blood pressure monitoring based on a volume-oscillometric method. *J Hypertens* 1988; 6: 9-15.

# Diagnóstico de la afectación cardíaca en la hipertensión arterial

J. E. Alcalá López, E. Refoyo Salicio, C. Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández y L. Rodríguez Padial  
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una afección cardiovascular cuyas consecuencias se reflejan sobre distintos órganos, pero especialmente sobre el propio aparato circulatorio y en particular sobre el corazón. La interrelación entre este órgano y la HTA es compleja, pudiendo afectar al corazón de una forma directa dando lugar a lo que conocemos como cardiopatía hipertensiva, o bien de una forma indirecta, ya que constituye un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de la enfermedad coronaria arteriosclerótica. Con respecto a ésta última, los datos epidemiológicos, especialmente los que provienen del estudio de Framingham<sup>1</sup>, muestran con claridad la importante contribución de la hipertensión no sólo a la enfermedad coronaria sino al resto de manifestaciones sistémicas de la arteriosclerosis (accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, etc.).

El concepto de cardiopatía hipertensiva ha cambiado a medida que lo ha hecho el conocimiento de esa entidad, debido sobre todo a la aplicación de las nuevas tecnologías. Inicialmente, se definía esta enfermedad como la existencia de insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en un paciente hipertenso, después de haber excluido otras causas de las mismas<sup>2</sup>. En la actualidad se ha observado que, antes de que la cardiopatía hipertensiva se haga clínicamente evidente y de que incluso pueda detectarse HVI, en algunos pacientes hipertenso existen alteraciones funcionales significativas en la función diastólica del VI y en la capacidad de relajación de las arterias coronarias<sup>3</sup>.

En cuanto a la HVI, se sabe desde hace años que la HTA, debido a su alta prevalencia en la población, es su causa más frecuente<sup>4</sup>. También es conocido que ni su duración ni un nivel concreto de severidad de elevación de las cifras de presión arterial son los únicos requisitos necesarios para que aparezca HVI, ya que otros muchos factores son importantes en su desarrollo, además de esas cifras. La afectación del miocardio parece ser mediada también en parte por

factores humorales y genéticos; de hecho, la HTA esencial tiende a ser considerada en la actualidad como un síndrome metabólico complejo en el que la elevación de la presión arterial no es más que una de sus manifestaciones clínicas<sup>5</sup>.

Como consecuencia de la enfermedad coronaria o debido a la cardiopatía hipertensiva en sí misma, el paciente puede desarrollar el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca (ICC). En nuestro medio, datos de estudios recientes nos indican que la cardiopatía hipertensiva constituye la primera causa de ICC<sup>6</sup>.

A continuación pasaremos a analizar detalladamente el papel que cada una de las técnicas y procedimientos tiene en el diagnóstico clínico de la cardiopatía hipertensiva.

## CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La cardiopatía hipertensiva en sus fases iniciales es totalmente asintomática. En las fases más avanzadas aparece una disminución de la capacidad de respuesta al esfuerzo que clínicamente se manifiesta por disnea de esfuerzo. Posteriormente, aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca de predominio izquierdo, como disnea progresiva hasta hacerse de reposo, ortopnea y disnea paroxística nocturna, que pueden estar acompañados o no de manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha. En el diagnóstico de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la disnea de esfuerzo tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 20%, la ortopnea una sensibilidad del 71% y una especificidad del 65% mientras que la disnea paroxística nocturna presenta respectivamente unos valores del 47% y del 75%<sup>7</sup>. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que muchos pacientes con HTA y disnea tienen disfunción diastólica del VI sin disfunción sistólica, por lo que estas estimaciones de sensibilidad y especificidad no son totalmente aplicables.

En la *exploración física*, el tamaño y la localización del latido apical es el signo más útil para el diagnóstico de dilatación e hipertrofia del VI. Se ha compro-



bado que un latido apical desplazado lateralmente hacia la izquierda (lateral a la línea medioclavicular) es un signo sensible (100%) aunque poco específico (18%) en el diagnóstico de crecimiento del VI. Un latido apical aumentado de tamaño, con un diámetro mayor de 3 cm, sí es un buen indicador de crecimiento del VI, con unas buenas cifras de sensibilidad y especificidad<sup>8</sup>. Además de su localización y tamaño, otro de los parámetros que se valoran en la exploración física del latido de la punta y que indica HVI es su mayor duración, ya que suele ser mayor de la mitad de la sístole.

En la auscultación cardíaca el segundo ruido suele estar aumentado y puede aparecer un soplo sistólico de eyección aórtico. Igualmente, pueden aparecer cuarto y tercer tono como indicadores de disfunción del VI. El cuarto tono suele indicar disfunción diastólica del VI con aumento del llenado auricular. El tercer tono patológico, que se ausculta en pacientes mayores de 30 años, suele indicar un VI no distensible o con disfunción sistólica, por lo que puede detectarse en pacientes con cardiopatía hipertensiva avanzada. Un estudio de Eagle y cols. muestra que los tres hallazgos clínicos que predicen mejor la disfunción sistólica del VI son: el tercer tono, la hipotensión y el latido de la punta desplazado<sup>9</sup>.

## RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La utilidad de esta prueba ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, dada la escasa sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de HVI. No obstante, proporciona información sobre el tamaño de la aorta así como sobre la insuficiencia cardíaca y sus signos radiológicos típicos: redistribución vascular, líneas B de Kerley, derrame pleural o edema alveolar bilateral. Skorton<sup>10</sup>, tras analizar los estudios publicados, concluye que cuando se requiere información detallada del tamaño y la función del VI, como ocurre en la HTA, la radiografía debe ser sustituida por otras técnicas, dado su escaso valor diagnóstico. Por todo ello, en la actualidad no se recomienda la realización rutinaria de radiografía de tórax en el paciente hipertenso<sup>11</sup>.

## ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

El ECG es una técnica sencilla y económica, ampliamente extendida para evaluar la repercusión cardíaca de la HTA en la práctica clínica.

Las repercusiones de la cardiopatía hipertensiva sobre el ECG pueden deberse al aumento de la masa del VI o las complicaciones cardíacas de la HTA (isquemia, fibrilación auricular, etc.).

Los signos ECG debidos a la existencia de HVI se basan en la presencia de aumento de voltaje de las

**Tabla I Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda**

- Criterios de voltaje en derivaciones precordiales:
  - La suma de la onda R de  $V_5$  y de la onda S de  $V_1 \geq 35$  mm (índice de Sokolow-Lyon).
  - La onda R de  $V_5$  es  $\geq 26$  mm.
  - La suma de la onda R más alta y de la onda S más profunda es  $\geq 45$  mm.
  - La onda R de  $V_6$  es mayor que la onda R de  $V_5$ .
- Criterios de voltaje en derivaciones del plano frontal (extremidades):
  - La suma de la onda R de I y de la onda S en III  $\geq 25$  mm
  - La onda R de aVL es  $\geq 12$  mm.
  - La onda R en I es  $\geq 14$  mm
  - La onda R de aVF es  $\geq 21$  mm
- Criterios de voltaje en derivaciones del plano frontal y precordiales:
  - El *criterio de Cornell* tiene en cuenta la suma de la onda R de aVL y de la onda S de  $V_3$ , y utiliza valores de normalidad distintos para cada sexo:  $> 20$  mm en mujeres ó  $> 28$  mm en hombres<sup>57</sup>.

fuerzas del QRS debidas al VI, alteraciones de la repolarización, aumento del tiempo de activación ventricular y crecimiento auricular izquierdo<sup>12</sup>.

Los criterios de voltaje más utilizados se indican en la tabla I.

En la cardiopatía hipertensiva, puede objetivarse además del aumento del voltaje, alteraciones de la repolarización difusa («patrón de sobrecarga sistólica»): onda T alta y picuda en cara lateral y, en estadios más avanzados, inversión de la onda T y descenso del ST en las derivaciones I, aVL,  $V_5$  y  $V_6$ . El patrón de sobrecarga sistólica se asocia con más frecuencia a angina e isquemia miocárdica, aun en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas.

Por su parte, el crecimiento de aurícula izquierda es un signo precoz de crecimiento ventricular izquierdo. Es un dato que traduce con frecuencia la existencia de disfunción diastólica del VI, alteración que suele preceder a la HVI en la HTA<sup>13</sup>. Por ello, el crecimiento de aurícula izquierda puede aparecer en el ECG antes que la HVI.

Romhilt y Estes describieron un sistema de puntuación que tiene en cuenta todas las alteraciones electrocardiográficas comentadas típicas de la cardiopatía hipertensiva: aumento de voltaje, alteraciones de la repolarización, crecimiento auricular izquierdo y aumento del tiempo de activación ventricular (tabla II). Se obtiene la puntuación total sumando todos los puntos del ECG del paciente. Existe HVI cuando la puntuación total alcanzada es de cinco puntos o más. Si la puntuación es de 4 se diagnostica como de HVI probable.

**Tabla II Sistema de puntuación de Romhilt-Estes para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda<sup>58</sup>**

a. Amplitud de los complejos QRS: (Positivo si se presenta alguno de los siguientes)	3 puntos
– Onda R o S $\geq 20$ mm en las derivaciones de extremidades	
– $SV_1$ o $SV_2 \geq 30$ mm	
– $RV_5$ o $RV_6 \geq 30$ mm	
b. Segmento ST:	
(Positivo si se presenta el patrón de sobrecarga ventricular izquierda con el vector del segmento ST-T opuesto al vector medio de QRS)	
– Sin digital	3 puntos
– Con digital	1 punto
c. Crecimiento auricular izquierdo (Positivo si la fuerza terminal de la P en V1 tiene una profundidad $\geq 1$ mm con una duración $\geq 0,04$ s)	3 puntos
d. Desviación anormal del eje hacia la izquierda (Positivo si la desviación del eje eléctrico de QRS es de $-30^\circ$ o mayor)	2 puntos
e. Duración del QRS (Positivo si la duración del QRS es $\geq 0,09$ s)	1 punto
f. Deflexión intrínsecoide (Positivo si la deflexión intrínsecoide de $V_5$ o $V_6$ es $\geq 0,05$ s)	1 punto

### Utilidad del ECG en el diagnóstico de HVI en la HTA

El mayor problema del ECG en el diagnóstico de HVI es que es una técnica poco sensible, aunque su especificidad es elevada<sup>14</sup>. La sensibilidad de los criterios electrocardiográficos clásicos para la detección de HVI ecocardiográfica oscila desde el 0 al 22% mientras que la especificidad es bastante elevada (79-100%). Al comparar los distintos criterios, se vio que el de Cornell y la suma del voltaje del QRS de las 12 derivaciones tuvieron la mayor sensibilidad (15% y 22%, respectivamente) (fig. 1). Algunos autores han observado que el criterio de Cornell, que como se ha indicado combina derivaciones del plano frontal (miembros) y precordial, tiene una aceptable sensibilidad sin pérdida de especificidad en estudios comparativos con ecocardiografía y necropsia<sup>15</sup>.

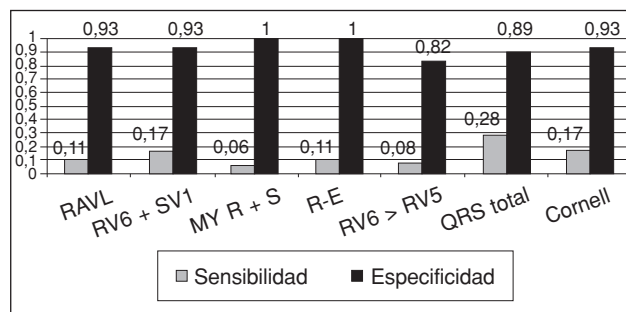


Figura 1.—Sensibilidad y especificidad de los criterios electrocardiográficos clásicos en el diagnóstico de la HVI en la HTA<sup>56</sup>.

Para aumentar la rentabilidad diagnóstica del ECG se ha intentado buscar nuevos criterios electrocardiográficos más sensibles utilizando diversas estrategias, que pueden ser agrupadas de la siguiente forma:

- Variación de los valores límite de la normalidad («punto de corte») de criterios de voltaje clásicos.

Rodríguez Padial y cols.<sup>16</sup> observaron que una relación  $RV_6:RV_5 > 0,65$  tenía una sensibilidad del 89% y una especificidad del 21% en el diagnóstico de HVI en los pacientes con HTA. Del mismo modo, modificando el punto de corte en la suma del QRS de las 12 derivaciones a una suma mayor de 120 mm, la sensibilidad era del 80% y la especificidad del 54% con una precisión diagnóstica del 70%<sup>17</sup>.

- Utilización de diferentes valores límite de la normalidad («puntos de corte») según el sexo y la raza.

Los varones tienen mayores voltaje y duración de los complejos QRS, tanto en sujetos con masa ventricular normal como en aquellos con HVI.

- Utilización de técnicas electrocardiográficas complementarias: producto del voltaje por la duración del complejo QRS.

El cálculo del producto de la duración del complejo QRS por su voltaje y la selección de criterios específicos para cada sexo mejora claramente la sensibilidad para el diagnóstico de HVI en los dos sexos<sup>18</sup>. Este criterio ha sido utilizado recientemente para la detección de pacientes hipertensos con HVI en el estudio LIFE, habiéndose confirmado que el 70% de los pacientes con hipertrofia electrocardiográfica tenían aumento de la masa del VI determinada ecocardiográficamente<sup>19</sup>.

- Criterios «mixtos», que agrupan parámetros electrocardiográficos y epidemiológicos (edad, sexo, índice de masa corporal, etc.)



La incorporación de factores clínicos y epidemiológicos a los meramente electrocardiográficos mejora significativamente la correlación del ECG con la masa del VI<sup>20</sup>. Norman y cols.<sup>21,22</sup> han analizado los factores que determinan la sensibilidad y especificidad del ECG y han observado que el sexo, la obesidad, la edad y el hábito tabáquico del sujeto afectan a la utilidad diagnóstica del ECG. Okin y cols. por su parte<sup>23</sup> han comprobado cómo el criterio de Cornell es el menos afectado en su rentabilidad diagnóstica por la obesidad.

En conclusión, aunque el ECG presente claras limitaciones en el diagnóstico de HVI, la incorporación de nuevos criterios electrocardiográficos y de factores epidemiológicos y clínicos han permitido mejorar su rentabilidad diagnóstica para el diagnóstico de HVI en el paciente hipertenso, sobre todo a la hora de incrementar su sensibilidad diagnóstica. Todo ello, unido a su amplia disponibilidad y bajo coste hace que se recomiende su uso rutinario en el diagnóstico de HVI en la HTA.

## **DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO**

La determinación en sangre de determinadas moléculas que pueden actuar como marcadores del remodelado miocárdico que ocurre en la cardiopatía hipertensiva es hoy día ya una realidad. En la actualidad se investiga si se podrían identificar de forma temprana mediante una simple analítica aquellos pacientes cuyo miocardio sufre estrés biomecánico y está evolucionando hacia disfunción o insuficiencia cardíaca.

- Existen datos preliminares en estudios realizados con pacientes en diferentes situaciones clínicas (miocardiopatía dilatada<sup>24</sup>, estenosis valvular aórtica<sup>25</sup>) que sugieren que la determinación en sangre de cardiotrofina-1 podría ser un marcador del proceso de HVI como respuesta a una situación de estrés biomecánico. La cardiotrofina-1 es una proteína que se sintetiza en el cardiomiocito y que se acumula en el citoplasma, pero que cuando su cuantía es muy grande, es secretada al espacio extracelular y desde allí pasa a la sangre, donde se puede identificar por métodos inmunobioquímicos.
- Por su parte, recientes estudios apuntan la posibilidad de que los péptidos natriuréticos presentes en la sangre podrían ser marcadores no sólo de la función, sino también de la estructura ventricular. Se ha publicado que los valores circulantes del péptido natriurético cerebral se relacionan tanto con el grado de disfunción sistólica como con el grado de hipertrofia del VI en una población de pacientes hipertensos<sup>26</sup>.

- Otros grupos están trabajando en la determinación de marcadores bioquímicos de la fibrosis miocárdica que ocurre en los pacientes hipertensos. Datos recientes indican que los valores circulantes del propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PIP) se correlacionan de forma directa y significativa con la cuantía del depósito miocárdico de fibras de colágeno<sup>27</sup> y que los valores de PIP y la cuantía de la fibrosis miocárdica regresan de forma paralela con el tratamiento antihipertensivo<sup>28</sup>.
- Aún más prometedor parecen ser las determinaciones proteómicas que analizan las modificaciones cuantitativas y cualitativas del conjunto de proteínas de los cardiomiocitos. En un trabajo muy reciente se ha analizado el proteoma del miocardio humano y se ha observado que las 6 isoformas de la cadena pesada de la  $\beta$ miosina, que se pueden determinar en suero mediante radioinmunoanálisis, se expresan en exceso en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y que además cuando la hipertrofia se revierte mediante tratamiento antihipertensivo, las isoformas 5 y 6 desaparecen<sup>29</sup>.

## **ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER**

La ecocardiografía es hoy día la técnica diagnóstica más empleada en la clínica para evaluar la repercusión cardíaca de la HTA. Analizaremos a continuación la utilidad de la técnica en la valoración de la cardiopatía hipertensiva para resumir por último las indicaciones actuales para su realización en el paciente hipertenso.

### **Medición de las dimensiones, la masa y los volúmenes ventriculares**

Se sabe desde hace años que la ecocardiografía es una técnica más sensible y específica que el ECG en la detección de HVI<sup>30</sup>. Se pueden utilizar diferentes técnicas ecocardiográficas para el cálculo de la masa y los volúmenes del VI: modo M, bidimensional y tridimensional.

### **Ecocardiografía modo M**

Es una técnica ampliamente usada en la práctica clínica desde que Devereux validara el método con estudios necrópsicos<sup>31</sup>.

La principal ventaja del modo M es su alta resolución espacial, pero tiene notables inconvenientes, como el hecho de ser una técnica unidimensional que valora la masa de una estructura tridimensional (se asume que

el corazón es un elipsoide truncado). Otra importante limitación deriva de que se estima también que los grosores medidos en la base son representativos del grosor de todo el VI. Los errores en la práctica clínica vienen sobre todo derivados de la incorrecta alineación del cursor, ya que una situación del mismo que no sea perpendicular a las estructuras cardíacas origina una sobreestimación de las medidas realizadas.

La simple medición de los grosores de la pared posterior y del septo interventricular permite en la práctica clínica rutinaria la valoración de la HVI (habitualmente se considera HVI si el grosor de las paredes es mayor de 11 mm). Sin embargo, la valoración más precisa de la HVI se debe realizar mediante la determinación de la masa ventricular. En la figura 2 se representan los dos métodos más usados y las fórmulas usadas para el cálculo de la masa del VI: en el de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE) los ecos endocárdicos son incluidos en el grosor del septo y la pared posterior y las mediciones se realizan al comienzo del QRS; por el contrario en el método de Penn los ecos endocárdicos no se incluyen en las paredes del ventrículo y sí en la cavidad y las medidas se realizan coincidiendo con el pico de la onda R del ECG.

Habitualmente las cifras de la masa de VI se corrigen para la superficie corporal, obteniendo el índice de masa ventricular izquierda (IMVI). No hay criterios uniformes para considerar desde qué cifra de IMVI existe HVI, si bien se suelen aceptar los valores obtenidos de la población de Framingham (IMVI superior a 134 g/m<sup>2</sup> en hombres y por encima de 110 g/m<sup>2</sup> en mujeres). Otros autores prefieren corregir la masa de

VI por la altura, para evitar la infraestimación que provoca la obesidad, considerándose en este caso HVI a partir de 134 g/m en el hombre y 102 g/m en la mujer.

Para la cuantificación de los volúmenes ventriculares esta técnica es poco fiable, y su uso ha disminuido notablemente con este fin en los últimos años.

### Ecocardiografía bidimensional

Se utilizan con mucha frecuencia para el cálculo de la masa de VI. Las mediciones realizadas por medio de la fórmula del área-longitud (elipsoide prolada) o según distintas asunciones geométricas (elipsoide truncado, cilindro, cilindro-hemielipsoide...) permiten un cálculo exacto y reproducible<sup>32</sup>, especialmente en ventrículos con morfologías anormales, pero su utilidad en la clínica es limitada por su complejidad práctica. La ecocardiografía bidimensional permite realizar medidas con independencia de la posición del corazón, siendo su principal limitación la visualización correcta de los bordes endocárdicos y epicárdicos. Todos los cálculos ecocardiográficos de la masa de VI están basados en la asunción de que el volumen del miocardio es igual al volumen contenido dentro de los bordes epicárdicos del VI menos el volumen de la cavidad delimitada por el endocardio; posteriormente este valor se multiplica por la gravedad específica del músculo cardíaco, que es 1,05. Los valores normales de la masa del VI con la técnica bidimensional son: 148 ± 26 g/m<sup>2</sup> en hombres y 108 ± 21 g/m<sup>2</sup> en mujeres.

En cuanto a la medición de los volúmenes ventriculares esta técnica ofrece una correcta estimación de los mismos. Se usan tres tipos de aproximaciones para este cálculo: la representación que asume el VI como una figura única (la elipsoide prolada: métodos cúbico y de área-longitud), la suma de volúmenes de figuras más pequeñas de configuración similar (método de la regla de Simpson) o los volúmenes de una combinación de diferentes figuras geométricas. Diversos estudios han demostrado su utilidad en la clínica en este sentido, si bien se ha visto que infraestiman los volúmenes cuando se comparan con los obtenidos con las ventriculografía isotópica y de contraste<sup>33</sup>. Los valores normales para hombres y mujeres respectivamente, referidos a la superficie corporal, son de 67 ± 9 y 61 ± 13 ml/m<sup>2</sup> para el volumen telediastólico y de 27 ± 5 y 26 ± 7 ml/m<sup>2</sup> para el telesistólico.

### Ecocardiografía tridimensional

Es una técnica ecocardiográfica más exacta que las previamente descritas para el cálculo de la masa del VI<sup>34</sup>, especialmente en el caso de ventrículos con alteraciones geométricas o segmentarias de la contractilidad, si bien su uso en la clínica no está aún

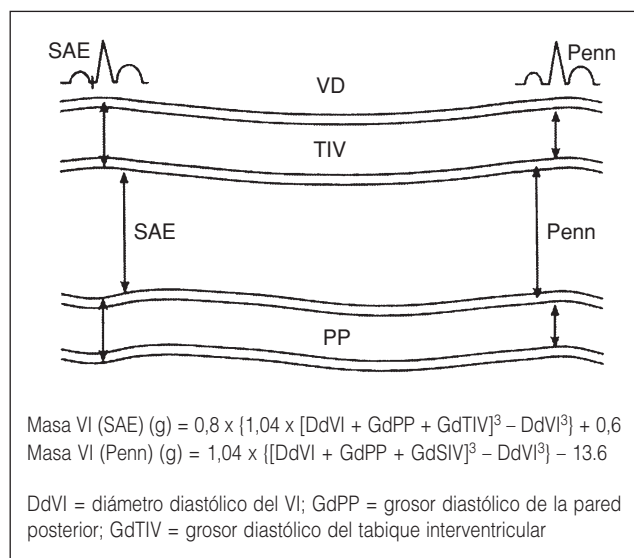


Figura 2.—Métodos de medida y fórmulas para el cálculo de la masa del VI con ecocardiografía modo M.

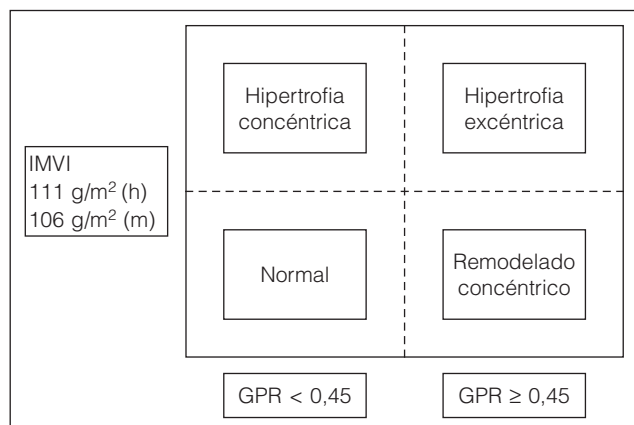


Figura 3.—Subgrupos morfológicos según el grosor parietal relativo de la pared (GPR) ( $GPR = 2 \times GdPP / DdVI$ ) y el índice de masa de VI (IMVI)<sup>38</sup>.

extendido. En cuanto a la estimación de los volúmenes ventriculares, la ecocardiografía tridimensional realiza también una infraestimación respecto a los valores obtenidos por ventriculografía isotópica o de contraste y con la resonancia magnética (RM)<sup>35</sup>.

### Valor pronóstico de la determinación de la masa de VI con ecocardiografía

La detección de la HVI con ecocardiografía nos ha permitido conocer mejor el *valor pronóstico* de dicho hallazgo en el paciente hipertenso. Así, el aumento de la masa ventricular detectado con ecocardiografía ha demostrado en múltiples estudios ser un potente predictor de morbi-mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres, independientemente de las cifras de presión arterial y de otros factores de riesgo<sup>36</sup>.

Otra de las grandes aportaciones de la ecocardiografía en el estudio de la masa de VI en la cardiopatía hipertensiva es que nos ha permitido conocer con detalle distintos aspectos morfológicos también con implicaciones pronósticas. Así, Savage y cols.<sup>37</sup> dividieron la hipertrofia del VI en tres grandes grupos morfológicos, dependiendo de la relación del grosor del tabique interventricular con la pared posterior ( $\geq 1,3$  en la hipertrofia septal desproporcionada), y de la relación de la hipertrofia de las paredes ventriculares con el tamaño de la cavidad (grosor parietal relativo  $\geq 45\%$  en la hipertrofia concéntrica y  $< 45\%$  en la excéntrica). Posteriormente, Ganau y cols.<sup>38</sup> ha elaborado una nueva clasificación de la cardiopatía hipertensiva según el grosor parietal relativo y el índice de masa de VI, en la que se establece el denominado «remodelado concéntrico» del VI, que es un patrón morfológico con aumento relativo del grosor de las paredes ventriculares

sin aumento de la masa y que está presente en el 13% de los pacientes hipertensos estudiados en su serie (fig. 3). Estas clasificaciones morfológicas tienen interés práctico, ya que se ha demostrado que tienen implicaciones pronósticas importantes. Así, se sabe que los pacientes hipertensos con HVI concéntrica tienen mayor morbi-mortalidad que los pacientes con otros patrones de HVI<sup>39</sup>, y que aquellos con remodelado concéntrico del VI tiene peor pronóstico que los pacientes sin ese engrosamiento relativo de las paredes.

### Evaluación de la función sistólica de VI

La ecocardiografía se ha convertido en el método no invasivo de elección para estimar la fracción de eyección del VI en el paciente hipertenso debido a su exactitud, reproducibilidad y amplia disponibilidad. Habitualmente en la cardiopatía hipertensiva la función sistólica de VI suele ser normal (fracción de eyección superior al 55%).

Existen numerosos estudios clínicos y experimentales que han demostrado su buena correlación con las mediciones directas de volumen o con el clásico estándar de referencia clínico que ha sido la ventriculografía de contraste. Los métodos más empleados se realizan con ecocardiografía bidimensional y son los empleados para el cálculo de los volúmenes ventriculares que ya fueron comentados con anterioridad: los métodos que usan la representación del VI como una elipsoide prolada (área-longitud y cúbico), otros que realizan otras asunciones geométricas complejas del VI y, sobre todo, el que usa la regla de Simpson modificada.

### Evaluación de la función diastólica de VI

La introducción de la ecocardiografía Doppler ha modificado significativamente la forma de evaluar de forma no invasiva la función diastólica del VI. En el estudio de esta función, destaca la valoración del flujo transmitral obtenido con Doppler pulsado en el borde libre de los velos mitrales. La valoración por ecocardiografía de la función diastólica es muy compleja, ya que en los parámetros analizados no sólo intervienen la relajación y la distensibilidad ventriculares, sino también otros parámetros como la edad, las condiciones de carga, la conducción AV, la función del pericardio, etc. Ello ha motivado que, además del análisis de los parámetros más útiles obtenidos del flujo transmitral (onda E o protodiastólica, onda A o telediastólica, relación E/A, tiempo de deceleración de onda E, tiempo de relajación isovolumétrica), se tenga que recoger para completar el estudio información del flujo con Doppler pulsado de otras estructuras como las venas pulmonares (relación ondas diastólica /

**Tabla III Patrones de función diastólica según las variables obtenidas del estudio Doppler del flujo de llenado mitral y del flujo de venas pulmonares**

	Patrón normal	Relajación lenta	Pseudonormal	Restrictivo
Velocidad onda E (cm/s)	85 ± 15	↓	↑	↑↑
Velocidad onda A (cm/s)	56 ± 13	↑	↓	↓
E/A	1-2	< 1	1-2	> 2
Tiempo de deceleración (onda E) (ms)	160-240	> 220	160-200	< 150
Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)	70-90	> 100	60-100	< 60
S/D	≥ 1	> 1	< 1	< 1
Onda Ar (cm/s)	< 35	↑	↑	↑↑
Duración A/ Duración A <sub>r</sub>	> 1	> 1	< 1	< 1

S/D = relación entre la onda sistólica y diastólica del flujo de venas pulmonares.

A<sub>r</sub> = onda A reversa del flujo pulmonar.

sistólica, amplitud y duración de la onda A reversa)<sup>40</sup>.

Integrando toda la información funcional, se han descrito básicamente tres patrones de disfunción diastólica, que pueden estar presentes en un paciente dado con cardiopatía hipertensiva (tabla III). El patrón de alteración de la relajación se observa con frecuencia en pacientes con HVI y sin datos clínicos de ICC. En una fase más avanzada de disfunción diastólica, así como en los pacientes con disfunción sistólica acompañante, aparecen los dos patrones típicos de alteración de la distensibilidad (patrones «pseudonormal» y restrictivo) que se han identificado como patrones de mal pronóstico. Además de los parámetros Doppler que nos permiten distinguir un patrón de llenado mitral normal de uno «pseudonormal», la realización de una maniobra de Valsalva puede desenmascarar un patrón pseudonormal, ya que al terminar dicha maniobra y durante un breve tiempo se puede evidenciar un patrón típico de alteración de la relajación.

Recientemente, se han incorporado tres nuevas técnicas para analizar la función diastólica del VI en los pacientes con HTA:

- El Doppler tisular (DT) permite registrar las velocidades del movimiento de la pared ventricular usando una técnica de Doppler pulsado. Esta técnica parece ser más sensible que el flujo mitral y de venas pulmonares para la detección de disfunción diastólica en pacientes con HTA con o sin HVI<sup>41</sup>. Se sabe además que el septo basal es el segmento que con más frecuencia presenta alteraciones de la función diastólica valoradas con DT en los pacientes hipertensos<sup>42</sup>. Esta técnica per-

mite además diferenciar el patrón mitral normal del pseudonormal, así como estudiar la asincronía de la relajación, habiéndose demostrado en algún estudio la existencia de una relación directa entre la asincronía en el VI y el grado de HVI<sup>43</sup>.

- La velocidad de propagación del flujo de llenado precoz mitral en el VI usando la técnica de modo M color ha sido considerado también como un método que estudia la función diastólica. Esta velocidad está disminuida en pacientes con HTA, con o sin HVI<sup>44</sup>. Este índice parece ser también independiente de las condiciones de carga y puede ser útil para desenmascarar disfunción diastólica en los pacientes hipertensos con un patrón mitral pseudonormal.
- La caracterización cuantitativa de la textura miocárdica por medio del análisis de la reflectividad de los ultrasonidos (backscatter) se ha visto que tiene una relación directa con el contenido de colágeno del tejido miocárdico. Recientemente se ha comprobado que existe una asociación entre esta reflectividad y el deterioro progresivo de la función diastólica en pacientes hipertensos, por lo que el análisis de ese parámetro podría ser útil en la valoración de la función diastólica en la HTA<sup>45</sup>.

### Estudio de la reserva coronaria

Los pacientes hipertensos presentan patología de la microcirculación coronaria que puede ser valorado con técnicas ecocardiográficas de forma no invasiva.

Se han publicado estudios en los que se ha valorado la reserva de flujo coronario en la arteria des-

cedente anterior con ecocardiografía transtorácica usando transductores de alta frecuencia. Para ello, se estudia el flujo coronario basal y tras la administración de vasodilatadores y se obtiene un cociente que tiene una buena correlación con el mismo parámetro determinado por Doppler intracoronario<sup>46</sup>. Otros trabajos publicados previamente ya habían obtenido similares resultados usando la ecocardiografía transesofágica<sup>47</sup>.

Especial interés tiene el desarrollo en los últimos años la introducción en ecocardiografía de la imagen bidimensional con segundo armónico; ello unido al empleo de los ecopotenciadores nos permite el estudio de la reserva de flujo coronario al analizar las curvas de videointensidad a lo largo del tiempo<sup>48</sup>.

### **Indicaciones de la ecocardiografía-Doppler en la HTA**

Aunque la ecocardiografía es una técnica insustituible en el estudio de la HVI en el paciente hipertenso, no parece razonable su uso indiscriminado por motivos clínicos. En general, desde nuestro punto de vista, el ecocardiograma estaría indicado en las siguientes situaciones clínicas<sup>49</sup>:

- El paciente con disnea, para establecer si existe disfunción sistólica o diastólica, lo cual tiene importancia pronóstica y terapéutica.
- El paciente asintomático con hipertrofia severa en el ECG, para descartar cardiopatía isquémica asociada o disfunción sistólica asintomática.
- El paciente con cifras límite de presión arterial en el cual se instaurará tratamiento antihipertensivo si se demuestra afectación de órganos diana.

En la tabla IV se recogen las indicaciones de ecocardiografía en la HTA según la ACC/AHA.

### **TÉCNICAS ISOTÓPICAS**

Ya que estas técnicas de imagen analizan el «pool» sanguíneo y no el miocardio directamente, la masa de VI no puede ser cuantificada.

Si bien su utilidad en la práctica clínica ha disminuido debido al gran desarrollo que ha experimentado la ecocardiografía, la angiografía con radionúclidos es una técnica ampliamente usada y validada en el estudio del tamaño y la función cardíacas, ya que registra los cambios dinámicos del volumen ventricular a lo largo del ciclo cardíaco. Estos cambios en el volumen son representados en curvas actividad-tiempo, por lo que permite analizar tanto la función sistólica (sin realizar asunciones geométricas) como la función diastólica de VI cuando lo que se analiza es la fase de llenado del ciclo cardíaco obtenido tras la adquisición sincronizada de un estudio en equilibrio. El parámetro más usado que estudia la relajación de VI es el llamado «peak filling rate», que valora el tiempo en el que se alcanza el pico del llenado diastólico rápido. Este parámetro con frecuencia es anormal en pacientes con HTA antes de que exista disfunción sistólica.

Cuando se realizan estudios isotópicos durante un protocolo de ejercicio físico, se ha observado que muchos de los pacientes hipertensos con hipertrofia de VI que tienen alterados los parámetros de llenado diastólico, también presentan un reducido aumento en el volumen telediastólico con el esfuerzo, lo que origina un volumen latido reducido y una menor fracción de eyección con el esfuerzo de la esperada<sup>50</sup>.

**Tabla IV Indicaciones de ecocardiografía en la HTA (ACC/AHA)<sup>59</sup>**

<b>Clase I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estudio de la función del VI, hipertrofia y remodelado concéntrico (si importancia clínica)</li> <li>– Detección y valoración funcional de la enfermedad coronaria concomitante</li> <li>– Seguimiento del tamaño y dimensiones del VI en pacientes con disfunción ventricular si se ha producido un cambio significativo en la clínica o para guiar el tratamiento</li> </ul>
<b>Clase IIa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Detección de alteraciones de la función diastólica independientemente de la función sistólica</li> <li>– Valoración de HVI en pacientes con HTA «borderline» sin HVI en el ECG, para guiar la decisión de iniciar tratamiento farmacológico</li> </ul>
<b>Clase IIb</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Valoración de la función de VI para estratificación de riesgo y pronóstico</li> </ul>
<b>Clase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Reevaluación para guiar el tratamiento según la regresión de la masa ventricular</li> <li>– Reevaluación de la función ventricular en pacientes asintomáticos</li> </ul>



Otra de las utilidades de los estudios isotópicos en los pacientes hipertensos consiste en la valoración de los defectos de perfusión miocárdica. Se sabe además desde hace tiempo que estos defectos de perfusión tras la inyección de Talio-201 en pacientes hipertensos con dolor torácico que no tienen lesiones significativas en las arterias coronarias epicárdicas se deben a una disminución de la reserva coronaria<sup>51</sup>. Recientemente se han empleado las imágenes sincronizadas de perfusión miocárdica con tecnecio-99m-sestamibi con el objeto de cuantificar de forma simultánea al estudio de perfusión miocárdica, el tamaño y la función sistólica del VI.

### **TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA ULTRARRÁPIDA**

También llamada cine TAC o tomografía computerizada por haz de electrones, es una técnica de imagen que en pocos segundos obtiene imágenes dinámicas de todo el corazón y los grandes vasos. Permite estudiar el tamaño, la forma y la masa de VI así como la función global y segmentaria en reposo o tras ejercicio en los pacientes hipertensos. Otra utilidad importante de esta técnica radiológica es la información funcional que aporta, lo cual nos ayudará a aumentar nuestro conocimiento de la función diastólica en la HTA<sup>52</sup>.

### **RESONANCIA MAGNÉTICA**

Es una técnica de imagen de reciente desarrollo que proporciona imágenes del corazón y de los grandes vasos estáticas y dinámicas de gran calidad virtualmente desde cualquier plano u orientación. La combinación de secuencias spin-echo y gradiente-eco permite un estudio completo de las dimensiones y la función ventricular. Sus ventajas principales sobre la ecocardiografía son su mayor sen-

sibilidad y exactitud de medida, la no necesidad de realizar asunciones geométricas para los cálculos y la ausencia de interferencias por otras estructuras. Su utilidad en el diagnóstico de la cardiopatía hipertensiva se puede resumir en tres aspectos:

- Cuantificación de la masa ventricular izquierda. La RM es hoy día la técnica más exacta en este sentido<sup>53</sup>, empleándose en la práctica para ello secuencias de cine de gradiente-eco. En el plano de eje corto se adquieren múltiples secuencias paralelas desde el surco aurículo-ventricular al ápex y posteriormente se traza en cada imagen los bordes epicárdicos y endocárdicos en telediástole. Aplicando el método de Simpson se obtiene el volumen epicárdico y restando de éste el volumen telediastólico se obtiene un valor que, multiplicado por 1,05 (densidad del músculo), nos da la masa ventricular.
- Valoración de la función sistólica. En secuencias de gradiente-eco en el plano de eje corto se calculan los volúmenes ventriculares y, a partir de ahí, se obtiene la fracción de eyección. Los valores así obtenidos son muy exactos y reproducibles, por lo que permite una buena monitorización de los cambios a lo largo del tiempo en un paciente individual.
- La función diastólica puede ser estudiada en los pacientes hipertensos observando los cambios volumétricos en las cavidades durante la diástole con secuencias gradiente-eco así como midiendo el flujo transmitral con secuencias de «mapeo» de velocidad de flujo<sup>54</sup>.

En la tabla V se resume la utilidad de las distintas técnicas de imagen en la valoración de la afectación cardíaca y de los grandes vasos en el paciente hipertenso.

En la tabla VI se indican brevemente las ventajas e inconvenientes de las principales técnicas de imagen en la valoración de la cardiopatía hipertensiva.

**Tabla V Comparación de distintas técnicas de imagen para estudiar la función del corazón y la anatomía de los grandes vasos<sup>60</sup> (modificado)**

Técnica de imagen	Fracción de eyección	Masa de VI	Volumen de VI	Función diastólica	Contractilidad segmentaria	Anatomía grandes vasos
ISÓTOPOS	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
TAC	No	No	No	No	No	Sí
CINE TAC	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
RM	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
ECOCARDIOGRAFÍA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí



**Tabla VI Principales ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas de imagen en la valoración de la cardiopatía hipertensiva<sup>60</sup> (modificado)**

Técnica de imagen	Ventajas	Inconvenientes
ISÓTOPOS	Amplia disponibilidad	Radiación, pacientes obesos
TAC	Amplia disponibilidad	Radiación, uso de contraste
CINE TAC	Gran versatilidad y precisión	Radiación, contraste, disponibilidad
RM	Versatilidad, precisión, no radiación	Disponibilidad, contraste, tiempo de exploración
ECOCARDIOGRAFÍA	Amplia disponibilidad, no radiación ni contraste	Ventana acústica, variabilidad interobservador

## TÉCNICAS INVASIVAS (HEMODINÁMICA)

Además de la valoración mediante ventriculografía de contraste de la función sistólica de VI, la principal utilidad de la hemodinámica en la valoración de la cardiopatía hipertensiva se centra en el estudio de la función diastólica. Así, la presión del VI se puede medir con micromanómetros de alta fidelidad, lo que permite un análisis de la relajación activa y de la rigidez de la cámara<sup>55</sup>. Para estimar la relajación activa se usan varios índices, entre los que destacan la  $dP/dt$  negativa máxima y el tiempo requerido para que disminuya la presión intraventricular al 50%; no obstante, estas variables dependen de un gran número de factores, entre los que se incluyen la frecuencia cardíaca y la presión sistólica. En el estudio de la rigidez de la cámara se emplean el cálculo de la constante  $\tau$  a partir de la curva de presión ventricular y el análisis de las curvas de presión-volumen durante la fase pasiva diastólica.

A pesar de su exactitud en la valoración de la función diastólica, su empleo en la clínica habitual está muy limitado en la actualidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kannel WB: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JA-MA* 1996; 275: 1571-6.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Boston: Little Brown and Co, 1979: 12.
- Parodi O, Neglia D, Sambucetti D, Marabotti C, Palombo C, Donato L: Regional myocardial flow and coronary reserve in hypertensive patients. *Drugs* 1992; 44 (Supl.): 48-55.
- Kannel WB, Gordon T, Offutt D: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
- Frohlich ED, Tarazi RC: Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 1979; 44: 959-63.
- González Juanatey JR, Alegría E, Vidal JV, Caro JL, García Acuña M, González Maqueda I: Impacto de la hipertensión sobre las enfermedades cardíacas en España. El estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 139-49.
- Zema MJ, Masters AP, Malignouff D: Dyspnea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver. *Chest* 1984; 85: 59-64.
- Eilen SD, Crawford MH, O'Rourke RA: Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. *Ann Intern Med* 1983; 99: 628-30.
- Eagle KA, Quettermous T, Singer DE, Mulley AG, Reder VA, Boucher CA y cols.: Left ventricular ejection fraction. Physician estimates compared with gated blood pool scan measurements. *Arch Intern Med* 1988; 148: 882-5.
- Skorton DF: Chest radiography lacks utility for detecting left ventricular dysfunction. *ACP Journal Club* 1997; 127: 77.
- Rodríguez Padial L: Diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda en la práctica clínica. Historia y electrocardiograma. *Rev Esp Cardiol* 2002; Supl. 2: 36B- 49B.
- Bayés de Luna A: Tratado de electrocardiografía clínica. Barcelona. Ed. Científico Médica; 1988; p. 158.
- Genovesi-Ebert A, Marabotti C, Palombo C, Ghione S: Electrocardiographic signs of atrial overload in hypertensive patients: indexes of abnormality of atrial morphology or function? *Am Heart J* 1991; 121: 1113-8.
- Levy D, Labib SB, Anderson KM, Chistiansen JC, Kannel WB, Castelli WP: Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 1144-6.
- Casale PN, Devereux RB, Kligfield P: Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy, development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 572-80.
- Rodríguez Padial L, Navarro A, Sánchez J: RV6:RV5 voltage ratio in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 66: 869-71.
- Rodríguez Padial L: Usefulness of total 12-lead QRS voltage for determining the presence of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 261-2.
- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P: Time-voltage area of the QRS for the identification of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 27: 251-8.
- Devereux RB, Bella J, Boman K, Gerdtz E, Nieminen MS, Rokkedal J y cols.: Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Press* 2001; 10(2): 74-82.
- De Vries SO, Heesen WF, Beltman FW, Kroese AH, May JF, Smit AJ y cols.: Prediction of left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 974-8.
- Norman JE, Levy D, Campbell G, Bailey JJ: Improved detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy using a new electrocardiographic algorithm. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1680-6.

22. Norman JE, Levy D: Adjustment of ECG left ventricular hypertrophy criteria for body mass index and age improves classification accuracy. The effects of hypertension and obesity. *J Electrocardiol* 1996; 29: 241-7.
23. Okin PN, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P: Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: test performance in relation to definition of hypertrophy and presence of obesity. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 124-31.
24. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T y cols.: Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1485-90.
25. Talwar S, Downie PF, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL: Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 15-9.
26. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F y cols.: Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
27. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano E, Etayo JC y cols.: Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-35.
28. López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL y cols.: Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I to assess the cardio-reparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 286-91.
29. Sánchez del Pino M, González A, Díez J: Proteomic approach to hypertensive heart disease (unpublished date).
30. Woythaler JN, Singer SL, Kwan OL: Accuracy of echocardiography versus electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy: comparison with post-mortem mass measurements. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 305-11.
31. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I y cols.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
32. Reichel N, Helak J, Plappert T: Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation* 1983; 67: 348-52.
33. Schnittger I, Fitzgerald PJ, Daughters GT, Ingels NB, Kantrowitz NE, Swazkopf A y cols.: Limitations of comparing left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography, myocardial markers and cineangiography. *Am J Cardiol* 1982; 50: 512-9.
34. Gopal AS, Keller AM, Shen Z: Three-dimensional echocardiography: *in vitro* and *in vivo* validation of left ventricular mass and comparison with conventional echocardiographic methods. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 504-13.
35. Schmidt MA, Ohazama CJ, Agyemmon KO, Freidlin RZ, Jones M, Laurienzo JM y cols.: Real-time three-dimensional echocardiography measurement of left ventricular volumes. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1434-9.
36. Levy D, Anderson KM, Savage DD: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors (The Framingham Heart Study). *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
37. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J y cols.: The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75 (Supl. 1): 26-33.
38. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS y cols.: Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
39. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Largagh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
40. Appleton CP, Firstenberg MS, García MJ: The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: a current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18: 513-46.
41. Shimizu Y, Uematsu M, Shimizu H: Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as a non-invasive indicator of left ventricular diastolic function: comparison with transmitral flow mitral indices. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1418-25.
42. Galderisi M, Caso P, Severino S: Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Hypertens* 1999; 17: 685-93.
43. De Marchi SF, Allemann Y, Seiler C: Relaxation in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: relations between hypertrophy and diastolic function. *Heart* 2000; 83: 678-84.
44. Kitabatake A, Mikami T, Nishihara K: Clinical significance of non-invasive assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography. *J Cardiol* 2001; 37 (Supl. 1): 109-13.
45. Maceira A, Barba J, Belouqui O, Díez J: Ultrasonic backscatter and diastolic function in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 239-43.
46. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T: Non-invasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography. Comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1251-9.
47. Mundigler G, Zehetgruber M, Christ G, Siostrzonek P: Comparison of transesophageal coronary sinus and left anterior descending coronary artery Doppler measurements for the assessment of coronary flow reserve. *Clin Cardiol* 1997; 20: 225-31.
48. Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC: Second harmonic imaging of an intravenously administered echocardiographic contrast agent: Visualization of coronary arteries and measurement of coronary blood flow. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1519-25.
49. Rodríguez Padial L, Moreu J, Pajín Valbuena F, Cantón Rubio T, Alcalá López J: Cardiopatía hipertensiva. Concepto, clasificación y estrategias de estudio. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49 (Supl. 1): 29-34.
50. Smith VE, Schulman P, Karimeddini M: Rapid left ventricular filling in left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 869-74.
51. Legrand V, Hodgson JM, Bates ER: Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1245-1253.
52. Rumberger JA: Use of electron beam tomography to quantify cardiac diastolic function. *Cardiol Clin* 2000; 18: 547-56.
53. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM: Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995; 8: 221-8.
54. Hartiala SA, Mostbeek GH, Foster E: Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volumes across the mitral valve. *Am Heart J* 1993; 125: 1054-66.
55. Kass DA: Assessment of diastolic dysfunction: invasive modalities. *Cardiol Clin* 2000; 18: 557-70.
56. Rodríguez Padial L, Navarro A, Sánchez Domínguez J: Utilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 395-9.

57. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhery BS y cols.: Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 572-80.
58. Romhilt DW, Estes EH. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968; 75: 752-8.
59. Cheitlin MD, Alpert JS, Amstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ y cols.: ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with The American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
60. Shub C: Cardiac imaging techniques. En: «Primer Hypertension». Ch 116. Ed. 2003: 342-5.

# Cardiopatía hipertensiva: aspectos clínicos y terapéuticos

I. Gómez Otero y J. R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología y UCC. Unidad de Investigación de Cardiología Celular y Molecular.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

## DEFINICIÓN

Entendemos por cardiopatía hipertensiva la afectación del corazón secundaria a la hipertensión arterial (HTA). En respuesta a la sobrecarga hemodinámica y neurohormonal, impuesta por la tensión arterial (TA) elevada, el miocardio sufre una serie de cambios anatómicos y funcionales que afectan a todos sus componentes celulares (miocitario, intersticial y vascular) y que en su conjunto recibe el nombre de remodelado miocárdico hipertensivo. Así pues la cardiopatía hipertensiva comprende las distintas manifestaciones clínicas secundarias a la afectación de dichos componentes: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción ventricular diastólica y sistólica, isquemia miocárdica y arritmias.

## CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL REMODELADO MIOCÁRDICO HIPERTENSIVO

El remodelado hipertensivo comprende el conjunto de alteraciones estructurales y funcionales que afectan a los distintos componentes celulares miocárdicos como resultado de la exposición crónica a la HTA.

### Componente miocitario

A nivel del compartimento miocitario se observa tanto un aumento del diámetro celular como una mayor variabilidad del tamaño miocitario, sin que aumente el número de miocitos. Este mayor volumen celular expresa el aumento de la síntesis y depósito de proteínas contráctiles, así como el aumento del depósito de material nuclear<sup>1</sup>.

Existen dos patrones histológicos de hipertrofia; en las situaciones de sobrecarga de presión suele apreciarse un aumento del volumen celular a expensas de su diámetro transversal, secundario a la adición de miofibrillas en paralelo, que en último térmi-

no provoca un aumento del espesor parietal ventricular o hipertrofia concéntrica. Por el contrario las situaciones de sobrecarga de volumen dan lugar a un mayor incremento de la longitud de los miocitos, por ensamblaje de sarcómeros en serie, hecho que se traduce clínicamente en un aumento de la circunferencia ventricular o hipertrofia excéntrica<sup>2</sup>.

Otra de las alteraciones propias del remodelado hipertensivo que afecta al componente miocitario es la pérdida de miocitos por un proceso de apoptosis. Aunque esta forma de muerte celular programada ha sido puesta en evidencia por varios grupos de trabajo, todavía no están suficientemente definidos los mecanismos inductores de este fenómeno. Parece ser que muchos de los factores capaces de producir hipertrofia son también desencadenantes del proceso apoptótico, por lo que cabría pensar que la apoptosis es un mecanismo compensador de la hipertrofia, que permite eliminar miocitos cuando el estímulo de la hipertrofia persiste<sup>3</sup>.

Además de cambios morfológicos a nivel miocitario se han descrito también alteraciones funcionales. Dentro de las alteraciones funcionales ligadas a la hipertrofia destaca la alteración de la cinética del calcio. Se ha observado una recaptación intrasarcoplasmática más lenta, dependiente de la ATPasa del calcio del retículo sarcoplasmático, que limitaría la relajación de las miofibrillas<sup>4</sup>. Por otro lado también se han descrito alteraciones a otros niveles moleculares que resultarían en una disminución de la salida extracelular de calcio<sup>5</sup>. Todas estas alteraciones favorecen en último término la persistencia intracelular de calcio, interfiriendo así en la relajación y favoreciendo la disfunción diastólica característica de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

### Componente intersticial

El remodelado hipertensivo se acompaña de fibrosis intersticial con un patrón morfológico típico perivascular<sup>6</sup>. Como consecuencia de la sobrecarga de

presión los fibroblastos cardíacos son estimulados incrementando la síntesis de precursores de las moléculas de colágeno tipos I y III<sup>7</sup>. De forma concomitante se observa una disminución de la degradación de éste, debido a la disminución de la actividad de la collagenasa miocárdica<sup>8</sup>. Parece ser que la angiotensina II y la aldosterona desempeñan un papel crítico en el desarrollo de la fibrosis cardíaca al estimular los fibroblastos e inhibir la collagenasa del miocardio<sup>9</sup>.

La fibrosis altera la arquitectura del miocardio ventricular, favoreciendo su heterogeneidad anatómica y comprometiendo el comportamiento sincitial de los miocitos. Estos factores podrían contribuir al desarrollo final de disfunción cardíaca.

Por otra parte la acumulación de fibras de colágeno I y III incrementa la rigidez de la pared ventricular, comprometiendo así su distensibilidad y favoreciendo la aparición de disfunción diastólica<sup>6</sup>.

Así pues la fibrosis miocárdica parece ser un condicionante importante del desarrollo de insuficiencia cardíaca.

### Componente vascular

El sistema arterial coronario está íntimamente ligado al tejido miocárdico a través de la acción de sustancias biológicamente activas liberadas tanto por los miocitos como por las células no miocitarias.

La HTA favorece el desarrollo de placas de aterosclerosis en las paredes de los vasos epicárdicos por medio de la elevación de la presión intravascular y de forma independiente a la aparición de hipertrofia miocárdica. Sin embargo las alteraciones estructurales más características de la hipertensión afectan a los vasos de pequeño calibre y son dos: el engrosamiento de la pared vascular, con un aumento del cociente media/luz, y la rarefacción vascular, con una disminución de la densidad capilar por unidad de superficie<sup>10</sup>.

El engrosamiento de la pared vascular ocurre a expensas de la hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas de la capa media. Asimismo se observa mayor depósito de colágeno perivascular y endovascular.

En condiciones normales el corazón puede incrementar el flujo coronario de 4 a 5 veces, en respuesta a un aumento de la demanda de oxígeno, es lo que se conoce como «reserva de flujo coronario». El mecanismo básico por el que aumenta el flujo coronario para una misma presión de perfusión es la disminución de las resistencias vasculares. Este mecanismo de autorregulación del flujo se encuentra alterado en pacientes con HTA y cardiopatía hipertensiva, habiéndose descrito reducciones de la reserva coronaria de hasta un 30-40% con respecto a los controles<sup>11</sup>. El tono vascular, que es regulado por el

endotelio, sufre una serie de alteraciones, que se traducen en una reducida respuesta vasodilatadora, o incluso vasoconstricción paradójica, a la acetilcolina, un vasodilatador dependiente del endotelio. Aunque la mayoría de los pacientes hipertensos tienen una respuesta adecuada a los vasodilatadores no dependientes del endotelio, gran parte de los estudios realizados demuestran una disminución de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, que induce liberación de óxido nítrico por parte de las células endoteliales. El desequilibrio entre las respuestas vasoconstrictoras y vasodilatadoras mediadas por el endotelio parece ser una alteración temprana en la HTA<sup>12</sup>.

Asimismo, tanto el aumento del estrés parietal como el remodelado estructural a nivel de la pared vascular contribuyen a disminuir la capacidad vasodilatadora de los vasos de resistencia.

El aumento de la masa muscular miocárdica no se acompaña de un desarrollo proporcional de la red capilar microvascular, dando lugar a una disminución de la densidad de capilares por unidad de superficie miocárdica. Esto conlleva un compromiso en la perfusión tisular, traduciéndose clínicamente en isquemia miocárdica que resulta más clara en la zona subendocárdica, con una reducción del cociente subendocardio/subepicardio, incluso en ausencia de enfermedad arterial coronaria. Se ha sugerido que la apoptosis de las células endoteliales de los capilares miocárdicos podría jugar un cierto papel en el proceso de rarefacción vascular, promoviendo el desarrollo de isquemia microvascular<sup>13</sup>.

Todas estas alteraciones morfológicas y funcionales se conocen en su conjunto como remodelado vascular hipertensivo, y la consecuencia final es la limitación del aporte de oxígeno al miocardio, contribuyendo tanto al deterioro de la función como al efecto proarrítmico.

### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Como hemos comentado, la combinación de la sobrecarga hemodinámica impuesta por la HTA, junto con diversos factores tróficos locales, da lugar a la afectación de los tres compartimentos tisulares del miocardio, resultando en lo que se conoce como remodelado miocárdico hipertensivo.

El incremento de la carga hemodinámica tiene como respuesta compensadora la hipertrofia miocitaria. La carga se expresa por la ecuación fundamental de Laplace ( $T = P \times r / 2h$ ), donde la tensión generada dentro de la pared ventricular o stress parietal (T) se relaciona directamente con la presión arterial (P) multiplicada por el radio de la cavidad ventricular (r) e inversamente con el grosor de la pared



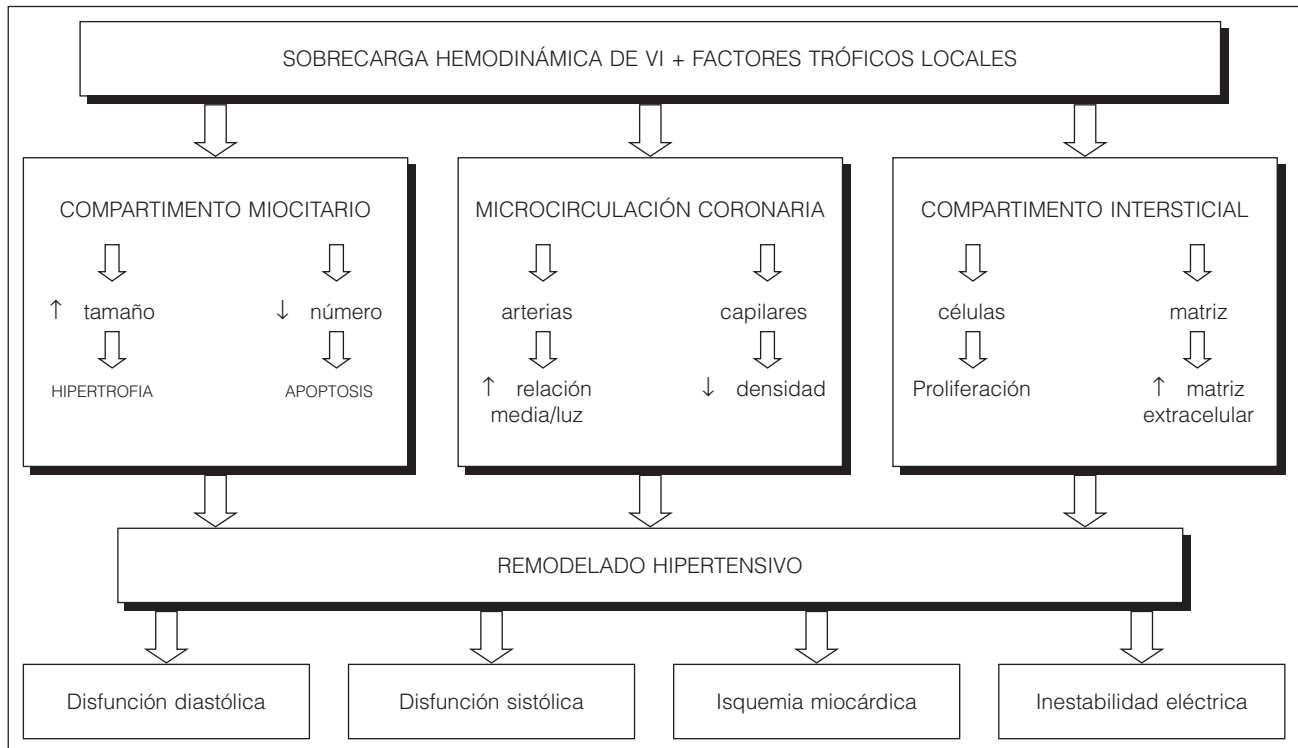


Figura 1.—Remodelado miocárdico en la cardiopatía hipertensiva.

(h). Dentro de límites amplios la tensión parietal se normaliza aumentando el grosor de la pared en proporción con el incremento del estrés sistólico.

Se han descrito además diversos factores no hemodinámicos implicados en el remodelado hipertensivo: *factores demográficos*, como la edad, sexo, raza; *factores exógenos*, como la ingesta de sal y alcohol; *factores genéticos*; *factores neurohumorales*, como la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, actividad del sistema nervioso simpático, hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y diversas citocinas como la interleucina 6 y 11 o la cardiotrofina-1<sup>14</sup>.

Todos estos estímulos, hemodinámicos y no hemodinámicos, actuarían sobre la superficie celular, ya sea directamente (estiramiento mecánico) o bien a través de receptores de membrana (factores hormonales). Tras esta primera fase se inicia una cascada de reacciones moleculares que constituyen las vías de señalización intracelular. Las señales intracelulares modifican finalmente la expresión genética, ya sea modificando la síntesis de ARN a partir del ADN (cambios transcripcionales), ya sea afectando directamente a la síntesis de proteínas (cambios post-transcripcionales) o incluso modificando las

proteínas ya existentes. El conjunto de estos procesos moleculares determina finalmente las modificaciones fenotípicas del remodelado hipertensivo<sup>15</sup>.

Las alteraciones estructurales y funcionales específicas que acompañan a la HVI, así como su severidad, dependen de muchas variables, siendo las más importantes la duración del estímulo (agudo o crónico), su naturaleza (sobrecarga de volumen o presión) y su intensidad.

La evolución desde un corazón funcional y estructuralmente normal hasta la insuficiencia cardíaca es un proceso multifactorial que implica a diversos componentes miocárdicos. Por una parte el hecho de que exista una pobre correlación entre el número de miocitos viables y la gravedad de la disfunción sugiere que las alteraciones funcionales de los miocitos viables desempeñan un papel determinante en la progresión a la disfunción ventricular. Se desconoce todavía la importancia que podría tener la apoptosis miocitaria en dicha evolución.

Por otra parte el incremento de la matriz extracelular, junto con cambios en sus características morfológicas, podría determinar alteraciones en la transmisión de las fuerzas mecánicas desarrolladas en sístole, propiciando el desarrollo de disfunción sistólica. Además el acúmulo de fibras de colágeno I y III



incrementa la rigidez de la pared ventricular, pudiendo comprometer la distensibilidad y facilitando la aparición de disfunción diastólica. En los pacientes hipertensos la rigidez de la cámara ventricular izquierda ( $k_{LV}$ ) se relaciona con el volumen de colágeno determinado por estudios histomorfológicos, y no con el grado de hipertrofia ni con alteraciones de la relajación miocitaria. El hecho de que la  $k_{LV}$  esté también aumentada en pacientes con volumen ventricular normal sugiere fuertemente que la fibrosis es el principal determinante de la rigidez ventricular<sup>16</sup>.

Por otra parte la fibrosis miocárdica está directamente relacionada con la aparición de extrasístoles y con el establecimiento de fenómenos de reentrada, explicando así la mayor incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares en la HVI<sup>17</sup>.

Por último la limitación del aporte de oxígeno al miocardio, secundaria a la disminución de la densidad capilar y a la disminución de la reserva coronaria, contribuye tanto a la isquemia miocárdica como al deterioro de la función y al efecto proarritmico.

Todas estas conexiones fisiopatológicas se ven reflejadas en la figura 1.

## ASPECTOS CLÍNICOS

### Importancia del problema

La prevalencia de HVI depende de diversos factores como la severidad de la hipertensión, la edad, el sexo, la raza, la ingesta de sal e ingesta calórica, etc. Asimismo depende también del tamaño y de las características de la muestra estudiada y de modo muy importante de la metodología empleada. No sólo está influida por la técnica de valoración (ECG o ECO) sino también por los criterios utilizados. De este modo la prevalencia de HVI estimada por distintos autores varía de un 10 a un 30% en los estudios electrocardiográficos y de un 12 a un 96% en los estudios ecocardiográficos<sup>18</sup>.

La prevalencia ecocardiográfica de HVI en España fue analizada por el estudio VITAE<sup>18</sup> donde se incluyó una población de 946 pacientes con HTA esencial, tratados en centros de atención primaria, estimando la prevalencia de HVI según diversos criterios para su definición (Cornell-Penn<sup>19</sup>, Framingham<sup>20</sup> y De Simone y cols.<sup>21</sup>). Se encontró una prevalencia global de HVI del 60% utilizando el criterio de Cornell-Penn, del 59% según el criterio de Framingham y del 73% considerando el criterio revisado de De Simone. Independientemente del criterio utilizado para definirla la presencia de HVI fue mayor cuanto mayor edad. Asimismo un alto porcentaje de pacientes presentaba alteraciones de la geometría ventricular consistentes en un patrón de remodelado concéntrico, sin aumento de la masa ventricular izquierda pero con aumento del grosor parietal relativo.

Hace más de un cuarto de siglo que en el estudio Framingham se documentó que la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en hipertensos, determinada mediante electrocardiografía (ECG) o ecocardiografía, constituye un poderoso factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular; incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, ictus y muerte súbita<sup>22-25</sup>. Cuando se analizaron los datos correspondientes al seguimiento tras 36 años se encontró que la hipertrofia ventricular detectada por ECG se relacionaba con un incremento de la mortalidad cardiovascular entre 3 y 10 veces con respecto a los hipertensos que no presentaban HVI en el ECG. La incidencia de enfermedad coronaria fue 3,2 veces mayor y la incidencia de insuficiencia cardíaca se multiplicaba por 8. Estudios ecocardiográficos han demostrado que la masa ventricular izquierda es el mejor predictor, excluyendo la edad, de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la hipertensión tanto en la población general como en hipertensos<sup>26,27</sup>. Este hecho confiere una especial relevancia al diagnóstico de HVI en la práctica clínica ya que identifica a un grupo de pacientes con un riesgo cardiovascular particularmente elevado en los que es necesario extremar las medidas preventivas.

Así pues la aparición de HVI diagnosticada por cualquiera de los métodos comúnmente empleados supone un serio problema pronóstico sobreañadido a la enfermedad de base (HTA, enfermedad coronaria, valvulopatía o diabetes mellitus). Ya que son la HTA y la obesidad los dos mayores condicionantes del aumento de la masa ventricular izquierda en la población general, nuestros esfuerzos deben concentrarse en reducir estas dos condiciones. De hecho el hallazgo de HVI a lo largo de las tres décadas incluidas en el estudio Framingham revela como la detección y tratamiento precoz de la HTA es una medida efectiva para reducir la prevalencia de HVI en población general<sup>28</sup>.

### Regresión de la HVI

Entendemos por regresión de la HVI la restauración de la estructura ventricular normal así como la normalización de las alteraciones funcionales asociadas. Cabe destacar que se puede observar normalización de la masa ventricular y del grosor parietal sin que necesariamente se acompañe de restauración de la arquitectura miocárdica ventricular. En este sentido algunos estudios han demostrado efectos más pronunciados en la regresión de la hipertrofia miocitaria que en la regresión de la fibrosis intersticial<sup>29</sup>. Sin embargo en otros muchos modelos, animales y humanos, la regresión de la hipertrofia se ha asociado a normalización de la mayoría de las anomalías estruc-

turales y funcionales asociadas. Estos modelos muestran que la capacidad de regresión depende en gran medida de la duración en el tiempo del estímulo causante de la hipertrofia así como del tiempo durante el cual actúa la intervención que se espera produzca regresión<sup>30</sup>. Los estudios clínicos en humanos nos ofrecen una información más limitada aunque existen algunos datos histológicos que sugieren que un adecuado control tensional, al menos con fármacos que bloqueen el sistema renina-angiotensina, puede acompañarse de práctica normalización estructural miocárdica.

### Implicaciones pronósticas

En uno de los muchos análisis del estudio Framingham se evaluó la importancia pronóstica del voltaje del QRS a lo largo de un período de seguimiento<sup>31</sup>. Se observó que existe una relación directa entre la magnitud del voltaje del QRS (signo de HVI) y la incidencia de complicaciones cardiovasculares, tanto mayor cuanto mayor es el voltaje. Asimismo se evidenciaba cómo aquellos individuos que a lo largo del período de seguimiento desarrollaban un aumento del voltaje del QRS presentaban el doble de complicaciones cardiovasculares que el grupo de individuos con reducción del voltaje. En dicho estudio se demuestra por primera vez la importancia del ECG en la valoración pronóstica del hipertenso. Sin embargo, teniendo en cuenta la baja sensibilidad del ECG en la detección de la HVI dicha técnica no permite la valoración de la evolución de los cambios en la estructura cardíaca inducidos por el tratamiento en una importante proporción de pacientes.

En un reciente subestudio del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) se analizó la influencia pronóstica de los signos electrocardiográficos de HVI (ECG-HVI) en cerca de 10.000 pacientes de alto riesgo cardiovascular (diabéticos con al menos otro factor de riesgo, pacientes con cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica) randomizados a ramipril o placebo y seguidos durante 4,5 años<sup>32</sup>. En ambos grupos de tratamiento se compararon los subgrupos con prevención/regresión y desarrollo/persistencia de ECG-HVI. Los pacientes con prevención/regresión de HVI mostraron un menor riesgo cardiovascular (objetivo primario combinado: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus) que el grupo con desarrollo/persistencia de HVI (12,3% frente a 15,8%,  $p = 0,006$ ) y en particular menor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (9,3% frente a 15,4%,  $p < 0,0001$ ) (fig. 2). En dicho estudio se demuestra además que el tratamiento de pacientes de alto riesgo vascular con ramipril limita el desarrollo y favorece la regresión de los signos

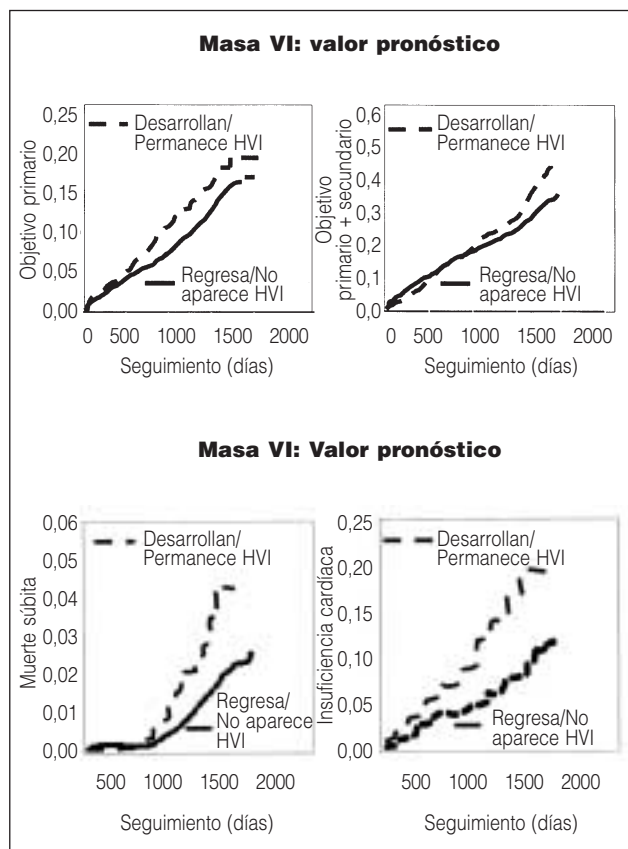


Figura 2.—La regresión de la hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica se acompaña de un mejor pronóstico en los pacientes incluidos en el estudio HOPE.

ECG de HVI; dicha acción es independiente de los cambios en los niveles de presión arterial y estos cambios se asocian a un menor riesgo cardiovascular. En esta misma línea los resultados del estudio LIFE ponen de evidencia cómo el tratamiento con losartan se acompaña de una mayor regresión de la masa ventricular izquierda que el tratamiento con atenolol, a pesar de lograr un idéntico control de las cifras tensionales con ambas modalidades terapéuticas<sup>33</sup>. Por tanto, la regresión de la HVI tras el tratamiento antihipertensivo parece relacionarse con un conjunto de factores entre los que la normalización de las cifras de presión arterial debe considerarse un elemento más a tener en cuenta en un abordaje clínico global.

Asimismo diversos autores han objetivado cómo la regresión de la HVI por ecocardiograma se acompaña de disminución de las complicaciones cardiovasculares<sup>34,35</sup>, hasta el punto incluso de equipararse a las de los pacientes con masa ventricular normal<sup>36</sup>. El grupo de Verdecchia y cols. fue

el primero en demostrar de forma concluyente en hipertensos libres de complicaciones cardiovasculares que la regresión de la HVI se acompañaba de un pronóstico significativamente mejor que el de hipertensos con elevación persistente de la masa cardíaca<sup>37</sup>. El índice de complicaciones cardiovasculares mayores fue de 1,78 por 100 sujetos-años en el grupo de hipertensos con reducción de la masa ventricular izquierda durante el seguimiento y de 3,03 por 100 sujetos-años en los pacientes con incremento de la masa cardíaca durante el seguimiento ( $p < 0,03$ ). En un análisis multivariado la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares se mantenía después de realizar ajustes para la edad y presencia de HVI electrocardiográfica al inicio del seguimiento ( $p = 0,04$ ). El mejor pronóstico de los hipertensos con regresión de la masa cardíaca se mantuvo después de realizar ajustes para posibles variables de confusión entre las que se incluyó los cambios en el registro de la presión arterial de 24 horas.

De forma global se puede decir que la incidencia de complicaciones cardiovasculares en los hipertensos con persistencia de HVI determinada mediante ecocardiografía es significativamente superior (26,9%) a la observada en aquellos en los que el tratamiento logra dicha regresión (7,4%) y en el grupo de hipertensos con masa cardíaca persistentemente normal (5,3%) (tabla I).

Por tanto los hipertensos con persistencia de signos de HVI a pesar del tratamiento, deben considerarse como pacientes de particular alto riesgo en los que es necesario además de optimizar el tratamiento antihipertensivo llevar a cabo un adecuado control de su riesgo cardiovascular global, procurando normalizar sus niveles lipídicos, un adecuado control

metabólico en diabéticos, realización de ejercicio físico regular, abandono del tabaco, control de peso, etc. En este sentido, múltiples estudios han puesto de manifiesto que sobre el desarrollo de HVI en el hipertenso además de las cifras de presión arterial influyen diversos factores como los niveles de insulina, el índice de masa corporal, el factor de crecimiento similar a la insulina, etc.<sup>38</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

### Tratamiento farmacológico

Todos los grupos farmacológicos de primera línea han demostrado disminuir de forma equivalente las cifras de TA sistólica y diastólica. Asimismo todos ellos parecen disminuir la HVI, aunque probablemente no en la misma magnitud.

Hasta el momento se han publicado 4 meta-análisis sobre el efecto de los diferentes fármacos antihipertensivos en la regresión de la HVI. El primero de ellos fue el meta-análisis de Dahlof y cols.<sup>39</sup> que reúne todos los estudios de tratamiento publicados hasta finales de los 90 y que incluye un total de 2.357 pacientes con HTA de ligera a moderada. Se analizó la capacidad de 4 fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA para reducir la HVI (IECAs, calcioantagonistas, betabloqueantes y diuréticos). El período medio de seguimiento en estos estudios fue de 10 meses y los 4 grupos terapéuticos disminuyeron la tensión arterial (TA) en proporciones similares. Los resultados fueron un 15% de reducción de la HVI con IECAs, 11,3% con diuréticos, 8,5% con calcioantagonistas, y 8% con betabloqueantes. Aunque todos los fármacos consiguieron en mayor o menor medida reducción significativa de la masa los IECAs consiguieron un efecto más pronunciado.

Un segundo meta-análisis publicado por la misma fecha<sup>40</sup> presentó resultados consistentes con los previamente mencionados, lo cual no es sorprendente teniendo en cuenta que cubría las publicaciones del mismo período. Sin embargo se destaca la particular eficacia del tratamiento combinado, probablemente en relación con el mejor control tensional logrado en este grupo en relación a los pacientes tratados con monoterapia.

Los datos de ambos meta-análisis deben ser interpretados con especial precaución ya que sólo el 17% de los estudios que cumplían los criterios de inclusión para el análisis estadístico eran estudios randomizados, doble ciego, de grupos paralelos y comparativos. La gran mayoría (79%) fueron estudios abiertos y no controlados, con todas las limitaciones o sesgos que este hecho conlleva.

**Tabla I Tasa de episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos con regresión y no regresión de la masa ventricular izquierda durante el seguimiento**

	Masa ventricular izquierda persistentemente normal	Regresión de la HVI	Persistencia de la HVI
Koren y cols. <sup>34</sup> 1990	5,1%	3,6%	25%
Muiesan y cols. <sup>36</sup> 1995	5,1%	12,5%	23%
Verdecchia y cols. <sup>37</sup> 1998	5,4%	6,2%	20,7%
Global	5,3%	7,4%	26,9%

En contraste con los meta-análisis previos, el metaanálisis de Schmieder<sup>41</sup> incluyó únicamente los estudios randomizados, doble ciego, controlados y de diseño de grupos paralelos publicados hasta mediados del 95. Como determinantes independientes de la reducción de la HVI se encontraron: la masa del VI antes del tratamiento, el descenso de la presión arterial, la duración de la terapia y el tipo de agente antihipertensivo utilizado. Después de ajustar por las diferentes duraciones del tratamiento (media de 25 semanas) los resultados fueron 13% de descenso de la masa con IECAs, 9% con calcioantagonistas, 6% con betabloqueantes y 7% con diuréticos. La comparación directa entre clases reveló que los IECAs reducían en mayor grado el índice de MVI que los betabloqueantes y diuréticos.

Una versión actualizada del meta-análisis de Schmieder y cols.<sup>42</sup> incluyó todos los estudios hasta finales del año 96. Tras la corrección por comparación múltiple entre grupos, la MVI se reducía significativamente más con IECAs y calcioantagonistas que con betabloqueantes, quedando los diuréticos en el rango intermedio, a pesar de que la reducción en las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica fue similar en los 4 grupos. Asimismo los inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA II) conseguían eficacia similar a los IECAs (fig. 3).

Así pues tras los resultados de estos meta-análisis podía concluirse que todos los fármacos antihipertensivos de primera línea tienen igual eficacia en la disminución de las cifras de TA, siendo los IECAs, ARA II y calcioantagonistas superiores en la reducción de la MVI a los betabloqueantes y diuréticos.

Dadas las importantes limitaciones metodológicas de estos meta-análisis (gran heterogeneidad de estudios, dosis y tiempos de tratamiento diferentes, métodos de estudio de la MVI no suficientemente

contrastados, etc.) se pusieron en marcha diversos estudios comparativos entre fármacos para confirmar posibles diferencias. En el Treatment of Mild Hypertension Study (TOHMS)<sup>43</sup> se utilizó un complejo diseño en el que se incluyeron 819 pacientes, todos ellos recibieron inicialmente un régimen higiénico-nutricional que consistía en reducir el peso, así como en disminuir la ingesta de sal y alcohol, y aumentar el ejercicio físico. Casi las tres cuartas partes de los participantes fueron randomizados a recibir además una pequeña dosis adicional de uno de los 5 grupos de antihipertensivos. Los pacientes que recibieron clortalidona presentaron la mayor reducción de la masa ventricular izquierda durante el seguimiento aunque eran también los que presentaban el mayor índice de masa previo al período de tratamiento farmacológico. Entre los grupos tratados con IECA y calcioantagonista no se observaron diferencias en cuanto a la reducción de la masa ventricular.

El estudio de la Administración de Veteranos<sup>44</sup> es el primero en comparar los efectos de distintos fármacos antihipertensivos utilizados en monoterapia sobre la masa ventricular izquierda (MVI) determinada por ecocardiografía (ECO). Para ello se incluyen 587 pacientes hipertensos, el 58% de raza negra, a los que se les sigue durante 1 año. El 45% presentan criterios de HVI en el ECO basal. Los pacientes son randomizados al tratamiento en monoterapia con un agente de cada uno de los seis grupos antihipertensivos fundamentales (hidroclorotiazida, atenolol, captopril, diltiazem, prazosin y clonidina). Los resultados de este estudio revelaron por un lado que ningún grupo farmacológico conseguía reducción significativa de la MVI a corto plazo (8 semanas de tratamiento) sin embargo a largo plazo los distintos antihipertensivos diferían en su capacidad para modificar la hipertrofia ventricular izquierda, independiente de la magnitud de la reducción de la HTA u otras variables. Así, se observó un descenso en la MVI tras 1 año de tratamiento con hidroclorotiazida, captopril y atenolol mientras que no hubo cambios o incluso aumentó bajo el tratamiento con diltiazem, prazosin y clonidina. Este estudio presenta varias limitaciones, por un lado la falta de inclusión de mujeres y por otro el alto porcentaje de abandonos (61% al año) así como las diferentes tasas de retirada en cada brazo de tratamiento, debido en gran parte a la decisión de retirar del estudio a aquellos pacientes que no pudiesen ser controlados con un único fármaco. Asimismo otras limitaciones de carácter metodológico hacen que los resultados hayan de ser evaluados con especial cautela.

Un estudio reciente, Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial<sup>45</sup>, compara la eficacia de 2 agentes antihipertensivos en la reducción

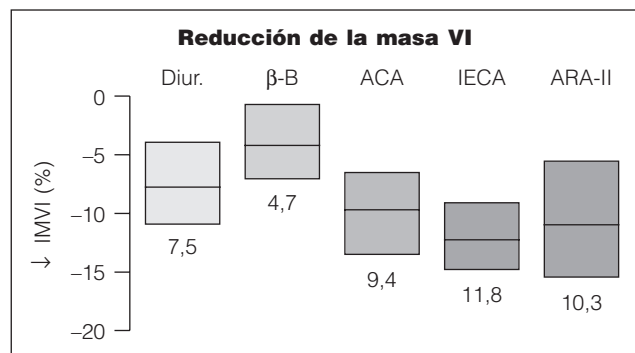


Figura 3.—Meta-análisis de regresión farmacológica de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial (tomado de la referencia 42).



de la masa ventricular izquierda. Este estudio incluyó a 303 pacientes hipertensos de distintas razas y ambos sexos que fueron randomizados a recibir enalapril frente a nifedipino en su formulación de liberación sostenida GITS y a los que se siguió durante 1 año. Tras este período ambos regímenes terapéuticos consiguieron una reducción significativa en el índice de masa ventricular izquierda evaluada por eco sin que hubiera diferencias significativas entre ellos.

Asimismo varios pequeños estudios, randomizados y doble ciego, comparando calcioantagonistas de acción larga con IECAs, obtuvieron resultados similares en el descenso de la presión arterial y de los índices de masa ventricular y parámetros de función diastólica<sup>46, 47</sup>.

Un control estricto de la presión arterial parece constituir el principal determinante de la regresión de la HVI en la HTA. El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona ofrecer un efecto más marcado. Sin embargo como hemos demostrado para la normalización de la HVI en el hipertenso se precisa un largo período de tratamiento<sup>48</sup>.

## SITUACIONES ESPECÍFICAS

### Isquemia microvascular

Diversas publicaciones han analizado el efecto que el tratamiento antihipertensivo ejerce sobre la reserva y resistencias coronarias. Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento antihipertensivo crónico (verapamil, isradipino, bisoprolol y enalapril) puede mejorar las alteraciones de la reserva coronaria del hipertenso<sup>49</sup>. Tras tratamiento con isradipino y enalapril, además de mejoría de la reserva coronaria, se observa una reducción significativa de las resistencias coronarias mínimas. Por el contrario no se modificaron tras tratamiento betabloqueante a pesar de un grado de regresión comparable en la hipertrofia ventricular izquierda. Estos hechos se ven apoyados por los cambios estructurales y funcionales observados en las arterias glúteas tras tratamiento antihipertensivo a largo plazo con un IECA o un bloqueador beta. En este estudio se observó una mejor relación media: luz y una mejor respuesta funcional en estos vasos de resistencia tras tratamiento con el IECA frente al betabloqueante<sup>50</sup>. En nuestro medio, Iriarte y cols. han demostrado, en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda e isquemia microvascular objetivada mediante técnicas radioisotópicas, que tras 18 meses de tratamiento con enalapril, además de regresión de la hipertrofia ventricular, se observaba una significativa mejoría de la isquemia<sup>51</sup>.

### Disfunción diastólica

Controlar las cifras tensionales (< 130/85 mmHg), mantener el ritmo sinusal, evitar la taquicardia y lograr la normalización de las alteraciones estructurales y funcionales del miocardio hipertrófico son premisas clave para favorecer el llenado ventricular. En los pacientes con disnea los diuréticos son útiles para aliviar la congestión pulmonar y, por tanto, los síntomas. Sin embargo, la diuresis excesiva al reducir el llenado ventricular, reducirá el volumen sistólico y, por tanto, el gasto cardíaco.

Al menos en los pacientes en ritmo sinusal deberá evitarse el tratamiento digitálico, no mejora la sintomatología, puede empeorar las condiciones de llenado ventricular y, sobre todo en ancianos, existe un cierto riesgo de toxicidad.

Betabloqueantes, calcioantagonistas, IECAs y ARA II, además de lograr, en un elevado porcentaje de casos, un buen control tensional, han demostrado mejorar el llenado ventricular por diversos mecanismos (bradicardización, regresión de la HVI, etc.)<sup>52</sup>. Probablemente la combinación de un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina y otro con acción bradicardizante represente la mejor alternativa terapéutica de este grupo de pacientes (fig. 4).

### Disfunción sistólica

De nuevo, un riguroso control tensional (<130/85 mmHg) debe presidir la estrategia terapéutica de hipertensos con ICC.

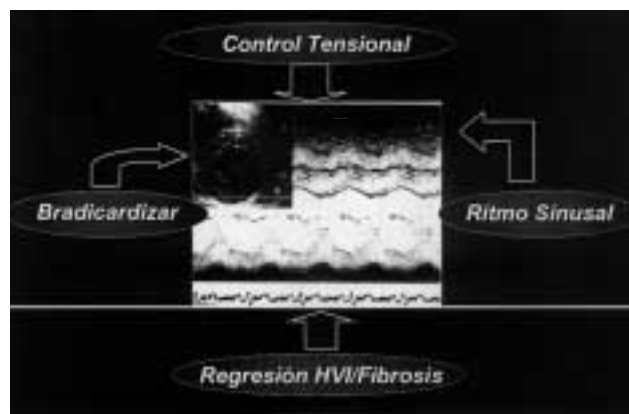


Figura 4.—Pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada del paciente hipertenso con hipertrofia ventricular izquierda.

### **Disfunción sistólica asintomática**

Los IECAS han demostrado reducir la progresión a ICC clínica y mejorar el pronóstico en pacientes asintomáticos con depresión de la función ventricular izquierda. Por tanto deberán administrarse de forma rutinaria, solos o combinados con dosis bajas de diuréticos (6,25 ó 12,5 mg de hidroclorotiazida), procurando lograr un adecuado control tensional<sup>53</sup>. Probablemente existe un beneficio añadido al combinar IECAS y betabloqueantes, por lo que deberá emplearse dicha pauta terapéutica en los pacientes que la toleren, además esta asociación puede mejorar el control tensional en aquellos en los que la monoterapia con IECAS haya fracasado. Los pacientes con intolerancia a IECAS probablemente deberían recibir un ARA II<sup>54</sup>.

### **Disfunción sistólica sintomática**

La depleción volumétrica producida por el tratamiento diurético es la mejor medida para mejorar de forma aguda los síntomas congestivos (disnea), suele preferirse furosemida o torasemida a tiazidas, administrada por vía endovenosa en situaciones de disnea de reposo (edema pulmonar). Sin embargo, en pacientes sin manifestaciones clínicas de congestión (ausencia de congestión pulmonar, ingurgitación yugular y edemas periféricos) deberá limitarse su empleo ya que la diuresis excesiva puede reducir el gasto cardíaco al limitar el llenado ventricular e inducir mayor activación neurohumoral. En pacientes muy edematosos puede asociarse espironolactona, además de su efecto diurético podría limitar la degeneración cardiovascular inducida por la aldosterona; deberá prestarse atención a la posible hiperpotasemia secundaria a su utilización<sup>53</sup>. Los resultados del estudio RALES confirman el beneficio pronóstico de asociar una dosis baja de espironolactona (25 mg/día) a los IECAS en pacientes con ICC<sup>55</sup>. Esta intervención se acompañó de una reducción significativa de la mortalidad y de la progresión del cuadro, además de una excelente tolerancia.

Diversos estudios han demostrado la utilidad de la digital para mejorar los síntomas de los pacientes con ICC en fibrilación auricular y ritmo sinusal, sin embargo en el único estudio pronóstico disponible no se observaron efectos sobre la supervivencia de los pacientes<sup>56, 57</sup>. Por tanto todos los pacientes sintomáticos con ICC clásica deberán recibir tratamiento digitalítico (habitualmente 0,25 mg diarios de digoxina).

Los IECAS han demostrado mejorar los síntomas, capacidad de ejercicio, activación neurohumoral, complicaciones cardiovasculares y pronóstico de

los pacientes con ICC clásica de cualquier etiología. Por tanto, salvo contraindicaciones muy formales, deberán administrarse a todos los pacientes con ICC. Los datos actualmente disponibles indican que, al menos en los pacientes con contraindicaciones o efectos secundarios graves en relación con IECAS, deberán administrarse antagonistas de los receptores de la angiotensina<sup>58</sup>. En este sentido, en el estudio ELITE II<sup>54</sup> no se observaron diferencias en el pronóstico o evolución clínica de pacientes con ICC tratados con losartán o captopril, aunque el tratamiento con losartán fue mejor tolerado. Por tanto, y debido a la extraordinaria experiencia acumulada con los IECAS estos deberían permanecer como primera opción terapéutica en este tipo de pacientes reservándose los ARA II en casos de intolerancia a IECAS. Los resultados del estudio Val-Heft aportan una información complementaria en este campo; indican que la asociación de 160 mg de valsartán cada 12 horas al tratamiento con IECAS en pacientes con ICC clases II-III de la NYHA, no modifica de forma significativa la mortalidad total, y reduce un 13% la combinación de mortalidad y morbilidad (sobre todo necesidad de hospitalización por empeoramiento de la IC)<sup>59</sup>. En base a estos datos los ARA II debería mantenerse como una alternativa a los IECAS en casos de intolerancia; y en pacientes tratados con IECAS en los que no puede plantearse tratamiento betabloqueante asociado deberían recibir un ARA II.

La asociación de carvedilol, metoprolol o bisoprolol al tratamiento con IECAS ha demostrado mejorar de forma muy significativa el pronóstico de los pacientes con ICC independientemente de su severidad, por tanto es necesario tratar de administrarlos a los pacientes que los toleren<sup>60</sup>. Los emplearemos en pacientes estables pretratados con IECAS, comenzando con dosis muy bajas incrementando progresivamente la dosis máxima (hasta 50 mg/día de carvedilol, 200 mg/día de metoprolol o 10 mg/día de bisoprolol). Debido a la magnitud del beneficio observado con betabloqueantes es necesario esforzarse para lograr su uso en todos los pacientes con ICC que los toleren.

Los pacientes con ICC de origen hipertensivo pueden recibir, si precisan para su control tensional o isquemia miocárdica, amlodipino siempre asociado a IECAS, aunque como ya comentamos es preferible la combinación con betabloqueantes o ARA II.

Al menos los pacientes con ICC clásica en fibrilación auricular deben recibir anticoagulantes orales de forma crónica (INR 2,5-3)<sup>61</sup>. Debido a que los antiagregantes plaquetarios (aspirina) podrían antagonizar los efectos beneficiosos de los IECAS, el tratamiento con dichos compuestos debería restringirse a los pacientes post-infarto de miocardio o angina inestable<sup>58</sup>.



## Fibrilación auricular crónica

La existencia de fibrilación auricular en presencia de HTA o edad por encima de 65 años constituye una indicación de anticoagulación a largo plazo<sup>61</sup>. En hipertensos con fibrilación auricular crónica en los que es poco probable la eficacia de la cardioversión eléctrica o farmacológica, el tratamiento se debe procurar mantener una buena respuesta ventricular en reposo (entre 50-80 latidos/minuto) de forma preferente con fármacos con efecto antihipertensivo. En este sentido, betabloqueantes y ciertos calcioantagonistas (verapamil y diltiazem) constituyen los fármacos de elección. Los betabloqueantes disponen de un gran número de estudios que demuestran su beneficio pronóstico en el tratamiento de la HTA<sup>62</sup>, recientemente el estudio NORDIL<sup>63</sup> ha demostrado que un tratamiento antihipertensivo basado en diltiazem fue tan eficaz como diuréticos y betabloqueantes, revitalizando, por tanto, el empleo de este tipo de calcioantagonista en la HTA y confiriéndole un especial interés en hipertensos con fibrilación auricular.

La publicación reciente del RACE y el AFFIRM cuestionan la seguridad de realizar cardioversiones eléctricas terapéuticas para intentar restaurar el ritmo sinusal en hipertensos con fibrilación auricular, ya que, frente a la estrategia de control de la frecuencia ventricular y anticoagulación crónica, podría asociarse a un mayor riesgo de ictus<sup>64</sup>. Por tanto la decisión de cardioversión en hipertensos en fibrilación auricular debe individualizarse en función de las características clínicas del paciente y el riesgo de recidivas.

## CONCLUSIÓN

La cardiopatía hipertensiva en sus diferentes formas de presentación clínica, representa la mayor proporción de casos con enfermedad cardiovascular en la práctica clínica de especialistas y médicos de atención primaria. Una correcta historia clínica y pruebas complementarias de sencilla interpretación y bajo coste permiten establecer la sospecha clínica de cardiopatía hipertensiva. La indicación de otras pruebas complementarias debe plantearse en función de las características individuales de los pacientes.

Un control estricto de la presión arterial constituye el principal pilar de la estrategia terapéutica de este grupo de pacientes. En la búsqueda de este objetivo deberán seleccionarse los grupos farmacológicos que han demostrado, además de eficacia clínica, beneficio pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Scheuer J, Buttrick P: The cardiac hypertrophic responses to pathologic and physiologic loads. *Circulation* 1987;75:163-8.
- Lorell BH, Carabello BA: Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-9.
- Narula J, Kolodgie FD, Virmani R: Apoptosis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:183-8.
- Davies CH, Harding SE, Poole-Wilson PA: Cellular mechanism of contractile dysfunction in human heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 189-98.
- Ellingsen O, Holthe MR, Aksnes G, Sejersted OM, Illebekk A: Na-K pump concentration in hypertrophied human hearts. *Eur Heart J* 1994; 15: 1184-90.
- Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC, Cruickshank JM y cols.: Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16.
- Weber KT: Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 264-72.
- Varo N, Iraburu MJ, Varela M, López B, Etayo JC, Díez J: Chronic AT(1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reserves myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1197-202.
- Weber KT: Swamynathan SK, Guntaka RV, Sun Y. Angiotensin II and extracellular matrix homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 395-403.
- Fortuño MA, Díez J: Hipertensión arterial y repercusión sobre el árbol vascular. En: Rodicio J, editor. Afectación de los órganos diana y vasos sanguíneos: cerebro, corazón, riñón y árbol arterial. Madrid: Doyma 2000: 11-38.
- Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt W, Knauer S, Strauer BE: Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
- Treasure CB, Klein L, Vita GA: Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993; 87: 86-93.
- Struijker Boudier H: Vascular growth and hypertension. En: Swales J, editor. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 200-13.
- Hunter J, Grace A, Chien KR: Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. En: Chien KR, editor. Molecular basis of cardiovascular disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 211-50.
- Fortuño MA, López N, Díez J: Cellular and Molecular Characteristics of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2002; 2 Supl.: 5B-14B.
- Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL: Losartan-dependent regresión of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512-7.
- Hennersdorf M, Strauer BE: Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167-77.
- Coca A, Gabriel R, De la Figuera M, López-Sendón JL, Fernández R, Sagastagoitia JD y cols.: The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *J Hypertens* 1999; 17: 1471-80.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Saba PS, Vargiu P y cols.: Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Chistiansen JC, Castelli WP: Echocardiographic detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
- De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH: Effect of growth on variability of left ventricular mass: assesment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1056-62.

22. Kannel WB, Gordon T, Offutt D: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
23. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813-22.
24. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular hypertrophy in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
25. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-30.
26. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
27. Jennings GL, Wong J: Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. En: Hansson L, Birkenhager WH (Eds.). *Handbook of Hypertension*. Vol 18: Assessment of hypertensive target organ damage. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1997: 184-223.
28. Kannel WB, Cobb J: Left ventricular hypertrophy and mortality: results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992; 81: 291-8.
29. Rossi MA, Peres LC: Effect of captopril on the prevention and regression of myocardial cell hypertrophy and interstitial fibrosis in pressure overload hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 124: 700-9.
30. Gómez I, González-Juanatey JR: Hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial: implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 1 Supl.: 20A-33A.
31. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-93.
32. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q y cols.: Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615-21.
33. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, De Faire y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet* 2002; 359: 995-1003.
34. Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Laragh JH, Devereux RB: Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82 (Supl. III): III29.
35. Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G, Wallrabe D y cols.: Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 182S-189S.
36. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E: Association of changes in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091-5.
37. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G y cols.: Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
38. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP y cols.: Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1802-7.
39. Dahlof B, Pennert K, Hansson L: Reversal of ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
40. Cruickshank J, Lewes J, Moore EV, Dodd C: Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85-90.
41. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *JAMA* 1996; 275: 1507-13.
42. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P: Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564-9.
43. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Neaton JD y cols.: Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOHMS). *Circulation* 1995; 91: 698-706.
44. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: effects of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1997; 95: 2007-14.
45. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, De Simone G y cols.: Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-54.
46. Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, Bryde P, Bjerkely BL, Foss A y cols.: Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomised double-blind study. *Transplantation* 2001; 72: 107-11.
47. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, De Graeff PA, Havinga TK y cols.: long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19: 303-9.
48. González-Juanatey JR, Pose Reino A, García-Acuña JM, González-Juanatey C, Valdés L, Cabezas-Cerrato J: Step-down of enalapril treatment for arterial hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 1287-92.
49. Motz W, Strauer BE: Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension* 1996; 27: 1031-8.
50. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P: Effects of beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 83-91.
51. Iriarte M, Caso R, Murga N, Boveda J, Sáenz R, López de Argumedo M y cols.: Enalapril-induced regression of hypertensive left ventricular hypertrophy, regional ischaemia, and microvascular angina. *Am J Cardiol* 1995; 75: 850-852.
52. Goldsmith SR, Dick C: Differentiating systolic from diastolic heart failure: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645-55.
53. Gaasch WH: Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 1276-1280.
54. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Cam AJ y cols.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial, the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1582-7.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y cols., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

56. Kelly RA, Smith TW. Digoxin in heart failure: implications of recent trials. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Supl. A): 107A-112A.
57. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336 (8): 525-33.
58. Massie BM: Heart failure 1997: a time to take stock. *Curr Op Cardiol* 1997; 12: 209-17.
59. Cohn JN, Tognoni G: Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
60. Wood AJ: The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 490-8.
61. Howard PA: Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Drugs* 1999; 58 (6): 997-1009.
62. MacMahon S, Neal B: Differences between blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000; 356 (9227): 352-3.
63. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO: Randomised trial of effects of calcium antagonists compare with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356 (9227): 359-65.
64. Saxonhouse SJ, Curtis AB: Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 91: 27-32.

# Arritmias en la hipertensión arterial

E. Castellanos Martínez, P. González Pérez, E. Lázaro Fernández y L. Rodríguez Padial  
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

## INTRODUCCIÓN

Las arritmias son un problema frecuente de los pacientes con hipertensión arterial (HTA). La presencia y la complejidad de las arritmias supraventriculares y ventriculares va a condicionar la morbi-mortalidad de los pacientes y su calidad de vida<sup>1</sup>.

En este capítulo vamos a tratar los mecanismos de las arritmias en la cardiopatía hipertensiva, su incidencia y marcadores clínicos, así como el significado pronóstico de las arritmias ventriculares en pacientes con HTA.

## ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

La mayor incidencia de arritmias supraventriculares en los pacientes hipertensos es debida al aumento de presión y dilatación de la aurícula izquierda (AI); esto es secundario a las anomalías de la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) propias de la cardiopatía hipertensiva<sup>2,3</sup>. Otros factores implicados en el desarrollo de arritmias supraventriculares son el tiempo de evolución de la HTA y la estructura ventricular izquierda<sup>4</sup>.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en pacientes con HTA (fig. 1). Por otro lado, la HTA constituye el factor de riesgo cardiovascular más importante relacionado con la aparición de FA no reumática. Según datos del estudio Framingham, casi la mitad de los pacientes con FA eran hipertensos<sup>5</sup>. En otros estudios esta proporción varía en torno al 25-70%<sup>6,7</sup>.

Los determinantes y la evolución de los pacientes hipertensos con FA sólo se conoce parcialmente. Los principales factores de riesgo de aparición de FA son la edad, la masa del VI, el crecimiento de la AI, la velocidad de la onda A, la reducción de la función contráctil del VI y la «normalización» del patrón de llenado del VI<sup>8-10</sup>. A su vez el crecimiento de la AI se relaciona con la cronificación de la FA<sup>11</sup>.

La asociación de FA crónica e HTA duplica la mortalidad total y la mortalidad por enfermedad cardiovascular de los pacientes hipertensos. Entre las

complicaciones más importantes se encuentra la aparición de fenómenos tromboembólicos, la miopatía de la AI, la disfunción del VI y la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con mayor riesgo de presentar un accidente cerebrovascular embólico son los varones hipertensos con FA, hipertrofia de VI (HVI), antecedentes de un accidente cerebrovascular previo<sup>12</sup>, crecimiento de AI y disfunción ventricular izquierda<sup>13,14</sup>.

Existen diferentes aproximaciones terapéuticas que van desde el control de la respuesta ventricular con fármacos «frenadores» del nodo aurículo-ventricular (Bloqueadores beta o antagonistas del calcio), a la restauración del ritmo sinusal (cardioversión farmacológica o eléctrica), junto con fármacos y medidas no farmacológicas para prevenir la FA<sup>15</sup>.

El riesgo de accidente cerebrovascular es mayor en los pacientes hipertensos con FA de origen no reumático, reciban o no tratamiento antihipertensivo<sup>16</sup>. Por tanto debe plantearse anticoagulación crónica a todos los pacientes hipertensos con FA<sup>17</sup>. Esta medida está infrautilizada en la práctica habitual, recibiendo anticoagulación crónica aproximadamente un tercio de los pacientes con FA e HTA<sup>6</sup>.

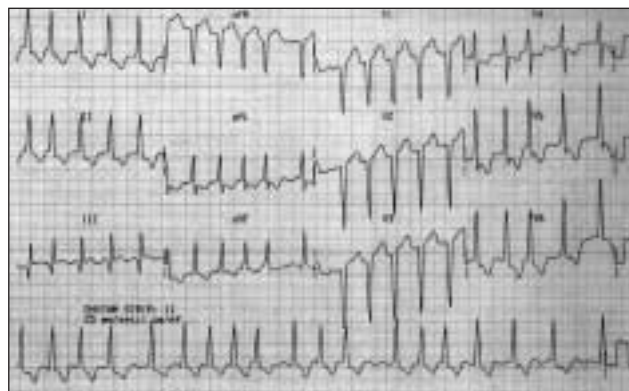


Figura 1.—ECG de un paciente con HTA de larga evolución. Se aprecia una fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular rápida y signos muy llamativos de crecimiento ventricular izquierdo.



## ARRITMIAS VENTRICULARES

### Incidencia

Las arritmias ventriculares tienen una mayor prevalencia en la población hipertensa respecto a la población general. Esto se pudo constatar en el estudio Framingan<sup>18,19</sup>, existiera o no hipertrofia ventricular izquierda (HVI); en presencia de HVI la prevalencia es mayor<sup>20,21,59</sup>. Según las distintas series se estima que entre el 10-28% de los pacientes hipertensos puede tener arritmias ventriculares<sup>21,22</sup>.

### Mecanismos de las arritmias ventriculares

#### Mecanismos fisiopatológicos

El mecanismo de las arritmias ventriculares es multifactorial. La HVI y las alteraciones morfológicas y funcionales de la micro y macro-vasculatura con isquemia asociada son las principales consecuencias de la HTA sobre el corazón.

En la HVI hipertensiva se produce, además de una hipertrofia de las células miocárdicas un aumento de colágeno extracelular<sup>23-25</sup>. En modelos experimentales se ha demostrado que esta fibrosis es arritmogénica, provocando la aparición de zonas miocárdicas eléctricamente inactivas o de peor conducción que facilitan los circuitos de reentrada a nivel ventricular<sup>25-28</sup>.

La isquemia miocárdica es secundaria a un desbalance entre el aumento de masa miocárdica y la disminución del flujo coronario por una disminución de la reserva coronaria<sup>29,30,31</sup> o por enfermedad coronaria<sup>32</sup>. Como resultado se generan zonas de inestabilidad eléctrica que también van a favorecer la arritmogénesis<sup>33</sup>.

La arritmogénesis de los pacientes hipertensos está facilitada por otros factores como la disfunción autonómica<sup>34-36</sup>, alteraciones electrolíticas secundarias al tratamiento diurético a altas dosis<sup>37-39</sup>, así como ciertos patrones hemodinámicos de HTA mantenida<sup>40,41</sup>.

Otros factores de riesgo independientes para desarrollar arritmias ventriculares son la edad y la duración de la HTA<sup>42,43</sup>; las arritmias se agravan y se hacen más complejas en pacientes ancianos.

#### Mecanismos electrofisiológicos

El sustrato arritmogénico de la HVI se fundamenta en una serie de alteraciones electrofisiológicas que condicionan una mayor vulnerabilidad eléctrica y facilitan el desencadenamiento de las arritmias. Los principales mecanismos son la reentrada intramiocárdica y la actividad desencadenada.

En el miocardio normal existe una conducción anisotrópica, esto es, la conducción en el sentido longitudinal de la fibra miocárdica es más rápida que en el sentido transversal de la misma. El aumento de la fibrosis, como se ha comentado previamente, produce un aumento de la diferencia anisotrópica del corazón normal lo que facilita los circuitos de reentrada intramiocárdicos.

A su vez, está favorecida la actividad desencadenada secundaria a postpotenciales precoces<sup>44,45</sup>. Esto es secundario a una alteración de las concentraciones citosólicas de calcio<sup>46</sup> por disfunción de los canales de sodio y calcio a nivel miocárdico<sup>47-49</sup>.

Existen otra serie de características como son la prolongación del potencial de acción<sup>21,34,50,51</sup>, una fase de meseta del potencial de acción más lábil que en corazones sin HVI<sup>52</sup>, acortamiento del potencial de acción en el subendocardio con prolongación en el subepicárdico<sup>53,54</sup>, así como la dispersión de la refractariedad y repolarización convirtiendo al miocardio en mucho más vulnerable a la fibrilación ventricular<sup>55,56</sup>.

### Arritmias ventriculares y muerte súbita

El estudio Framingham puso de manifiesto que los pacientes hipertensos con HVI presentaban más riesgo de muerte súbita que la población general<sup>57,58</sup>, lo cual se corrobora en otros muchos estudios<sup>21,59,60-63</sup>. Dentro de los factores que se han propuesto como determinantes del riesgo de padecer muerte súbita en el paciente hipertenso son: la HVI, presencia de arritmias en estudios no invasivos, edad, tratamiento con diuréticos, grado de hipertensión, presencia de isquemia inducible o espontánea, la presencia de postpotenciales, el desbalance autonómico, y la alteración de la repolarización<sup>64,65</sup>.

La asociación de HVI secundaria a HTA y muerte súbita está bien documentada en la literatura; existe un aumento del riesgo relativo de padecer muerte súbita con el aumento de masa de ventrículo izquierdo<sup>19,66,67</sup> y un aumento de probabilidades de padecer arritmias complejas con una disminución de la relación masa-volumen ventricular izquierda<sup>68-70</sup>. Como se ha comentado previamente, en la HVI existe una mayor vulnerabilidad para desarrollar arritmias ventriculares complejas y fibrilación ventricular que en el miocardio sano<sup>48,56</sup>.

La relación entre la presencia de arritmias ventriculares en pacientes hipertensos y la probabilidad de padecer una muerte súbita aún no está claramente establecida. Hay datos que apoyan que la detección de taquicardia ventricular no sostenida tiene valor pronóstico en pacientes con HTA<sup>71</sup>, sobre todo en presencia de HVI<sup>72,73</sup>.



La presencia de taquicardia ventricular sostenida espontánea o inducida es poco frecuente en pacientes con HTA<sup>74</sup>. En el trabajo de Vester y cols.<sup>75</sup> se encontró una relación entre la respuesta a la estimulación ventricular programada y la masa ventricular izquierda en pacientes hipertensos sintomáticos. Aquellos que tenían arritmias ventriculares inducibles tenían mayor grado de HVI. Otros trabajos han demostrado que aunque la vulnerabilidad ventricular esté aumentada en pacientes hipertensos con HVI la probabilidad de inducir arritmias ventriculares sostenidas en el estudio electrofisiológico es muy baja<sup>76</sup>.

Otros factores relacionados con un mayor riesgo de muerte súbita en la población hipertensa son la edad mayor de 65 años, la presencia de presiones sistólicas más elevadas<sup>77</sup> así como la isquemia inducible o espontánea<sup>29,78</sup>.

Los postpotenciales que se registran en el estudio electrofisiológico endocárdicamente o mediante el ECG promediado de señales se encuentran con mayor frecuencia en hipertensos que normotensos<sup>79</sup>, principalmente si existe HVI asociada. La presencia de postpotenciales se ha relacionado con una mayor probabilidad de sufrir arritmias ventriculares y alteraciones de la conducción en un futuro en el paciente con cardiopatía hipertensiva<sup>80</sup>, probabilidad que se incrementa en el paciente con HVI<sup>2,81</sup>. Por otro lado, en los pacientes hipertensos con arritmias ventriculares documentadas se ha objetivado una mayor presencia de postpotenciales respecto a la población general<sup>81-83</sup>, aunque todavía no se ha comprobado que la presencia de estos postpotenciales aumente el riesgo de muerte súbita<sup>84</sup>.

El desbalance autonómico se relaciona con un incremento de la muerte súbita en población general<sup>85</sup>. El normofuncionamiento del sistema autonómico se puede determinar de manera indirecta por la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad barorrefleja<sup>65</sup>. En los pacientes hipertensos con o sin hipertrofia la variabilidad de la frecuencia cardíaca se encuentra reducida<sup>86</sup>, aunque en presencia de HVI esta reducción es más marcada<sup>87</sup>. No se ha demostrado que esta disminución de la variabilidad en el paciente hipertenso predisponga a la presencia de arritmias ventriculares<sup>81</sup>. La sensibilidad barorrefleja también se encuentra reducida en presencia de HTA<sup>88,89</sup>, aunque no está demostrado que esto incremente las arritmias ventriculares.

La alteración de la repolarización se debe a un aumento de la heterogeneidad de la repolarización por las variaciones anatómicas inducidas por la HVI en estos pacientes. Se puede determinar por la duración y dispersión del intervalo QT, y por los cambios de la onda T. La dispersión del intervalo QT se ha relacionado con un aumento en la incidencia de arritmias ventriculares<sup>90,91</sup>. En los pacientes hipertensos la dispersión del intervalo QT se encuentra aumentada<sup>92</sup>, aumento que

se relaciona con el grado de HVI<sup>87,93</sup> y que se normaliza al disminuir la hipertrofia con el tratamiento antihipertensivo<sup>94-96</sup>. No se ha podido demostrar una relación sólida entre un aumento de la dispersión QT y la presencia de arritmias en el Holter ECG de 24 h<sup>93</sup>, aunque algunos estudios apoyan esta asociación<sup>97</sup>. Los cambios en la polaridad de la onda T (alternancia de microvoltaje) se ha identificado como un nuevo método para estratificar el riesgo en estos pacientes<sup>98</sup>. Se ha observado un incremento en pacientes con HTA, sobre todo con HVI con un aumento del riesgo de muerte súbita y buena correlación con la inducción de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico<sup>99,100</sup>.

## HTA SECUNDARIA Y ARRITMIAS: FEOCROMOCITOMA

Los cambios bruscos de la presión arterial pueden acompañarse de alteraciones del ritmo con un amplio espectro de presentaciones que pueden ir desde extrasistolia ventricular a bradiarritmias (fig. 2) y bloqueo aurículo-ventricular<sup>101</sup>.

En pacientes con feocromocitoma se han descrito diferentes tipos de arritmias<sup>102</sup>, como episodios de taquicardia sinusal que aparecen de forma brusca e inadecuada<sup>103</sup>, QT largo y torsada<sup>104</sup> e incluso algún caso se ha descrito la aparición de arritmias ventriculares malignas y fibrilación ventricular refractaria durante cirugía con la manipulación del tumor de localización ectópica<sup>105</sup>. El feocromocitoma también puede ser causa excepcional de taquicardia ventricular inducible con el ejercicio<sup>106</sup>.

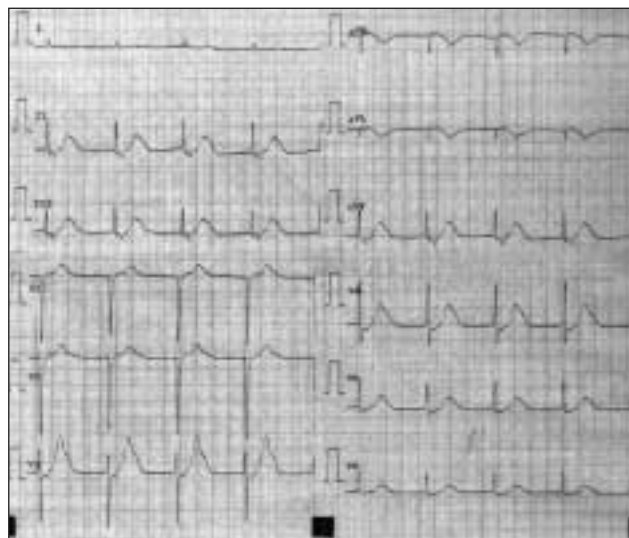


Figura 2.—Ritmo nodal obtenido de una paciente portadora de un feocromocitoma durante un episodio de elevación brusca de la TA.

En pacientes hipertensos con variaciones o exacerbaciones bruscas de la tensión arterial, la determinación de derivados de catecolaminas en orina (junto con eco-TAC abdominal) establece el diagnóstico de feocromocitoma.

## MANEJO DE LAS ARRITMIAS EN PACIENTES CON HTA

La valoración inicial de las arritmias en pacientes con HTA se basa en la anamnesis, exploración física y ECG de superficie. El ECG nos permite identificar aquellos casos con HVI severa, los cuales tienen como se ha comentado, mayor riesgo de muerte súbita que el asociado a la HTA en sí misma<sup>21</sup>. Los pacientes con criterios electrocardiográficos de HVI y alteraciones marcadas del ST presentan más episodios de TVNS. Por tanto, en ellos es recomendable realizar monitorización electrocardiográfica con Holter dado que la prevalencia de arritmias es elevada. Esta técnica nos permite a su vez valorar si existe isquemia silenciosa, el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre las arritmias, así como estudiar la variabilidad de la frecuencia cardíaca; ésta que está reducida en pacientes hipertensos, puede recuperarse con un tratamiento hipotensor adecuado.

Por otro lado, en los pacientes que tienen criterios de HVI en el ECG, el ecocardiograma permite identificar a aquellos con HVI moderada-severa que son los que van a tener mayor riesgo de arritmias ventriculares<sup>20, 107</sup>.

Dado que los pacientes con HVI tienen un peor pronóstico, el primer objetivo es hacer un tratamiento adecuado para prevenir o reducir la HVI y con ello prevenir las arritmias<sup>108, 109</sup>.

De los resultados de algunos estudios se ha sugerido que el tratamiento antihipertensivo puede favorecer la aparición de arritmias ventriculares, y la muerte súbita<sup>110, 111</sup>; esto probablemente esté en relación con que la HTA sea más severa, más que un efecto deletéreo de los fármacos antihipertensivos. Algunos fármacos como la nifedipina no reducen las arritmias<sup>112</sup>, mientras que sí lo hacen el diltiazem y el metoprolol<sup>113</sup>.

El mantener un equilibrio hidroelectrolítico es una medida incuestionable. Se había postulado que el tratamiento diurético favorecía la depleción de potasio y magnesio y esto se correlacionaba con un aumento de la extrasistolia ventricular<sup>114</sup>. La mayoría de los trabajos no han demostrado la evidencia de que el tratamiento diurético o la hipocaliemia secundaria al mismo aumente la incidencia de arritmias o su gravedad en pacientes con HTA e HVI<sup>115-119</sup>. Sí se acepta que la HVI puede hacer el miocardio más sensible a los efectos arritmogénicos de la hipocaliemia. Por tanto, la administración conjunta de suplementos de potasio y magnesio puede prevenir este riesgo en pacientes tratados con diuréticos con riesgo de presentar hipocaliemia<sup>120</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yildirim A, Batur MK, Oto A: Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace* 2002; 4(2): 175-82.
2. Schannwell CM, Schoebel FC, Badian M, Jax TW, Marx R, Plehn G, Perings C, Vester EG, Leschke M, Strauer BE: [Diastolic function parameters and atrial arrhythmias in patients with arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(33): 957-64.
3. Núñez BD, Lavie CJ, Messerli FH, Schmieder RE, Garavaglia GE, Núñez M: Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74(6): 585-9.
4. Breuillac JC, Babuty D, Charniot JC, Fauchier L, Richard MP, Cosnay P, Fauchier JP: Prevalence of atrial arrhythmia in 48 hypertensive patients: research of predictive criteria. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85(8): 1123-6.
5. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306(17): 1018-22.
6. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Listerri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I: Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio Cardiotens 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 139-49.
7. García-Acuna JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL [Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(9): 943-52.
8. Barbier P, Alioto G, Guazzi MD: Left atrial function and ventricular filling in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(1): 165-70.
9. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A: Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000; 139: 814-9.
10. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89(2): 724-30.
11. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C: Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41(2): 218-23.
12. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H: Association of left ventricular hypertrophy and chronic atrial fibrillation with the incidence of new thromboembolic stroke in 2,384 older persons. *Am J Cardiol* 1999; 84(4): 468-9, A9.
13. Corbalán R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Huete I, Kramer A, Chávez A: Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1992; 124(1): 149-53.
14. Illien S, Maroto-Jarvinen S, Von der Recke G, Hammerstingl C, Schmidt H, Kuntz-Hehner S, Luderitz B, Omran H: Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart* 2003; 89(2): 165-8.
15. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA: Management of atrial fibrillation in patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 691-3.
16. Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M: The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. *Eur Neurol* 1991; 31(3): 126-30.
17. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez Padial L, Bertomeu V: Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(5): 487-97.
18. Levy D, Anderson KM, Savage DD y cols.: Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-5.

19. Levy D, Garrison RJ, Savage DD y cols.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 332: 1561-6.
20. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM y cols.: Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 742-7.
21. McLennan JM, Henderson E, Morris KI y cols.: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.
22. Loaldi A, Pepi M, Agostoni PG y cols.: Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24 hours ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of a load manipulation with Atenolol, Verapamil and Nifedipine. *Br Heart J* 1983; 50: 118-26.
23. Hess OM, Schneider J, Koch R y cols.: Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy: special reference to normalized viscoelastic data. *Circulation* 1981; 63: 360-71.
24. Sewn S, Bumpus FM: Collagen synthesis in development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Am J Cardiol* 1979; 44: 954-63.
25. Weber KT, Brilla CH: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
26. Opherk D, Mall G, Zebe M: Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1-7.
27. Aronson RS: After potentials and triggered activity in hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 1981; 48: 720-7.
28. Marcus ML, Harrison DG, Chillian WM: Alterations in the coronary circulation in the hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; 75 (Supl. 1): 119-25.
29. Szelechic J, Tubau JF, O'Kelley B: What is the role of silent coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in the genesis of ventricular arrhythmias in men with essential hypertension? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 803-8.
30. Tomanek RJ, Palmer PJ, Picfwer GW y cols.: Morphometry of canine coronary arteries, arterioles and capillaries during hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1986; 58: 38-46.
31. Tarazi RC: The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1985; 312: 308-9.
32. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L y cols.: Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
33. Dorobantu M, Galinier M, Bounhoure JP: Ventricular arrhythmias and arterial hypertension. *Ann Cardiol Angeiol* 1996; 45(5): 291-5.
34. Cameron JS, Myerburg RJ, Wong SS y cols.: Electrophysiological consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 481-7.
35. Sugishita Y, Lida K, Yukisada K y cols.: Mechanical and non-mechanical factors in hypertensive hypertrophy, their clinical roles. *Jpn Circ J* 1990; 54: 568-74.
36. Bayes de Luna A, Prat XV, Guindo J: Ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy and heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl. J): 62-4.
37. Cooper HA, Dries DL, Davis CE y cols.: Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311-5.
38. Bause GS, Fleg JL, Lakatta EG: Exercise-induced arrhythmias in diuretic-treated patients with uncomplicated systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: 874-7.
39. Narayan P, Papademetriou V: Effect of hydrochlorothiazide therapy on cardiac arrhythmias in African-American men with systemic hypertension and moderate to severe left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 886-9.
40. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C: Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28(2): 284-9.
41. Sideris DA, Kontoyannis DA, Diakos A, Kontoyannis SA, Mouloupoulos SD: Antihypertensive treatment for the management of premature ventricular complexes. Pilot study. *Acta Cardiol* 1988; 43(6): 663-75.
42. Kelleher PW, Imperial ES, Burnett P, Mitchell R: Ventricular ectopy during prolonged ambulatory electrocardiographic monitoring in elderly hypertensive subjects. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(3): 201-4.
43. Celentano A, Galderisi M, Mureddu GF, Garofalo M, Tammaro P, De Divitiis O: Arrhythmias, hypertension and the elderly: Holter evaluation. *J Hypertens* 1988; 6 (Supl. 1): S29-32.
44. Assayag P, Carre F, Chevalier B y cols.: Compensated cardiac hypertrophy: arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. I. fibrosis. *Cardiovascular Res* 1997; 34: 439-44.
45. Ben-David J, Zipes DP, Ayers GM y cols.: Canine left ventricular hypertrophy predispose to ventricular tachycardia induction by phase 2 early after depolarizations after administration of BAY K 8644. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1576-84.
46. Zaugg CE, Wu SH, Lee RJ y cols.: Intracellular calcium handling and vulnerability to ventricular fibrillation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 461-7.
47. Aguilar JC, Martínez AH, Conejos FA: Mechanisms of ventricular arrhythmias in the presence of pathological hypertrophy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl. J): 65-70.
48. Kowey PR, Friehling TD, Sewter J y cols.: Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade. *Circulation* 1991; 83: 2067-75.
49. Cosin Aguilar J, Hernández Martínez A, Andrés Conejos F: Mechanisms of ventricular arrhythmias in the presence of pathological hypertrophy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supl. J): 65-70.
50. Aronson RS: Mechanisms of arrhythmias in ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 249-61.
51. Schetcher JA, O'Connor KM, Friehling TD y cols.: Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy in the intact cat. *Am J Hypertens* 1989; 2: 81-5.
52. Tomaselli GF, Marban E: Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovascular Res* 1999; 42: 270-83.
53. Shipsey SJ, Bryant SM, Hart G: Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in the rat left ventricle. A cellular basis for T-wave inversion? *Circulation* 1997; 96: 2061-8.
54. Barón-Esquivias G, Marín J, Pedrote A, Errázquin F, Martínez A: Electrofisiología y arritmias en la hipertrofia ventricular hipertensiva. *Rev Esp Cardiol* 2002; (Supl. 2): 22B-7B.
55. Versailles JT, Verscheure Y, Le Kim A y cols.: Comparison between the ventricular fibrillation thresholds of spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. Investigation of antysrhythmic drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 430-5.
56. Koyanagi S, Eastham C, Marcus M: Effects of chronic hypertension and left ventricular hypertrophy on the incidence of sudden cardiac death after coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circulation* 1982; 65: 1192-7.
57. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP y cols.: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Int Med* 1970; 72: 813-22.
58. Kannel WB: Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75 (Supl. 3): 4-11.
59. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ y cols.: Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
60. Bohannon NO: Left Ventricular Hypertrophy, arrhythmias and sudden death in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60 (Supl. 1): 13-8.



61. Dunn FG, Pringle SD: Left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60 (Supl. 1): 19-22.
62. Tubau JF, Szlachcic J, London MJ y cols.: Systemic Hypertension, left ventricular hypertrophy and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60 (Supl. 1): 23-8.
63. Zehender M, Faber T, Koscheck U, Meinertz T, Just H: Ventricular tachyarrhythmias, myocardial ischemia, and sudden cardiac death in patients with hypertensive heart disease. *Clin Cardiol* 1995; 18(7): 377-83.
64. López Gil M, Arribas F, Velázquez MT, Casas P: Hypertensive cardiopathy and arrhythmias. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl. 4): 68-73.
65. Hennesdorf MG, Strauer BE: Arterial Hypertension and cardiac arrhythmias. *Journal of Hypertension* 2001; 19:167-177.
66. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN y cols.: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
67. Almendral J, Villacastin JP, Arenal A, Tercedor L, Merino JL, Delcan JL: Evidence favoring the hypothesis that ventricular arrhythmias have prognostic significance in left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 76(13): 60D-3D.
68. Vogt M: Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 45G-50G.
69. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG, Nardi E, Di Maria GU, Longo B, Mistretta A, Strano A: Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; 10(8): 843-51.
70. Frimm Cde C, Gruppi C, De Moraes AV, Silva HB, Krieger EM, Bellotti G, Pileggi F: [The role of hypertrophy and left ventricular function on the occurrence of ventricular arrhythmias in arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63(2): 91-6.
71. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabuau P, Cabrol P, Dongay B, Fauvel JM, Bounhoure JP: Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1779-83.
72. Bikkina M, Larson MG, Levy D: Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1111-6.
73. Messerli FH, Schmieder RE: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death. *Dtsch Med Wschr* 1990; 115: 1682-7.
74. Pringle SD, Dunn FG, MacFarlane PW y cols.: Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 913-7.
75. Vester EG, Kuhls S, Ochiulet-Vester J y cols.: Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Supl. D): 70-81.
76. Coste P, Clementy J, Besse P, Bricaud H: Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmic risk in hypertensive patients: evaluation by programmed electrical stimulation. *J Hypertens* 1988; 6 (Supl. 4): S116-8.
77. Le Heuzey JY, Guize L: Cardiac prognosis in hypertensive patients. Incidence of sudden death and ventricular arrhythmias. *Am J Med* 1988; 84 (Supl. 1B): 65-8.
78. Sihm I, Sogaard P, Schroeder AP y cols.: Myocardial ischemia and ventricular arrhythmias in relation to left ventricular mass and resistance artery structure. *Cardiology* 1997; 88: 141-6.
79. Brune S, Gonska BD, Fleischmann C, Belles B, Belles G, Kreuzer H: Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Supl. 2): S146-7.
80. Bethge C, Recker S, Strauer BE: Hypertensive heart disease and endocardially recorder late potentials. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Supl. 6): S129-34.
81. Perings C, Hendersdorf MG, Vester EG y cols.: The arrhythmogenic risk of left ventricular hypertrophy. *Z Kardiol* 2000; 89 (Supl. 3): III/36-III/43.
82. Galinier M, Doazan JP, Albenque JP, Massabuau P, Boubakar D, Puel J, Fauvel JM, Bounhoure JP: Hypertensive cardiopathy and ventricular late potentials. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85(8): 1095-8.
83. Vardas PE, Simandirakis EN, Parthenakis FI, Manios EG, Eleftherakis NG, Terzakis DE: Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17(4 Pt 1): 577-84.
84. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J y cols.: Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484-91.
85. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC y cols.: Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-years risk for sudden cardiac death. *Circulation* 1993; 88: 180-5.
86. Singh JP, Larson MG, Tsuji H y cols.: Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1999; 32: 293-7.
87. Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM y cols.: Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 16-21.
88. Yitalo A, Airaksinen KEJ, Tahvanainen KUO y cols.: Baroreflex sensitivity in drug-treated systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1369-72.
89. Yitalo A, Airaksinen KEJ, Sellin L y cols.: Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83: 885-9.
90. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA y cols.: QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467-72.
91. Kautzner JMM: QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2625-40.
92. Bugra Z, Koylan N, Vural A y cols.: Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in untreated essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1164-70.
93. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP y cols.: QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and holter tape abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71: 268-73.
94. González-Juanatey JR, García-Acuna JM, Pose A y cols.: Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170-4.
95. Lim PO, Nys M, Naas AAO y cols.: Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999; 33: 713-8.
96. Kapanou EA, Vyssulis GP, Psychogios A y cols.: Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998; 136: 765-8.
97. Balanescu S, Galinier M, Fourcade J, Dorobantu M, Albenque JP, Massabuau P, Fauvel JM, Bounhoure JP: Correlation between QT interval dispersion and ventricular arrhythmia in hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 987-90.
98. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM y cols.: Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
99. Hennesdorf M, Perings C, Niebch V y cols.: T-Wave alternans as a risk predictor in patients with cardiomyopathy and mild to moderate heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1386-91.

100. Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C y cols.: T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Hypertension* 2001; 37 (2): 199-203.
101. Sideris DA, Chrysos DN, Maliaras GK, Michalis LK, Mouloupoulos SD: Effect of acute hypertension on the cardiac rhythm. Experimental observations. *J Electrocardiol* 1988; 21(2): 183-91.
102. Yamasawa I, Morimoto M, Matsumoto H, Hiraide S, Mori K: Cardiac arrhythmias and serum changes in a patient with pheochromocytomas of both adrenal. *Jpn Circ J* 1974; 38(11): 1005-12.
103. Bramann HU, Zidek W, Vetter H: Long-term ECG in pheochromocytoma. *Cardiology* 1985; 72 (Supl. 1): 163-6.
104. Shimizu K, Miura Y, Meguro Y, Noshiro T, Ohzeki T, Kusakari T, Akama H, Watanabe T, Honma H, Imai Y y cols.: QT prolongation with torsade de pointes in pheochromocytoma. *Am Heart J* 1992; 124(1): 235-9.
105. Harti A, El Mouknia M, Barrou L, Moumen M, Benaguida M: Hypertensive episode and arrhythmia with fatal outcome caused by pheochromocytoma discovered peroperatively. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(3): 412-3.
106. Michaels RD, Hays JH, O'Brian JT, Shakir KM. Pheochromocytoma associated ventricular tachycardia blocked with atenolol. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(11): 943-7.
107. Galinier M, Fermond B, Lambert V, Massabuau P, Doazan JP, Bendayan P, Fourcade J, Puel J, Fauvel JM, Bounhoure JP: En which type of hypertension should ventricular hyperexcitability be suspected? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84(8): 1047-51.
108. Borhani NO: Left ventricular hypertrophy, arrhythmias and sudden death in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60(17): 131-81.
109. Mayet J, Chapman N, Shahi M, Poulter NR, Cunningham DA, Dave S, Kooner J, Sever PS, Foale RA, Thom SA: The effects on cardiac arrhythmias of antihypertensive therapy causing regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1997; 10(6): 611-8.
110. Kannel WB, McGee DL, Scharzkin A: An epidemiological perspective of sudden death: 26-year follow-up in the Framingham study. *Drugs* 1984; 28 (Supl. 1): 1.
111. Mayet J, Shahi M, Poulter NR, Sever PS, Thom SA, Foale RA: Ventricular arrhythmias in hypertension: in which patients do they occur? *J Hypertens* 1995; 13 (2): 269-76.
112. Kocemba J, Kawecka-Jaszcz K, Grodzicki T, Czarnecka D, Gryglewska B, Skalska A: Influence of long-term treatment with nifedipine on blood pressure, left ventricular mass and cardiac arrhythmias in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1994; 8(4): 279-82.
113. Papademetriou V, Narayan P, Kokkinos P: Effects of diltiazem, metoprolol, enalapril and hydrochlorothiazide on frequency of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1994; 73(4): 242-6.
114. Hollifield JW: Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med* 1984; 77(5A): 28-32.
115. Kostis JB, Lacy CR, Hall WD, Wilson AC, Borhani NO, Krieger SD, Cosgrove NM: The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. The SHEP Study Group. *Am J Cardiol* 1994; 74(5): 464-7.
116. Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED: Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med* 1988; 148(6): 1272-6.
117. Madias JE, Madias NE, Gavras HP: Nonarrhythmogenicity of diuretic-induced hypokalemia. Its evidence in patients with uncomplicated hypertension. *Arch Intern Med* 1984; 144(11): 2171-6.
118. Papademetriou V, Price M, Notargiacomo A, Gottdiener J, Fletcher RD, Freis ED: Effect of diuretic therapy on ventricular arrhythmias in hypertensive patients with or without left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1985; 110(3): 595-9.
119. Papademetriou V, Notargiacomo A, Heine D, Fletcher RD, Freis ED: Effects of diuretic therapy and exercise-related arrhythmias in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64(18): 1152-6.
120. Hollifield JW: Thiazide treatment of systemic hypertension: effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1989; 63(14): 22G-5G.



# Aspectos farmacológicos de los fármacos antihipertensivos

F. Zaragoza García\* y L. Villaescusa Castillo\*\*

\*Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

\*\*Profesora Titular de Farmacología. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos antihipertensivos se clasifican desde el punto de vista farmacológico en diferentes grupos, cuyo estudio constituye el objetivo del presente capítulo. Para ello nos vamos a ceñir a los aspectos básicos del fármaco, comenzando por su origen y siguiendo por algunas características moleculares, pues no en balde la estructura química condiciona sus propiedades fisico-químicas, que le confieren un mecanismo de acción determinado, el cual puede traducirse en uno o más efectos. Los criterios sobre la selección del fármaco más idóneo se estudiarán en el capítulo siguiente.

## ANTECEDENTES

La descripción de la circulación menor por Miguel Servet en el siglo XVI y de la circulación mayor por William Harvey en el siglo XVII constituyeron, sin duda, el punto de partida para el conocimiento científico de la fisiología cardiovascular<sup>1</sup>.

La necesidad de la terapia antihipertensiva fue una consecuencia de la correlación observada entre cifras elevadas de presión arterial (PA) y morbi-mortalidad.

Hasta la introducción del tratamiento farmacológico, la práctica más habitual para el control de la PA consistía en la aplicación de hirudínidos como la sanguijuela común (*Hirudo medicinalis*)<sup>2</sup>.

En 1931, dos médicos hindúes, Sen y Bose publicaron un trabajo en la revista *Indian Medical World*, titulado: «*Rauwolfia serpentina*, una nueva droga para la locura y la hipertensión». Si se hubiera tomado en cuenta en su justa dimensión, la terapia antihipertensiva habría llevado más de 20 años de adelanto, pues el descubrimiento no fue reconocido realmente hasta que en 1952 Schittler y Miller, de los laboratorios Ciba-Geigy de Basilea, aislaron de forma pura la reserpina, el alcaloide más activo de la *rauwolfia*. No obstante, en el momento actual, el uso de la reserpina ha quedado relegado a su empleo como herramienta farmacológica en experimentación animal.

A partir de este hallazgo, coincidiendo con el desarrollo de la explotación industrial de los medicamentos, comenzó la carrera hacia la obtención de antihipertensivos más seguros y eficaces.

Dado que la etiopatogenia de la hipertensión arterial (HTA) era desconocida (y sigue siéndolo), el planteamiento para la obtención de fármacos dirigidos a normalizar sus cifras, se basaba en tres puntos principales: a) disminuir la fuerza de eyección cardíaca; b) incrementar el calibre de los vasos, y c) reducir el volumen de sangre circulante. Como se puede apreciar, incluso hoy siguen siendo parcialmente válidos estos principios.

La oferta actual de fármacos antihipertensivos es amplia y variada, obedeciendo al hecho de que se trata de una patología muy extendida que requiere un tratamiento continuado.

Comoquiera que otros apartados de este número están dedicados al tratamiento en sí de la HTA, nos ceñiremos únicamente a detallar aspectos de los fármacos que no siempre están recogidos en las obras de Farmacología. Para ello, seguimos un orden que conjuga el modo de actuación del fármaco con el momento de su introducción en terapéutica.

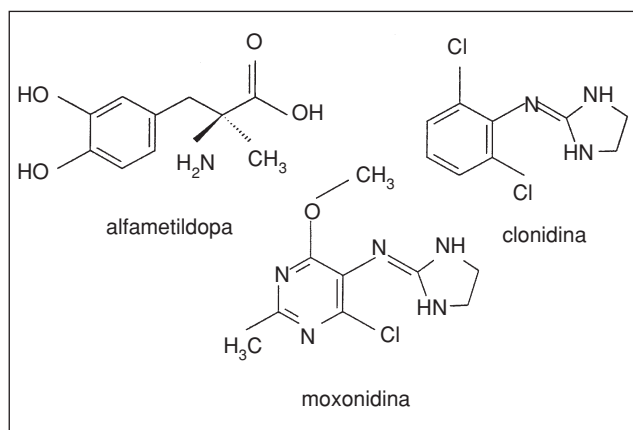
## ANTIHIPERTENSIVOS DE ACCIÓN CENTRAL

Dentro de este grupo se incluyen fármacos tan heterogéneos como alfa-metildopa, clonidina, moxonidina y rilmenidina.

La *alfa-metildopa* está relacionada estructuralmente con las catecolaminas, pudiendo actuar como un falso neurotransmisor. Sirve de sustrato a la enzima dopa Descarboxilasa, produciendo alfa-metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina (NA), lo que ocasiona una disminución del tono adrenérgico. Fue el fármaco antihipertensivo más prescrito entre los años 70 y 80, si bien, en la actualidad su uso es irrelevante. Sin embargo, se sigue considerando fármaco de elección en embarazo.

La *clonidina* se encontró en el curso de investigaciones destinadas a obtener estimulantes adrenérgicos  $\alpha$  útiles para producir descongestión de la mucosa nasal. En 1966, Hoefke y Kobinger describieron su efecto hipotensor en animales de experimentación, lo que condujo al descubrimiento de su acción agonista sobre los receptores presinápticos  $\alpha_2$ , que ocasiona la disminución de la liberación de NA en el sistema nervioso central (SNC).

Los efectos de rebote y la elevada incidencia de efectos adversos, unido a la oferta más actualizada de otros antihipertensivos, ha hecho que su utilización quede relegada a la supresión puntual del síndrome de privación a opiáceos.



La *moxonidina* y la *rilmenidina* son fruto de la evolución estructural de la *clonidina*. El primero es también un derivado de la imidazolina, en tanto que el segundo es un isómero del anterior. Durante los estudios de binding sobre el receptor  $\alpha_2$  se evidenció su baja afinidad por el mismo, hecho que no guardaba correlación con sus efectos hipotensores. Esta observación condujo a la descripción del receptor imidazolinico, del cual, tanto *moxonidina* como *rilmenidina* son agonistas, lo que se traduce en un eficaz efecto antihipertensivo.

No obstante, el empleo aislado de estos fármacos (*rilmenidina* no está registrado en España), genera retención hidrosalina, aumento de peso y, a la larga, pérdida de eficacia terapéutica, por lo que nunca se consideran medicamentos de primera elección. Se suelen asociar a diuréticos, que minimizan estos inconvenientes.

## DIURÉTICOS

Los agentes diuréticos representan uno de los grupos farmacológicos de primera elección en el tratamiento de la HTA.

Estos fármacos incrementan el volumen de orina eliminado al aumentar la filtración glomerular o disminuir la reabsorción a lo largo de la nefrona. Los

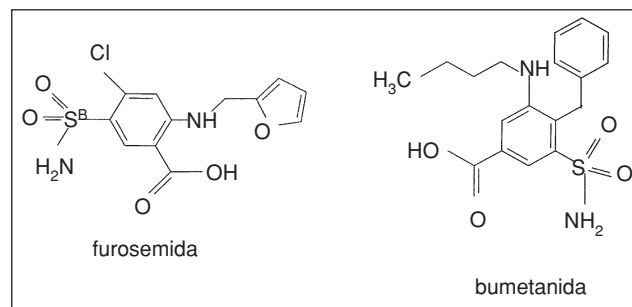
principales fármacos utilizan el segundo mecanismo de acción, de tal manera que impiden la reabsorción de iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y bicarbonato y, consecuentemente, la reabsorción de agua, incrementándose la cantidad de orina.

En casos de HTA con insuficiencia cardíaca, los diuréticos actúan oponiéndose al hiperaldosteronismo secundario que el organismo pone en juego al activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). De esta forma, el efecto natriurético consigue normalizar la situación<sup>3</sup>.

Podemos clasificar los fármacos diuréticos en los siguientes grupos:

### Diuréticos del asa o de alto techo

Son los más potentes. Provocan la excreción del 20-25% del sodio filtrado por los riñones, de ahí su denominación «de alto techo». Actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo el transporte de sodio y cloro desde el túbulo renal hacia el tejido intersticial. Al llegar más electrolitos a la parte distal de la nefrona, se reduce la reabsorción de agua, como consecuencia del aumento de la presión osmótica de la orina.



Dentro de este grupo se encuentran: *furosemida*, *bumetanida*, *piretanida* y *torasemida*.

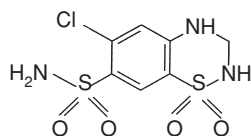
La *furosemida* fue el primero que se introdujo. La parte activa la constituye el grupo sulfamido unido a un grupo aromático. Con el desarrollo de la *bumetanida* se pretendía aumentar la liposolubilidad (mediante la incorporación de una cadena lipofílica y un grupo fenilo) con el fin de permitir un mejor paso a través de las barreras naturales y, consecuentemente, aumentar su potencia de acción.

### Tiazidas y afines

En el intento de obtener moléculas sulfamídicas con mayor actividad inhibidora sobre la anhidrasa carbónica, se consiguió obtener la *clorotiazida* que mejoraba la actividad diurética de los inhibidores de

esta enzima. La clorotiazida es una benzotiadiazina a partir de la cual se desarrollan las hidrotiazidas, pero a todas ellas se las suele denominar tiazidas.

Son los agentes diuréticos que se emplean con mayor frecuencia, junto con los  $\beta$ -bloqueantes, en el inicio del tratamiento. Su efecto diurético es más moderado que los del asa. Producen una excreción del 5-10% del sodio filtrado y al igual que los anteriores, actúan sobre el sistema de cotransporte de sodio y cloruro, pero en este caso sobre el túbulo contorneado distal, bloqueándolo, de tal forma que se impide la reabsorción de sodio y cloruro.



hidroclorotiazida

El primer fármaco registrado dentro de este grupo es la *hidroclorotiazida*. Otros constituyentes del grupo son *clortalidona*, *indapamida* y *xipamida*. Sus efectos son similares, diferenciándose principalmente en la duración. La clortalidona tiene una semivida más larga, pudiendo ser administrada en días alternos. La indapamida es más liposoluble y tiene acción hipotensora a dosis que no producen diuresis, mientras que la xipamida tiene propiedades intermedias entre las tiazidas y los diuréticos de alto techo.

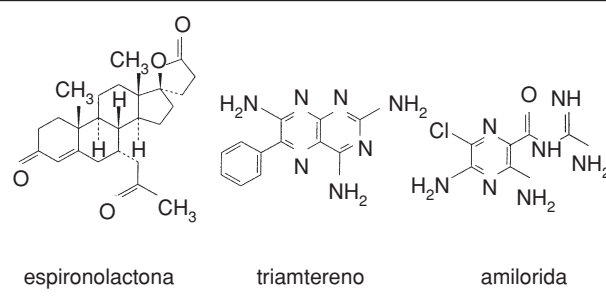
Se utilizan en asociación con ARA-II y con algunos IECA.

### Diuréticos ahorradores de potasio

En este grupo se incluyen *espironolactona*, *triamtereno* y *amilorida*. Estos fármacos se utilizan solos o en combinación con las tiazidas.

La espironolactona actúa antagonizando a la aldosterona, compitiendo con ella por sus receptores intracelulares en las células del túbulo contorneado distal. Esto provoca una pérdida moderada de sodio y la reducción de la excreción de potasio.

Amilorida y triamtereno son diuréticos más potentes que la espironolactona, aunque menos que los diuréticos del asa y las tiazidas. Actúan sobre el túbulo contorneado distal y los túbulos colectores, inhibiendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Al parecer, actúan bloqueando los canales de sodio presentes en la membrana luminal. Además, inhiben el intercambio sodio/potasio en los túbulos proximales.



### Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Dentro de este grupo se encuentran la *acetazolamida* y la *diclofenamida*. Estos diuréticos incrementan la excreción de bicarbonato, sodio, potasio y agua, lo que conduce a una alcalinización de la orina y a una acidosis metabólica moderada. El bloqueo de la anhidrasa carbónica impide la reabsorción de bicarbonato y la excreción de hidrogeniones. A medida que descienden los niveles de bicarbonato en sangre, disminuye el efecto de estos diuréticos, por lo que su acción es autolimitante, y en general, se emplean muy poco como tales.

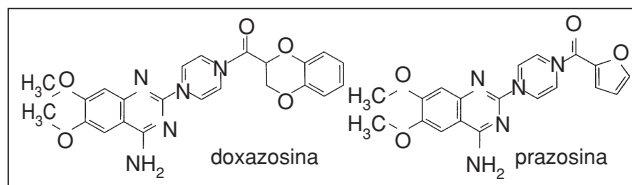
### BLOQUEANTES $\alpha$ -ADRENÉRGICOS

Tras la obtención de moléculas análogas a la NA con efecto antagonista que fueron abandonadas por sus efectos adversos, en 1968 Scriabine descubrió un grupo de aminoquinazolininas, por cribado farmacológico, que descendían la PA; de ellas, la más activa fue la *prazosina*.

La estimulación  $\alpha$ -adrenérgica determina una respuesta presora que se previene por la administración de los antagonistas, disminuyendo las resistencias periféricas e implicando a los vasos de capacitancia, sobre los que también producen relajación. Dado que no actúan de forma significativa sobre los receptores  $\alpha_2$ , no provocan taquicardia refleja y, además, reducen la precarga, por lo que no suelen aumentar el gasto ni el ritmo cardíacos, frente a lo que ocurre con otros vasodilatadores.

Este grupo de fármacos ha estado limitado durante muchos años a la *prazosina*, que se consideraba un medicamento antihipertensivo de segunda línea, porque los efectos adversos cardiovasculares lo hacen menos conveniente como primer tratamiento que los beta-bloqueantes o los diuréticos.

Otros fármacos de este grupo son *doxazosina* y *terazosina*. Ambos se administran en una única dosis diaria y por esta razón son cómodos para los tratamientos crónicos, que es la norma en este tipo de medicamentos.



La terazosina, junto a otros fármacos relacionados como alfuzosina y tamsulosina, está indicada además en el tratamiento de hipertrofia benigna de próstata.

El bloqueo alfa adrenérgico produce hipotensión postural, que normalmente se manifiesta como mareos o vértigo. La hipotensión aparece en general tras la primera toma (fenómeno de primera dosis), pero puede ocurrir también tras incremento de dosis o al reanudar el tratamiento después de un período de interrupción. Para minimizar el riesgo, los tratamientos con alfabloqueantes deben comenzar con dosis bajas, que se incrementarán progresivamente. Otros efectos adversos relativamente frecuentes de estos fármacos son la cefalea y la congestión nasal, más marcada con terazosina que con prazosina. Se ha observado que se producen menos casos de disfunción sexual en el varón con respecto a otros antihipertensivos; se han descrito casos aislados de priapismo tras la administración de prazosina, reversibles tras suspender dicho tratamiento.

Desde el punto de vista de las interacciones, no resultan especialmente problemáticas.

Por su parte, la prazosina y, previsiblemente, el resto de los fármacos del grupo son capaces de potenciar los efectos vasculares de los antagonistas del calcio, especialmente las dihidropiridinas.

## BLOQUEANTES $\beta$ -ADRENÉRGICOS

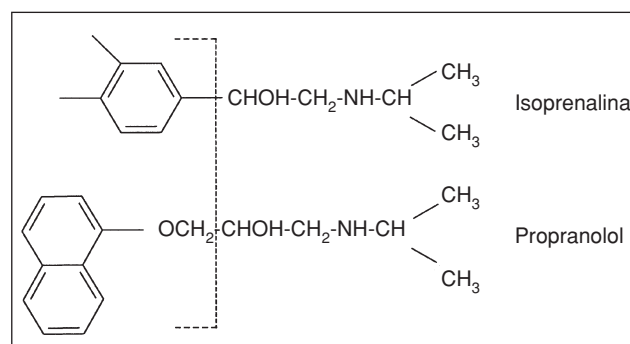
Los agentes bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o  $\beta$ -bloqueantes, constituyen un importante grupo de antihipertensivos que, desde su introducción, han sufrido diversas fluctuaciones en cuanto a su validez terapéutica.

En los últimos años han recobrado importancia con el descubrimiento de mecanismos de acción cuyo estudio estaba incompleto y a las nuevas aportaciones de los estudios clínicos. Asimismo, se ha diversificado la oferta de  $\beta$ -bloqueantes que, en razón de sus diferencias estructurales manifiestan diferencias de comportamiento.

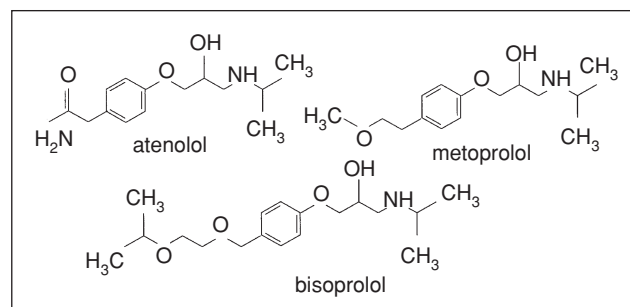
El conocimiento de la acción  $\beta$ -bloqueante se inició a principio de los años 60 con el descubrimiento de que el reemplazo en la molécula de la isoprenalina de dos hidroxilos que forman el grupo catecol, por cloro, modifica su actividad, ya que se convierte en un agonista parcial y se comporta co-

mo un antagonista de la isoprenalina. Esta estructura abrió el camino para la búsqueda de nuevos fármacos de estructura análoga, con la idea de encontrar alguno con afinidad por el receptor pero con actividad intrínseca nula. Los trabajos culminaron con la obtención, en 1964, del propranolol.

Todos los fármacos del grupo conservan en su cadena lateral el grupo isopirilamino u otro de tamaño parecido, el cual es responsable de la afinidad por el receptor  $\beta$ . La presencia de radicales aromáticos que carezcan de grupo catecol proporciona a la molécula acciones bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicas. El incremento de la distancia entre el radical amino y el núcleo aromático por medio de un grupo metoxilo (propranolol, alprenolol, oxprenolol, atenolol, metoprolol, pindolol, nadolol, timolol, acebutolol, carteolol), aumenta la acción  $\beta$ -bloqueante<sup>4</sup>.



Algunos de estos fármacos, como *acebutolol*, *carteolol*, *oxprenolol* y *pindolol*, muestran actividad simpaticomimética intrínseca al presentar en su estructura química radicales semejantes a los de isoproterenol<sup>5</sup>.



Otros como *atenolol*, *metoprolol*, *acebutolol*, *betaxolol*, *bisoprolol*, *celiprolol* y *nebulolol* son cardioselectivos, ya que actúan exclusivamente sobre los receptores  $\beta_1$  y, consecuentemente, son los preferidos actualmente por la menor incidencia de efectos adversos. El *esmolol* se caracteriza por poseer unas propiedades cinéticas singulares como son la rapidez de acción y un efecto de corta duración.

*Carvedilol* y *labetalol* son  $\beta$ -bloqueantes que presentan la capacidad adicional de bloquear receptores  $\alpha_1$ , razón por la cual muestran actividad dilatadora arteriolar. Esta acción  $\alpha$ -bloqueante se pierde con el tiempo y es menos pronunciada que la  $\beta$ -bloqueante, aunque puede resultar interesante al contribuir en buena medida, al efecto antihipertensivo de estos fármacos.

En general, los fármacos  $\beta$ -bloqueantes resultan eficaces en el tratamiento de la HTA de cualquier grado y ejercen su acción por medio del bloqueo de receptores  $\beta$ , adrenérgicos cardíacos, ya que logran reducir la frecuencia, la fuerza contracturante y el gasto cardíaco. Además, disminuyen la síntesis de renina y, por tanto, la producción de angiotensina II (A II), reforzando así su actividad. Forman parte del tratamiento de primera línea, junto con los diuréticos, ya que reducen sustancialmente la morbi-mortalidad cardiovascular y cerebrovascular en pacientes hipertensos<sup>4</sup>.

Todos los  $\beta$ -bloqueantes pueden considerarse igualmente eficaces en el tratamiento de la HTA. También están indicados en la prevención de muerte post-infarto, insuficiencia cardíaca, arritmias, angina de pecho, varices esofágicas sangrantes, profilaxis de migraña, temblor esencial y son útiles en ansiedad y glaucoma de ángulo abierto.

Sus efectos adversos más característicos están relacionados estrechamente con sus propiedades farmacológicas básicas, como es el caso de la bradicardia, que puede derivar a su vez en insuficiencia cardíaca.

Los efectos vasoconstrictores periféricos se manifiestan sobre todo como frialdad en las extremidades, particularmente en ancianos, que toleran peor los  $\beta$ -bloqueantes que otros antihipertensivos.

Están contraindicados en pacientes que sufren asma o EPOC, ya que se pueden producir episodios de broncoespasmo, si bien, el riesgo decrece con los derivados cardiosselectivos. También se han observado casos de disfunción sexual en varones, especialmente con propranolol.

## CALCIO-ANTAGONISTAS

Se introdujeron en terapéutica en la década de 1980. El conocimiento del papel fisiológico del calcio en la contracción de la musculatura lisa vascular, fue el motivo de la introducción de agentes bloqueantes de los canales L (lentos) de calcio, permitiendo la reducción de la PA, como consecuencia de la relajación de la musculatura lisa arteriolar y la reducción de la resistencia vascular periférica.

Los antagonistas del calcio constituyen una familia heterogénea de fármacos desarrollados y comercializados como vasodilatadores coronarios, cere-

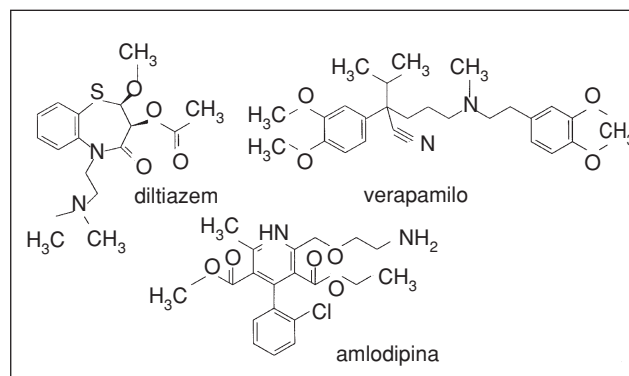
brales o periféricos, y que posteriormente, se agruparon bajo esta denominación debido a la similitud en cuando a su mecanismo de acción.

Los principales fármacos de este grupo son diltiazem, verapamilo y dihidropiridinas.

En 1882, el químico alemán Arthur Hantzsch afirmó que las 1,4-dihidropiridinas eran intermediarios estables de la síntesis de piridina. Sin embargo, su introducción en Farmacología no fue hasta 1960, cuando SKF y Bayer, por vías diferentes descubrieron la actividad cardiovascular de los ésteres ácidos 1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxílico. A partir de los estudios realizados con kelina, cromonas y cumarinas, Friederich Bossert obtuvo el BAY-1040 en 1975, que fue denominado *nifedipina* y registrado como Adalat. El enorme desarrollo sufrido por las dihidropiridinas ha dado lugar a la síntesis de gran cantidad de fármacos con distintas indicaciones.

El *verapamilo* fue obtenido por síntesis en 1962, buscando similitudes y diferencias con papaverina. En 1968, en el intento de sintetizar un ansiolítico, el *screening* farmacológico puso de manifiesto la actividad estabilizante cardíaca del *diltiazem*.

Estos fármacos modifican la entrada de calcio a las células e impiden la unión a los lugares específicos de la subunidad  $\alpha$ -1 de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje.



En general, presentan un buen perfil de eficacia/tolerancia. La eficacia de todos los antagonistas del calcio es similar entre sí y del mismo orden que los  $\beta$ -bloqueantes e IECA.

La elección de uno u otro se lleva a cabo en función de la existencia o no de alteraciones cardíacas, o por el número de administraciones diarias. En pacientes con funcionamiento cardíaco normal se prefiere verapamilo o diltiazem, ya que presentan menos efectos adversos que las dihidropiridinas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca o alteraciones en la conducción aurículo-ventricular, están indicadas las dihidropiridinas, sobre todo las



más modernas, como amlodipina y lacidipina, que, al presentar una mayor semivida plasmática, permiten concentraciones más constantes del fármaco, incluso a lo largo de la noche, lo que supone una mayor protección de los eventos cardíacos a las primeras horas de la mañana.

La nifedipina de liberación rápida produce en ocasiones isquemia cardíaca y puede aumentar la mortalidad por causas coronarias, por lo que en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica, no se recomienda su empleo, ya que puede provocar una vasodilatación pronunciada y desencadenar una taquicardia refleja, que puede precipitar un cuadro de angina de pecho o infarto de miocardio<sup>3,6</sup>. Por esta razón, es más aconsejable la administración del fármaco en formas retardadas.

## INHIBIDORES DEL ENZIMA CONVERTIDOR DE ANGIOTENSINA (IECA)

Durante los años 60, Ferreira y cols. encontraron que algunos venenos de serpientes contenían factores que intensificaban las respuestas a la bradicinina, un potente vasodilatador. Estos factores resultaron ser una familia de péptidos que inhibían la cininasa II, la cual inactiva a la bradicinina. Posteriormente se comprobó que el enzima convertidor de angiotensina (ECA) y la cininasa II eran la misma enzima que cataliza tanto la síntesis de A II como la destrucción de la bradicinina.

Tras el descubrimiento de los factores que potencian la bradicinina, se sintetizó un nonapéptido, teprotida, que disminuía la presión arterial de manera más constante que los péptidos antagonistas del receptor de A II, como la saralasina. Estas observaciones estimularon la búsqueda de inhibidores de la ECA activos por vía oral<sup>7</sup>.

El papel del sistema renina-angiotensina es fundamental en la regulación de la presión sanguínea. Es una cascada enzimática que da lugar a la formación de A II. Las etapas principales son la transformación del angiotensinógeno en A I, catalizado por renina, con mecanismo de regulación a nivel renal, y el paso de A I a A II, catalizado por la ECA. La A II mantiene la presión sanguínea por dos mecanismos principales, cada uno de los cuales responde a una serie compleja de acciones farmacológicas. A nivel vascular, produce vasoconstricción. A nivel renal inhibe la excreción de agua y sodio.

La A II puede incrementar el tono simpático general, mediante la activación de receptores AT<sub>1</sub> presinápticos localizados en las terminaciones nerviosas simpáticas. La estimulación de estos receptores incrementa la liberación de noradrenalina, colaborando así en los efectos vasoconstrictores directos de la A II.

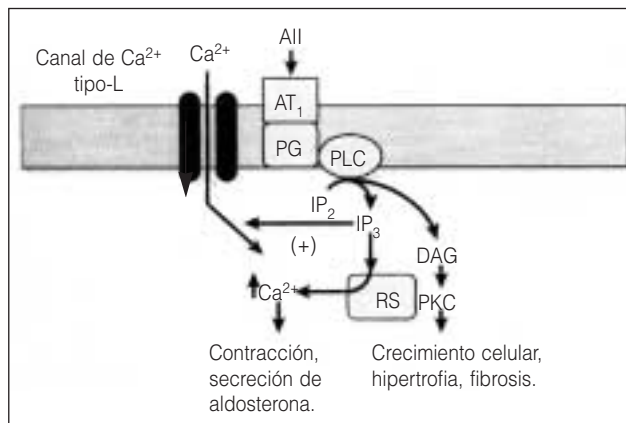


Figura 1.—Sistema renina-angiotensina-aldosterona (Tomada de J. Tamargo, Plan Nacional de Formación Continua en Farmacología y Farmacoterapia, Consejo General de Farmacéuticos, 1999).

Estos fármacos actúan además inhibiendo el sistema de degradación de algunas cininas (lo que justifica sus efectos tusígenos), estimulando al mismo tiempo la producción de prostaciclina y de óxido nítrico, lo que les confiere propiedades vasodilatadoras periféricas de gran interés, que no afectan al gasto cardíaco.

Son especialmente valiosos en la HTA renal y vascular-renal. Además, proporcionan efectos beneficiosos sobre gran cantidad de procesos relacionados con la HTA, como la insuficiencia cardíaca y la nefropatía.

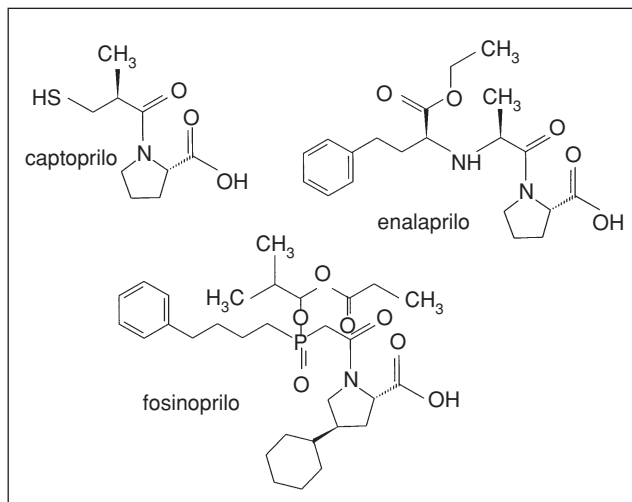
Además de sus propiedades antihipertensivas, estos fármacos revierten la hipertrofia cardiovascular y evitan el remodelado ventricular y vascular. Sus principales aplicaciones son el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva<sup>3</sup>.

Se han sintetizado muchos IECA que, en función de su estructura química pueden clasificarse en tres grupos: 1) fármacos que contienen sulfhidrilo, relacionados desde el punto de vista estructural con el captoprilo; 2) compuestos que contienen dicarboxilo, relacionados con el enalaprilo, como lisinoprilo, benazeprilo, quinaprilo, y perindoprilo, y 3) fármacos que contienen un grupo fosfinato y muestran relación estructural con fosinoprilo.

En cuanto a eficacia terapéutica parecen todos muy similares, aunque captoprilo y enalaprilo son los fármacos más experimentados del grupo.

Debido a los efectos de los IECA sobre el remodelado, es posible que reduzcan la incidencia de cardiopatía en hipertensos más que otros antihipertensivos. Esta hipótesis se basa en la ausencia de efectos metabólicos adversos, en la capacidad para generar regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en hipertensos y en la capacidad de prevenir el remodelado ventricular después de un infarto.

En general, son fármacos muy bien tolerados. A las dosis a las que se utilizan, los efectos colaterales se reducen al mínimo y rara vez obligan a suspender el tratamiento. Su principal efecto secundario es la tos seca, que está ligada a la inhibición de la degradación de las cininas.



El *captopril* es la cabeza de serie de un amplio grupo de fármacos con actividad IECA. Poco después se introdujo el *enalapril*, con el fin de mejorar el perfil de efectos adversos del anterior, que se atribuyeron a la presencia del grupo sulfhidrido en la molécula, de tal forma que, el *enalapril* marcó la pauta que han seguido el resto de los medicamentos del grupo:

- Sustitución del grupo sulfhidrido por un grupo carboxilo. El radical ácido es imprescindible para la actividad porque sirve para ligar el fármaco a un ión zinc de la molécula de la angiotensina-convertasa.
- Esterificación del grupo carboxilo para mejorar la absorción oral. El *enalapril* y la mayoría de sus congéneres son profármacos que deben ser hidrolizados en el hígado a la forma activa, lo que implica una mayor duración de la acción.

El *fosinopril* contiene un grupo fosinato que se une al sitio activo de la ECA. El desdoblamiento de la mitad éster mediante esterasas hepáticas transforma al *fosinopril* en su metabolito activo. El *quinapril* también debe ser transformado en hígado en el metabolito activo, mientras que el *lisinopril* es activo por sí solo.

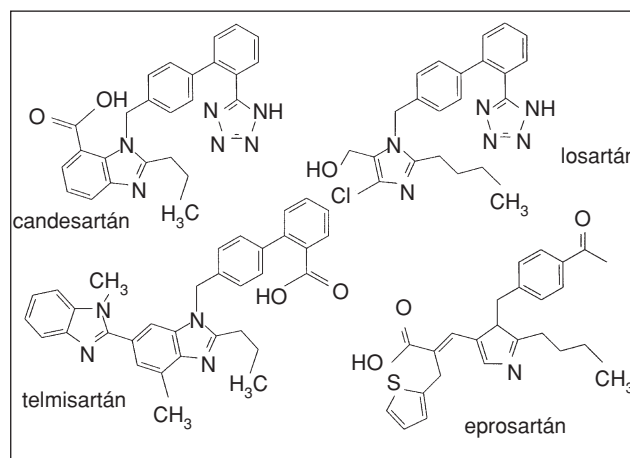
En cuanto a interacciones farmacológicas cabe comentar que los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de estos fármacos y los AINE disminuyen su respuesta antihipertensiva.

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ESPECÍFICOS DE LA A II (ARA-II)

Se han identificado dos tipos de receptores celulares de A II, denominados  $AT_1$  y  $AT_2$ . Las acciones fisiológicas que nos interesan se ejercen a través del receptor  $AT_1$ . El receptor  $AT_1$  parece ser el responsable de las acciones fisiológicas de la A II, mientras que por el momento no se ha dilucidado con claridad la implicación clínica del receptor  $AT_2$ .

La búsqueda de agentes antagonistas de los receptores de A se inició a principios de la década de 1970, y en un principio, las investigaciones se centraron en la obtención de análogos peptídicos similares a la A, con actividad antagonista. Así, se obtuvieron saralasin, 1-sarcosina y 8-isoleucina-A II, si bien ninguno mostró utilidad clínica, al carecer de biodisponibilidad oral y expresar una actividad agonista parcial poco aceptable.

Posteriormente, en la década de 1980, se puso de manifiesto que una serie de derivados del ácido 5-imidazol acético reducían la PA en respuesta a la A II, en modelos experimentales animales. Esto condujo finalmente a la obtención de un antagonista no peptídico selectivo del receptor  $AT_1$ , el *losartán*, cabeza de serie de los denominados antagonistas del receptor de A II (ARAII). A partir de su introducción en terapéutica, hacia 1997 (7), se desarrollaron nuevos fármacos, sin diferencias significativas entre ellos, salvo el moderado efecto uricosúrico que aparece con *losartán* y que no exhibe el resto del grupo, entre los que se encuentran *eprosartán*, *telmisartán*, *candesartán*, *irbesartán*, *losartán* y *valsartán*.



Algunos de ellos, como *candesartán* y *losartán*, son en realidad profármacos que deben ser transformados previamente en el hígado para ser activos. Por el contrario, *eprosartán* y *valsartán* no precisan transformación previa, lo que confiere la ventaja de poder ser utilizado teóricamente con más seguridad en caso de insuficiencia hepática.

Teóricamente, el bloqueo de los receptores de A presentaría dos ventajas en comparación con la inhibición del ECA. Por una parte, no se produce acumulación de la cininas ni de A I, por lo que se evitan los posibles efectos adversos derivados de este fenómeno, y por otra, el bloqueo es más completo porque no sólo se antagonizan los efectos de la A II producida por la ECA, sino también la generada por vías enzimáticas alternativas.

Además, la A II generada, al encontrarse bloqueados los receptores  $AT_1$ , estimula los receptores  $AT_2$ , lo que se traduce en dilatación arteriolar, mediante la liberación de NO y de  $PGE_2$  y  $PGI_2$ . A nivel renal, la estimulación de los receptores  $AT_2$  reduce la reabsorción renal de sodio y agua<sup>3</sup>.

*Eprosartán* es un bloqueante selectivo de los receptores  $AT_1$ . Desde el punto de vista estructural, está emparentado con otros antagonistas de los receptores  $AT_1$ ; sin embargo, se diferencia en que carece de los agrupamientos difenilo y tetrazol, que sí están presentes en candesartán, irbesartán, losartán y valsartán. Este hecho, junto con la presencia de dos grupos carboxílicos, le confieren una gran polaridad, por lo que es poco metabolizado por los sistemas enzimáticos hepáticos, lo que supone un menor riesgo de interacciones con otros medicamentos a través de mecanismos metabólicos enzimáticos. Pero, por otra parte, estas características estructurales le confieren una escasa biodisponibilidad por vía oral.

La biodisponibilidad oral y la concentración plasmática máxima en ancianos son, aproximadamente el doble que en adultos jóvenes, y lo mismo sucede en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que es conveniente individualizar las dosis en estos casos.

Candesartán y eprosartán se administran en una única dosis diaria, frente a lo que sucede con otros fármacos antihipertensivos.

*Telmisartán* está químicamente emparentado con candesartán. Ha mostrado claramente su eficacia con una única administración diaria. En términos comparativos, produce una respuesta antihipertensiva similar a lisinopril o atenolol, e igual o ligeramente superior a enalapril, losartán y amlodipina<sup>8</sup>.

## VASODILADORES DIRECTOS

Los fármacos vasodilatadores directos se suelen emplear en aquellas situaciones de emergencia en las que se pretende reducir rápidamente la tensión sin que la perfusión cerebral y renal disminuya hasta límites peligrosos. Son agentes que actúan rápidamente tras su administración intravenosa y su efecto cesa tras la interrupción del tratamiento. En este grupo se incluyen *hidralazina*, *minoxidilo*, *diazóxido* y *nitroprusiato sódico*. Actúan sobre el músculo liso vascular, produciendo vasodilación sistémica.

Suelen emplearse en combinación con diuréticos y  $\beta$ -bloqueantes, aunque, en general, se utilizan como último recurso, y, fundamentalmente, en crisis hipertensivas<sup>6</sup>. Estos fármacos producen enrojecimiento cutáneo, cefaleas, mareos, taquicardia y palpitaciones reflejas.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

En los últimos 70 años, el tratamiento de la HTA se ha modificado notablemente con la introducción de nuevos fármacos con un mayor perfil de seguridad, condicionado por el mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la HTA.

Una alternativa terapéutica en investigación la constituyen los inhibidores de la renina, que compiten con el angiotensinógeno por la unión al sitio activo de la renina. Algunos de ellos se han obtenido mediante estudios de cristalografía tridimensional de rayos X, como es el caso de enalquirén, zantirén, cipokirén y remikirén, si bien, los datos farmacodinámicos y farmacocinéticos son todavía escasos y se requieren estudios que definan su interés clínico<sup>9</sup>.

## Inhibidores de vasopectidasas

El *omapatrilato* es un derivado dipeptídico inhibidor de metaloproteasas, en particular de vasopectidasas, que inhibe simultáneamente la endopeptidasa neutra y la ECA<sup>10,11</sup>. La inhibición de la ECA bloquea la formación de angiotensina II, reduciendo de este modo sus efectos proliferativos y vasoconstrictores. La inhibición de la endopeptidasa neutra incrementa la concentración de péptido natriurético atrial, así como la semivida de otros péptidos vasodilatadores como bradisinina y adrenomedulina. Como consecuencia de la inhibición simultánea del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la potenciación de la actividad del péptido natriurético atrial, los inhibidores de la vasopectidasa reducen la vasoconstricción e incrementan la vasodilatación, disminuyen el tono vascular y logran la caída de la presión sanguínea a cifras normales.

La inhibición de vasopectidasas es una novedosa y eficaz estrategia terapéutica, con una potencial aplicación en el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco y otras alteraciones cardiovasculares. A buen seguro, se formará una nueva familia (omapatrilato, gemopatriato, etc.).

Recientemente se ha registrado el *bosentán*, un antagonista selectivo de los receptores de endotelina-1,  $ET_A$  y  $ET_B$ . La endotelina-1 desarrolla un potente efecto vasoconstrictor, superior a la noradrenalina y la A II, como consecuencia de su acción agonista sobre los receptores  $ET_A$  y  $ET_B$ , siendo estos últimos los responsables de la acción vasoconstrictora. Sus

concentraciones, tanto en los tejidos como en el plasma sanguíneo, se encuentran aumentadas en distintos trastornos cardiovasculares.

Aunque por el momento la única indicación oficialmente registrada para el bosentán es la hipertensión arterial pulmonar, se está estudiando su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca y, posiblemente, en otras situaciones, habida cuenta de su mecanismo de acción<sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Caamaño JL: Páginas de Historia de la Farmacia. Editado por Sociedad Nestlé. AEPA 1990.
2. Pijoan M: Utilidad terapéutica de los invertebrados no marinos. *Offarm* 1998; 17(8): 92-103.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Farmacología del Aparato Cardiovascular, Riñón y Hematología. Módulo V. Plan Nacional de Formación Continuada en Farmacología y Farmacoterapia. Edita Acción Médica, 1ª edición, Madrid, 1999.
4. Zaragoza F, Domínguez JC. Origen y evolución del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, *Jano. Farmacia y Humanidades*, 2000; 1: 27.
5. Litter M: Farmacología vascular. Drogas antihipertensivas. Clases Principales. En: *Farmacología Experimental y Clínica*. Editorial El Ateneo, 7ª edición, Buenos Aires, 1988.
6. Catálogo General de Especialidades Farmacéuticas: Editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2003.
7. Jackson EK, Garrison JC: Renina y Angiotensina. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. 9ª edición. Madrid, 2002.
8. *Panorama Actual Med*. 1999; 23 (222): 227.
9. Galiana J, Gil M: Fármacos antihipertensores. En: *Farmacología humana*. Flórez. Editorial Masson-Salvat Medicina, 3ª edición. Barcelona, 1997.
10. Weber M: Emerging treatments for hypertension: potential role for vasopeptidase inhibition. *Am J Hypertens* 1999; 12 (11, 2): 139S-47S.
11. Burnett JC: Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens* 1999, 17 (Supl. 1). S37-43.
12. *Panorama Actual Med* 2003; 27 (260): 152-7.

# Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Bases, objetivos, estrategias y asociación de fármacos

L. Rodríguez Padial, J. Alcalá López, C. Maicas Bellido y E. Lázaro Fernández  
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome cardiovascular que se manifiesta por un aumento de las cifras de presión arterial (PA) y que es debido a una alteración de la regulación de la circulación<sup>1</sup>. Es de una elevada prevalencia en la población general (20-25%) de los países desarrollados, prevalencia que se incrementa importantemente con la edad. Además, constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, dado que incrementa de forma significativa el riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria, todo lo cual contribuye a que sea considerado uno de los principales problemas sanitarios<sup>2</sup>.

El tratamiento de la HTA ha evolucionado sustancialmente en los últimos años, a medida que se ha incrementado la información científica sobre la eficacia y seguridad de diversas estrategias terapéuticas. Hasta hace poco, solo se tenían en cuenta las cifras de PA en el tratamiento del paciente hipertenso; no obstante, en los últimos años se ha puesto en evidencia que la evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente hipertenso y la presencia de lesión de órganos diana, es fundamental a la hora de decidir la necesidad de tratamiento y el objetivo terapéutico<sup>3-5</sup>.

En los últimos años han surgido nuevos fármacos que han mejorado la tolerancia y que han contribuido a conseguir un mejor control de las cifras de PA. De igual forma, se han realizado diversos estudios que han demostrado la eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos y que han demostrado la necesidad de control de las cifras de PA en diversos grupos de pacientes, como aquellos con diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria o insuficiencia renal, así como el grado de control de la PA necesario en cada uno de ellos. No obstante, a pesar de esta mayor información y medios para el tratamiento, el porcentaje de pacientes hipertensos que está adecuadamente controlado es solo del 20-30%<sup>6</sup>, lo que indica claramente la formidable tarea que nos queda por realizar.

Habiéndose revisado previamente las características de cada uno de los grupos farmacológicos, en el presente artículo revisamos brevemente los datos que avalan la necesidad de tratamiento de la HTA y las estrategias terapéuticas más adecuadas para el control de la misma.

## BASES PARA EL TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la HTA se basa en los numerosos estudios que han demostrado la reducción de las complicaciones de la HTA al disminuir las cifras de PA, así como en los datos que documentan la necesidad de una reducción más estricta de la PA en pacientes hipertensos con elevado riesgo cardiovascular.

### Concepto cambiante de la HTA y su clasificación

La HTA se define como una PA sistólica  $\geq 140$  mmHg, una PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, o como la necesidad de tomar tratamiento antihipertensivo<sup>3-5</sup>.

Gracias a estudios epidemiológicos, como el de Framingham, ha podido observarse que el riesgo de complicaciones cardiovasculares se incrementa a medida que aumentan las cifras de la PA, incluso desde cifras de 110-115/75-80 mmHg<sup>7</sup>. La relación entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular es continua, aunque el incremento es mucho más marcado a partir de 140/90 mmHg, por lo que éste fue establecido como límite para la definición de HTA. A medida que se ha demostrado que se reduce la morbi-mortalidad con el tratamiento antihipertensivo en determinados pacientes de alto riesgo al disminuir las cifras de PA por debajo de estos valores, se ha redefinido la HTA en estos subgrupos de pacientes; por ello, en los pacientes diabéticos, las cifras de PA que establecen la presencia de HTA y la necesidad de tratamiento son inferiores (130/85 mmHg). Queda claro, por tanto, que



el límite que se considera como HTA es arbitrario y puede que cambie en el futuro, a medida que dispongamos de estrategias terapéuticas que permitan disminuir el riesgo de la HTA de forma segura, consistente y con buena relación coste-beneficio.

La PA se ha dividido en distintos niveles, aplicables en los pacientes adultos (mayores de 18 años), que no están en tratamiento antihipertensivo y que no padecen ninguna enfermedad aguda. La clasificación se basa en el promedio de dos o más lecturas tomadas correctamente. Cuando la PA sistólica y la PA diastólica se encuentran en distintas categorías, debe seleccionarse la categoría que suponga mayor riesgo para el paciente.

La clasificación propuesta recientemente para la PA<sup>3</sup> es (tabla I):

- Normal: PA sistólica < 120 y PA diastólica < 80 mmHg.
- Prehipertensión: PA sistólica 120-139 o PA diastólica 80-89 mmHg.
- HTA estadio 1: PA sistólica 140-159 o PA diastólica 90-99 mmHg.
- HTA estadio 2: PA sistólica  $\geq$  160 o PA diastólica  $\geq$  100 mmHg.

En este último informe del INC desaparecen de la clasificación la PA óptima y la PA normal-alta.

### Justificación del tratamiento de la HTA: reducción de la morbilidad y de la mortalidad con el tratamiento farmacológico

Los pacientes con HTA tienen una mortalidad aumentada, debido fundamentalmente a complicaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria), cerebrales (ictus) o renales (insuficiencia renal).

El objetivo fundamental del tratamiento de la HTA es la reducción de la mortalidad y de la morbilidad producida por este síndrome. Son numerosas las evidencias que demuestran el perjuicio producido por la HTA y los beneficios de la reducción de las cifras de PA. Los estudios epidemiológicos han puesto en evidencia cómo el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular aumenta de forma progresiva a medida que lo hacen las cifras de PA. De igual forma, el tratamiento de las cifras elevadas de PA ha demostrado disminuir el aumento progresivo de las mismas y el desarrollo de HTA severa. En pacientes con patología que produce elevación de las cifras de PA en algún territorio vascular, como coartación aórtica o estenosis unilateral de una arteria renal, son evidentes los daños que se producen en el territorio sometido a PA elevada.

Además de esto, numerosos estudios han demostrado cómo el tratamiento de la PA con fármacos an-

**Tabla I Clasificación y tratamiento de la PA para adultos  $\geq$  18 años (JNC 7)**

Clasificación de PA	PA sistólica, mmHg			Modificaciones Estilo de Vida	Tratamiento	
					Sin indicación Obligada	Con indicación Obligada
Normal	< 120	y	< 80	Aconsejar		
Prehipertensión	120-139	y	80-99	Sí	No fármaco antihipertensivo indicado	Fármacos para la indicación obligada
HTA Estadio 1	140-159	o	90-99	Sí	Diuréticos de tipo tiazídico para la mayoría; puede considerar IECA, ARA II BB, ACA o, Combinación	Fármacos para la indicación obligada Otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, IECA, ARA II, BB, ACA) según sea necesario
HTA Estadio 2	$\geq$ 160	o	$\geq$ 100	Sí	Combinación de 2 tipos fármacos para la mayoría (habitualmente diuréticos tiazídicos e IECA, o ARA II o BB, ACA)	Fármacos para la indicación obligada Otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, IECA, ARA II, BB, ACA) según sea necesario

tihipertensivos produce una reducción significativa de la morbi-mortalidad cardiovascular. En un meta-análisis recientemente publicado, que incluye a 27 estudios y un total de 136.124 pacientes se demuestra que todos los fármacos antihipertensivos tienen un perfil de eficacia y seguridad similar a largo plazo. De igual forma, se pone en evidencia en este meta-análisis que es deseable reducir las cifras de PA lo más posible, al objeto de minimizar las complicaciones cardiovasculares.

Kaplan resume las aportaciones de los distintos estudios al tratamiento de la HTA<sup>8</sup>. Los primeros estudios, realizados a partir de 1958, demostraron el beneficio del tratamiento antihipertensivo en la *hipertensión maligna*. Fue algo más difícil demostrar el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en la HTA no maligna; no obstante, los numerosos estudios realizados desde los años 60 han documentado el beneficio del tratamiento antihipertensivo de distintos fármacos en diversos grupos de hipertensos. Los estudios realizados antes del año 1995, un total de 18 estudios que incluyen 48.220 pacientes con un seguimiento medio de 5 años, estudiaron tratamientos basados en *beta-bloqueantes o diuréticos*. La mayoría de estos estudios incluyeron los pacientes en base a la elevación de la PA diastólica, lo que es un índice de el mayor énfasis que se ponía en la HTA diastólica. Los estudios que se publicaron antes de 1985 incluyeron fundamentalmente a pacientes jóvenes, mientras que los realizados a partir de 1990 incluyeron fundamentalmente a pacientes mayores con HTA sistólica o combinada. Los resultados de estos estudios, realizados mayoritariamente en pacientes de edad media con HTA sistólica y diastólica combinada, demostraron que una reducción de las cifras de PA diastólica de 5-6 mmHg y de PA sistólica de 10-12 mmHg durante 5 años produce una reducción del 38% en los ictus y del 16% en la enfermedad arterial coronaria<sup>9</sup>; el tamaño de estas reducciones era consistente con lo que se podría predecir de los estudios epidemiológicos.

A partir de 1995 se iniciaron una serie de estudios dirigidos a determinar la eficacia de los *nuevos fármacos antihipertensivos*, como calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II); de igual forma, estos nuevos estudios ampliaron el espectro de pacientes, incluyendo aquellos que tienen asociados enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus e insuficiencia renal. Los estudios publicados hasta la actualidad han demostrado que los nuevos fármacos producen una reducción del riesgo similar a la obtenida con los diuréticos y betabloqueantes<sup>10</sup>; numerosos estudios nos irán mostrando, a medida que finalicen en los próximos años, el efecto de estas clases de fármacos de pacientes con patologías concretas.

En varios estudios ha quedado demostrado el beneficio de tratar a los pacientes con *HTA sistólica aislada*. Staessen y cols. han realizado un meta-análisis de los 8 estudios realizados en pacientes con HTA sistólica aislada (EWPHE, MRC-1 Coope and Warrender, SHEP, STOP-H, MRC-II, Sist.-Eur, Sist.-China), los cuales incluyen a 15.693 pacientes ancianos con una PA media al inicio del estudio de 173/83 mmHg. El tratamiento de la HTA (10 mmHg de PA sistólica durante 4 años) redujo de forma significativa la mortalidad total (13%) y cardiovascular (18%), con una reducción más significativa del desarrollo de enfermedad arterial coronaria (23%) o ictus (30%)<sup>11</sup>. El beneficio absoluto del tratamiento antihipertensivo fue mayor en los pacientes más ancianos, varones y con antecedentes de complicaciones cardiovasculares, lo que indica su mayor riesgo. En los pacientes mayores de 80 años incluidos en los diversos estudios (un total de 1.670 pacientes), Gueyffier y cols.<sup>12</sup> han hallado que el tratamiento antihipertensivo produce una reducción del ictus del 34%, de los eventos cardiovasculares mayores del 22% y de la insuficiencia cardíaca del 39%; no obstante, no se observó una reducción significativa de la mortalidad total, lo que puede deberse al escaso número de pacientes. Por ello, aunque es necesario un estudio especialmente diseñado para resolver esta cuestión, no puede ponerse un límite a partir del cual no merece la pena tratar la HTA.

Las *mujeres* obtienen menor beneficio del tratamiento antihipertensivo que los hombres a igualdad de las cifras de PA, lo que probablemente refleja su menor riesgo cardiovascular; no obstante, cuando se estudian mujeres con un riesgo cardiovascular similar al de los varones, el tratamiento antihipertensivo consigue en ellas una reducción similar de la mortalidad<sup>13</sup>.

Un grupo de pacientes que ha adquirido un elevado protagonismo gracias a su elevado riesgo cardiovascular y alta prevalencia de HTA, ha sido el de los *pacientes diabéticos*. En los 3.577 pacientes diabéticos incluidos en el estudio HOPE<sup>14</sup> pudo observarse que el IECA ramipril ofrecía un beneficio adicional en estos individuos de alto riesgo. Los IECAs y ARA II han demostrado tener un beneficio adicional en pacientes diabéticos con nefropatía y microalbuminuria<sup>15, 16</sup>. Al analizar los resultados de los pacientes diabéticos incluidos en los estudios SHEP y Syst.-Eur, unos 500 en cada uno, se observa que éstos tuvieron una mejor evolución que los no diabéticos, salvo para el ictus en los incluidos en el SHEP; si tenemos en cuenta que los fármacos utilizados fueron diuréticos (SHEP) y calcioantagonistas dihidropiridínicos (Syst.-Eur), parece que el beneficio para los diabéticos viene fundamentalmente de la reducción de las cifras de PA con cualquier fármaco antihipertensivo. El estudio UKPDS<sup>17</sup> parece confirmar estos datos, al no hallar diferencias entre beta-

bloqueantes e IECAs, y sí entre reducción mayor y menor de las cifras de PA. El estudio ALLHAT tampoco ha encontrado diferencias significativas entre las distintas estrategias de tratamiento (diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas o IECAs) en los pacientes diabéticos incluidos en el mismo.

Existe una clara relación inversa entre el control estricto de la PA y el desarrollo de *insuficiencia renal*<sup>18</sup>. Existen datos de que los IECAs protegen el riñón de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1<sup>19,20</sup>. Además, varios estudios han demostrado la eficacia de los ARA II en la protección del riñón de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, evitando o retrasando el deterioro del aclaramiento de creatinina o el desarrollo de insuficiencia renal terminal. Tanto losartán (estudio RENAAL) como irbesartán (estudios IDNT e IRMA 2<sup>21</sup>) y valsartán (estudio MARVAL<sup>22</sup>) han demostrado efectos beneficiosos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los estudios RENAAL e IRMA 2, losartán e irbesartán fueron comparados con placebo; por el contrario, en los estudios IDNT y MARVAL, irbesartán y valsartán fueron comparados, y resultaron ser más eficaces, que amlodipino. En pacientes hipertensos ancianos con diabetes mellitus pero función renal normal, el tratamiento con dihidropiridina de larga duración redujo la incidencia de proteinuria un 68% ( $p = 0,008$ )<sup>23</sup>.

En los pacientes con *hipertrofia del ventrículo izquierdo*, diagnosticada mediante ECG, el estudio LIFE<sup>24</sup> ha demostrado, en 9.193 pacientes, que una estrategia de tratamiento basada en losartán es más adecuada que una estrategia de tratamiento clásico, basada en atenolol, al reducir en mayor medida la morbi-mortalidad cardiovascular, a pesar de una reducción similar de las cifras de PA. Estos datos sugieren la existencia de un beneficio adicional de determinados fármacos en la protección de órganos diana, como riñón o corazón, en el paciente hipertenso, más allá de la reducción de las cifras de PA. No obstante, algunos autores han planteado dudas de que el efecto beneficioso de losartán sea debido al escaso beneficio que el betabloqueante ha presentado en estudios previos en la reducción de la mortalidad cardiovascular<sup>25</sup>, o a una mayor reducción de las cifras de PA (30,2/16,6 mmHg en el grupo de losartán y 29,1/16,8 mmHg en el grupo de atenolol), una diferencia de 1,1 mmHg en la PA sistólica<sup>26</sup>. En los 1195 pacientes diabéticos incluidos, la reducción de la PA fue de 31/17 mmHg en el grupo de losartán y de 28/17 mmHg en el grupo de betabloqueantes, una diferencia de 3 mmHg en la PA sistólica. En este grupo de pacientes, la reducción de la morbi-mortalidad fue mayor, pero parece que la reducción de la morbi-mortalidad observada en el grupo de losartán en el estudio LIFE puede ser debida a algo distinto de la ligeramente mayor reducción de las cifras de PA sistólica obtenida con este fármaco<sup>26</sup>.

En los pacientes con *accidente vascular cerebral* o accidente isquémico transitorio previos, el estudio PROGRESS<sup>27</sup> ha demostrado que la reducción de la PA mediante perindopril e indapamida (5/2 mmHg en monoterapia con perindopril y 12/5 mmHg en terapia combinada), incluso en pacientes normotensos, reduce de forma significativa (18%;  $p < 0,0001$ ) el riesgo de un segundo ictus. La reducción del ictus se produjo solo en los pacientes tratados con la asociación de perindopril e indapamida, en los que, como se ha indicado, la reducción de las cifras de PA fue mayor, independientemente de que los pacientes fueran normotensos o hipertensos.

Los pacientes con *enfermedad arterial coronaria* tienen un elevado riesgo cardiovascular, por lo que es fundamental un control estricto de las cifras de PA. Los betabloqueantes son considerados fármacos de elección en este contexto. El estudio INVEST<sup>28</sup>, recientemente presentado, ha incluido 22.576 pacientes con HTA y enfermedad arterial coronaria (infarto de miocardio, angina con lesiones coronarias o pruebas de isquemia positivas) en los que ha comparado una estrategia de tratamiento antihipertensivo a base de atenolol/diurético o verapamilo/trandolapril durante un período de 5 años. Con ambas estrategias de tratamiento se consiguió un control similar de las cifras de PA (el 90% de los pacientes tenía la PA diastólica controlada) y una reducción similar del parámetro de eficacia primaria (muerte, ictus no fatal e infarto de miocardio no fatal) (RR = 0,98;  $p = 0,62$ ). No se observaron diferencias en el resultado entre género, distintas edades, antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca. En el grupo de verapamilo se observó una menor progresión a diabetes mellitus (6,16% vs 7,29%).

### Diferencias entre fármacos antihipertensivos: hacia el fin de una controversia

Las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas aconsejan el uso de varias clases de fármacos en el tratamiento de la HTA. No obstante, aunque los fármacos clásicos (diuréticos y betabloqueantes) han demostrado fehacientemente que son capaces de reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, los fármacos más modernos (calcioantagonistas, IECA y alfabloqueantes) no han demostrado hasta recientemente cuál es su efecto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

En los últimos años ha surgido una polémica sobre el efecto que los calcioantagonistas tienen sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, dado que algunos datos sugerían que este grupo farmacológico incrementaba la morbi-mortalidad de los pacientes hipertensos en comparación con los resultados con-

seguidos con los fármacos clásicos. No obstante, algunos estudios han demostrado que distintos calcioantagonistas tienen un efecto similar al de los antihipertensivos clásicos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular: nifedipino (estudio INSIGH<sup>29</sup>), diltiazem (estudio NORDIL<sup>30</sup>) y verapamilo (estudio CONVINCEN<sup>31</sup>). Por eso sorprenden los resultados de un meta-análisis que halla que los calcioantagonistas son inferiores al resto de los fármacos antihipertensivos en la reducción del riesgo cardiovascular<sup>32</sup>. Para aclarar esta información contradictoria, se han realizado recientemente algunos meta-análisis con claras implicaciones en la práctica clínica.

En uno de los metaanálisis se revisa el efecto de los nuevos fármacos antihipertensivos. En la comparación de los calcioantagonistas con los fármacos clásicos (cinco estudios, 23.454 pacientes) se observó que los calcioantagonistas producían una reducción similar de la mortalidad total, de la mortalidad cardiovascular y de los eventos cardiovasculares mayores. Los calcioantagonistas producían una mayor reducción del riesgo de ictus (23%) y una tendencia a una menor reducción del riesgo de enfermedad arterial coronaria (12%) y de insuficiencia cardíaca (12%). Los inhibidores de la ECA producen una mayor reducción de enfermedad arterial coronaria (19%), con tendencia a una mayor reducción de la insuficiencia cardíaca (18%) y resultados casi idénticos sobre el ictus, mortalidad total y mortalidad cardiovascular.

En un segundo meta-análisis<sup>33</sup>, se ha valorado, además, el efecto que las diferentes reducciones de la PA conseguidas en los distintos estudios puede tener sobre las diferencias de efecto halladas en los mismos y que se han achacado a diferencias entre fármacos. En este análisis se han incluido nueve estudios (8.495 pacientes). No se observa ninguna diferencia en el efecto sobre la mortalidad de los calcioantagonistas con el observado en otros grupos farmacológicos, aunque sí se observa una mayor reducción (13,5%) de los ictus y un aumento no significativo del infarto de miocardio (19,2%). Para analizar el efecto que las diferencias de reducción de la PA podrían tener sobre estas diferencias de efecto, los autores realizan una metarregresión (27 estudios, 136.124 pacientes), y encuentran que estas diferencias son debidas en la mayoría de los casos al distinto efecto sobre la PA de los distintos grupos farmacológicos. Por ello, estos autores concluyen que la reducción de la PA es importante y que los calcioantagonistas pueden ser especialmente efectivos en la prevención del ictus; por el contrario, no encuentran que los inhibidores de la ECA ni los alfabloqueantes afecten al pronóstico cardiovascular más allá de lo conseguido mediante la reducción de las cifras de PA.

En una actualización reciente de esta metarregresión, en la que se incluyen los datos del estudio LIFE, los autores concluyen que no hay diferencias entre los distintos fármacos antihipertensivos, más allá de la debida a la reducción de las cifras de PA. Otro meta-análisis reciente ha encontrado que los diuréticos a baja dosis son los fármacos más eficaces en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>34</sup>.

Estos datos contribuyen a esclarecer el efecto que los fármacos antihipertensivos tienen en el tratamiento de la hipertensión y a que los clínicos podamos utilizarlos con plenas garantías en nuestros pacientes.

En el estudio ALLHAT se han aleatorizado más de 42.000 pacientes hipertensos de alto riesgo a cuatro estrategias de tratamiento antihipertensivo basadas en diuréticos (clortalidona), betabloqueantes (atenolol), alfabloqueantes (doxazosina), IECAs (lisinopril) y calcioantagonistas (amlodipino), además de, en un subgrupo de ellos, comprobar la eficacia adicional de la reducción de los lípidos con pravastatina. El brazo de tratamiento con doxazosina fue interrumpido previamente al observarse de que los pacientes tratados con doxazosina desarrollaban insuficiencia cardíaca con mayor frecuencia que los tratados con diuréticos<sup>35</sup>. En los datos recientemente presentados del resto de las estrategias de tratamiento, ha quedado demostrado que no existen diferencias entre los distintos tratamientos en lo que respecta al desarrollo del parámetro de eficacia primaria (mortalidad por enfermedad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal); estos datos se confirman en los distintos subgrupos de pacientes considerados (mayores, mujeres, distintas razas, etc.). La clortalidona previene el desarrollo de insuficiencia cardíaca en comparación con lisinopril y amlodipino, y es más eficaz que lisinopril en la reducción del ictus, especialmente en los pacientes de raza negra. Como conclusión de este estudio, puede decirse que, en esta población de pacientes hipertensos, no parece haber diferencias entre los diversos fármacos antihipertensivos, más allá de las debidas a la reducción de las cifras de PA, en el desarrollo de los parámetros de valoración considerados, aunque debe tenerse en cuenta que clortalidona redujo en mayor medida que los otros fármacos la PA sistólica, lo cual puede haber contrarrestado alguna diferencia potencial entre los fármacos.

## OBJETIVOS

Si bien el objetivo final del tratamiento de la HTA es la reducción de la morbi-mortalidad secundaria a la misma, el objetivo inicial debe ser que todo paciente hipertenso reciba el tratamiento adecuado pa-



ra su patología y que se alcancen con la terapia los niveles de PA que han demostrado la mayor reducción de la morbi-mortalidad en su situación clínica.

### Inicio del tratamiento antihipertensivo

A la hora de evaluar la necesidad de iniciar tratamiento antihipertensivo en un paciente hipertenso, debe tenerse en cuenta la clasificación de los pacientes hipertensos en función de las cifras de PA y la presencia de determinadas patologías de alto riesgo (diabetes mellitus o enfermedad renal crónica) (tabla I). Los pacientes con prehipertensión (120-139/80-89 mmHg) son tratados con modificación del estilo de vida y con fármacos en caso de existir diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. Los pacientes con estadios 1 y 2 de HTA deben ser tratados con fármacos, además de las modificaciones del estilo de vida (tabla I).

### Objetivos terapéuticos en el tratamiento de la HTA

Como resultado de los estudios que se han indicado previamente, puede decirse que el objetivo fundamental del tratamiento de la HTA es reducir la morbi-mortalidad asociada a este síndrome. Esto puede conseguirse mediante la reducción de la PA a cifras inferiores a 140/90 mmHg. En pacientes de riesgo más elevado, como diabéticos o pacientes con lesión de los órganos diana, deben conseguirse cifras de PA menores de 130/80 mmHg; estas cifras deben ser menores de 125/75 mmHg en los pacientes con nefropatía y proteinuria de 1 g por día o mayor, dado que se ha demostrado una clara reducción de la velocidad de deterioro de la función renal al reducir las cifras de PA<sup>3-5</sup>.

Se ha demostrado que es posible conseguir este grado de control de la PA en la mayoría de los pacientes hipertensos<sup>36,37</sup>, aunque en un número significativo de los casos se hace necesario asociar dos o tres fármacos antihipertensivos<sup>2,38,39</sup>. En el estudio ALLHAT se ha demostrado que las estrategias terapéuticas utilizadas pueden controlar al 75% de los pacientes hipertensos; la PA sistólica fue < 140 mmHg en el 67% de los pacientes y la PA diastólica < 90 mmHg en 92% de los mismos al final del seguimiento; el número de fármacos prescritos era de  $2 \pm 1$ , y el 63% de los pacientes requirió dos o más fármacos para controlar su PA<sup>40</sup>. La reducción de los objetivos terapéuticos en la PA ha empeorado sustancialmente el porcentaje de pacientes adecuadamente controlado; si solo el 27,5% de los pacientes está adecuadamente controlado con un objetivo de 140/90 mmHg, la reducción de éste disminuye sustancialmente el número de pacientes controlados<sup>41</sup>.

## TRATAMIENTO

### Principios generales del tratamiento de la HTA

El tratamiento antihipertensivo, bien sea no farmacológico o farmacológico, tiene un carácter indefinido, por lo que es fundamental establecer una buena comunicación con el paciente. Antes de iniciar el tratamiento deben explicársele al paciente las características de la enfermedad, la necesidad de adoptar, en caso necesario, modificaciones del estilo de vida y la necesidad de mantener el tratamiento de forma indefinida.

Los principios generales del tratamiento son<sup>2</sup>:

1. Planificar, si la situación clínica lo permite, una reducción lenta y gradual de la PA.
2. Aplicar medidas de tratamiento no farmacológico.
3. De ser necesario, iniciar el tratamiento con una dosis baja del fármaco elegido.
4. La elección de cada fármaco será individualizada para cada paciente. La individualización del tratamiento debe hacerse en base a la existencia de otra patología (asma, angina de pecho, disfunción ventricular, etc.), lesión en órganos diana, otros factores de riesgo asociados o contraindicaciones.
5. Comprobar la respuesta en un plazo de 4-8 semanas.
6. Si la respuesta no es favorable, o aparecen efectos secundarios del fármaco elegido, se deberá cambiar por otro fármaco.
7. Utilizar fármacos de acción prolongada, que permitan una dosis única diaria.
8. Debe buscarse alcanzar el objetivo terapéutico establecido para cada paciente.
9. Utilizar, de ser necesario, asociaciones de fármacos.
10. El tratamiento debe mantenerse de forma indefinida.

### Tratamiento no farmacológico

La modificación del estilo de vida permite prevenir la aparición de HTA en personas predispuestas, disminuye la PA y es capaz de modificar positivamente otros factores de riesgo cardiovascular, todo ello de forma económica y segura. En el paciente hipertenso que requiera tratamiento, puede facilitar el control de las cifras de PA con menor número de fármacos. Por todo ello, debe aconsejarse enérgicamente en todo paciente hipertenso la modificación necesaria del estilo de vida (tabla II) al objeto de disminuir globalmente el riesgo cardiovascular total de



forma más eficiente. En otro capítulo de esta monografía se describen aspectos epidemiológicos de los estilos de vida.

En el Treatment of Mild Hipertensión Study (TOMSH) 902 pacientes con HTA ligera fueron sometidos a diversas estrategias de tratamiento no farmacológico (reducción de peso, restricción del consumo de sodio y alcohol y realización de ejercicio físico) y fueron, posteriormente aleatorizados a uno de 5 fármacos antihipertensivos distintos. A pesar de la dificultad de mantener los cambios en el estilo de vida, los pacientes que se mantuvieron en el grupo placebo tuvieron una reducción de 8,6/8,6 mmHg a los 4 años de seguimiento<sup>42</sup>.

### Pérdida de peso

El aumento del peso corporal, expresado como un índice de masa corporal (peso en Kg dividido por el cuadrado de la talla en metros) mayor o igual a 27 se asocia estrechamente con elevación de las cifras de PA. Además, de forma cualitativa, el acumulo excesivo de grasa en la parte superior del cuerpo, expresado como una cintura mayor de 85 cm en mujeres y mayor de 98 cm en hombres, se asocia a un incremento del riesgo de HTA, diabetes mellitus y de la mortalidad por cardiopatía coronaria<sup>43</sup>. En el estudio de Framingham se ha establecido que el exceso de peso era responsable del 26% de los casos de HTA en los hombres y del 28% de los casos en las mujeres; de igual forma, se ha estimado que era res-

ponsable del 23% de los casos de enfermedad coronaria en los hombres y del 13% en las mujeres<sup>44</sup>.

En el síndrome metabólico, debido a resistencia a la insulina, se agrupan una serie de factores de riesgo (HTA, diabetes mellitus tipo 2, elevación de triglicéridos, disminución de HDL colesterol, obesidad), todo lo cual incrementa importantemente el riesgo cardiovascular del paciente<sup>45</sup>. El NCEP (ATP III)<sup>46</sup> ha establecido unos criterios clínicos diagnósticos de este síndrome, entre los que se encuentra la HTA y el aumento del perímetro de la cintura (> 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres), que deben ser utilizados en la evaluación del paciente hipertenso con obesidad. El diagnóstico del síndrome metabólico debe llevarnos a ser más estrictos en el control de cada uno de los factores de riesgo si queremos reducir significativamente el riesgo cardiovascular de nuestro paciente.

La reducción de 1 Kg de peso produce una disminución de 0,3-1 mmHg la PA<sup>47</sup>. La eficacia antihipertensiva de la reducción de peso es aditiva a la que puede alcanzarse con la restricción de alcohol, el ejercicio y la medicación, por lo que, con frecuencia, puede conducir a la suspensión de la medicación una vez que se ha perdido peso.

La reducción de 4,5 Kg de peso en el paciente hipertenso con sobrepeso produce una reducción significativa de la PA y facilita el control de la PA con menos tratamiento antihipertensivo. Por todo ello, en todo paciente hipertenso con sobrepeso debe aconsejarse la pérdida de, al menos, 5 Kg al objeto de conseguir una reducción significativa de la PA<sup>7,48</sup>.

**Tabla II Modificaciones del Estilo de Vida para el tratamiento de la HTA**

Modificación	Recomendaciones	Reducción Aproximada de la PA sistólica, rango
Reducción de Peso	Mantener peso normal (IMC 18,5-24,9)	5-20 mmHg/10 Kg reducción de peso
Adoptar plan de dieta DASH	Consumir una dieta rica en fruta, vegetales y productos lácteos desnatados, con un contenido reducido de grasa saturada y total	8-14 mmHg
Reducción del sodio de la dieta	Reducir la ingesta diaria de sodio a no más de 100 mEq/L (2-4 g de sodio o 6 g de cloruro sódico)	2-8 mmHg
Actividad física	Realizar de forma regular actividad física aeróbica, como caminar rápidamente (al menos 30 minutos al día la mayoría de los días de la semana).	4-9 mmHg
Moderación del consumo de alcohol	Limitar el consumo a no más de 2 bebidas por día (30 ml de etanol) en la mayoría de los hombres y no más de 1 bebida en las mujeres o personas de poco peso	2-4 mmHg

## Dieta pobre en sal

Los estudios epidemiológicos demuestran una asociación positiva entre la ingesta de sodio y el nivel de la PA. El desarrollo de HTA primaria parece requerir un umbral de ingesta de sodio; la HTA primaria se ve en sociedades con ingesta de sodio superior a 100 mEq/día (2,3 g de sodio /día)<sup>49</sup>. Este efecto parece ser independiente de otros factores de riesgo para HTA, como obesidad o ingesta de alcohol.

Por el contrario, la respuesta individual de la PA a la disminución de la ingesta de sal en la dieta es muy variable<sup>50</sup>, de forma que hay algunos pacientes que muestran una disminución significativa de la PA y otros, aproximadamente un 50%, no presentan variaciones significativas de la PA con las variaciones de la ingesta de cloruro sódico. Entre los pacientes que más responden a la disminución de la ingesta de sal se encuentran los hipertensos ancianos, los diabéticos y los de raza negra<sup>51</sup>. El mecanismo de la resistencia a la insulina no está completamente dilucidado; la capacidad del riñón para eliminar la sobrecarga de sal por alteración en el mecanismo de la presión-natriuresis, alteraciones en el intercambiador-sodio-hidrógeno, responsable de la absorción tubular del sodio o alteraciones en el gen de la aducina, una proteína del citoesqueleto<sup>52</sup>.

En el análisis de los estudios publicados puede observarse una reducción de 6,3/2,2 mmHg al disminuir la ingesta de sal (sodio en orina de 95 mmol por día)<sup>7, 48</sup>. La reducción de la ingesta de sodio permite, también, reducir la dosis o el número de fármacos antihipertensivos, disminuir la pérdida de potasio inducida por los diuréticos, reducir la hipertrofia ventricular izquierda y disminuir la aparición de osteoporosis y los cálculos renales al reducir la excreción renal de calcio.

La recomendación actual para los pacientes hipertensos es la de reducir la ingesta a 100 mEq/día (2,3 g/día) de sodio o 6 gr de sal<sup>3</sup>.

## Alcohol

Una ingesta ligera de alcohol puede disminuir el riesgo cardiovascular, aunque la ingesta excesiva del mismo es un factor de riesgo para la aparición de HTA y para el infarto cerebral; también puede provocar resistencia al tratamiento antihipertensivo. Por ello, se aconseja disminuir la ingesta de alcohol hasta el nivel que no incrementa estos riesgos. En las personas de peso normal, esta cantidad es de 30 gr. de etanol al día, lo que equivale a unos 720 ml de cerveza, unos 300 ml de vino o unos 60 ml de whisky. En las mujeres y varones de menor peso, esta cantidad debe disminuirse a 20 g de alcohol al día, da-

da su mayor susceptibilidad. En algunos casos diagnosticados de HTA, la PA se normaliza cuando disminuye la ingesta de alcohol a límites adecuados<sup>53</sup>.

## Otros

En el estudio DASH se evaluó el efecto de una dieta rica en frutas, verduras, productos desnatados y pobre en grasas totales y saturadas (dieta DASH) en 459 pacientes con PA < 160/80-95 mmHg, en comparación con dieta pobre en frutas y verduras. La dieta DASH produjo una reducción significativa de la PA, especialmente en los pacientes hipertensos (11,4/5,5 mmHg)<sup>54</sup>. Estos datos indican la necesidad de un abordaje integral de la dieta del paciente hipertenso.

La realización de *ejercicio físico* de forma regular puede ayudar a conseguir la reducción de peso y el control de otros factores de riesgo cardiovascular. El desarrollo de HTA puede prevenirse en personas predispuestas mediante la práctica regular del ejercicio físico. En los pacientes hipertensos, el ejercicio físico puede producir una reducción de PA de 11/6 mmHg<sup>55</sup>. El ejercicio más adecuado debe ser dinámico, prolongado, predominantemente isotónico de grandes grupos musculares. La PA puede reducirse con una actividad física moderada, como caminar rápido durante 30-45 minutos durante 3-5 días a la semana.

La ingesta elevada de *potasio, calcio y magnesio* en la dieta, puede producir una disminución de la PA en algunos pacientes, aunque no existen datos para aconsejar suplementos dietéticos en la mayoría de los casos.

La *cafeína* eleva la PA de forma aguda, sin que se haya observado elevación crónica de la PA en los pacientes que toman café de forma habitual<sup>56</sup>.

El tabaco puede subir la PA unos 10 mmHg de forma aguda. No obstante, aunque no existe relación entre el *tabaco* y la PA crónica, se aconseja abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes hipertensos al objeto de reducir el riesgo cardiovascular total.

## Tratamiento farmacológico

Existen diversos grupos farmacológicos que han demostrado su utilidad en el control de la PA y en la reducción de la morbi-mortalidad debida a la HTA<sup>1, 8, 57</sup> como se ha discutido en extensión en otro capítulo de esta monografía.

## Estrategias de tratamiento de la hipertensión arterial

El tratamiento de la HTA debe ser progresivo y buscando el control adecuado de las cifras de PA

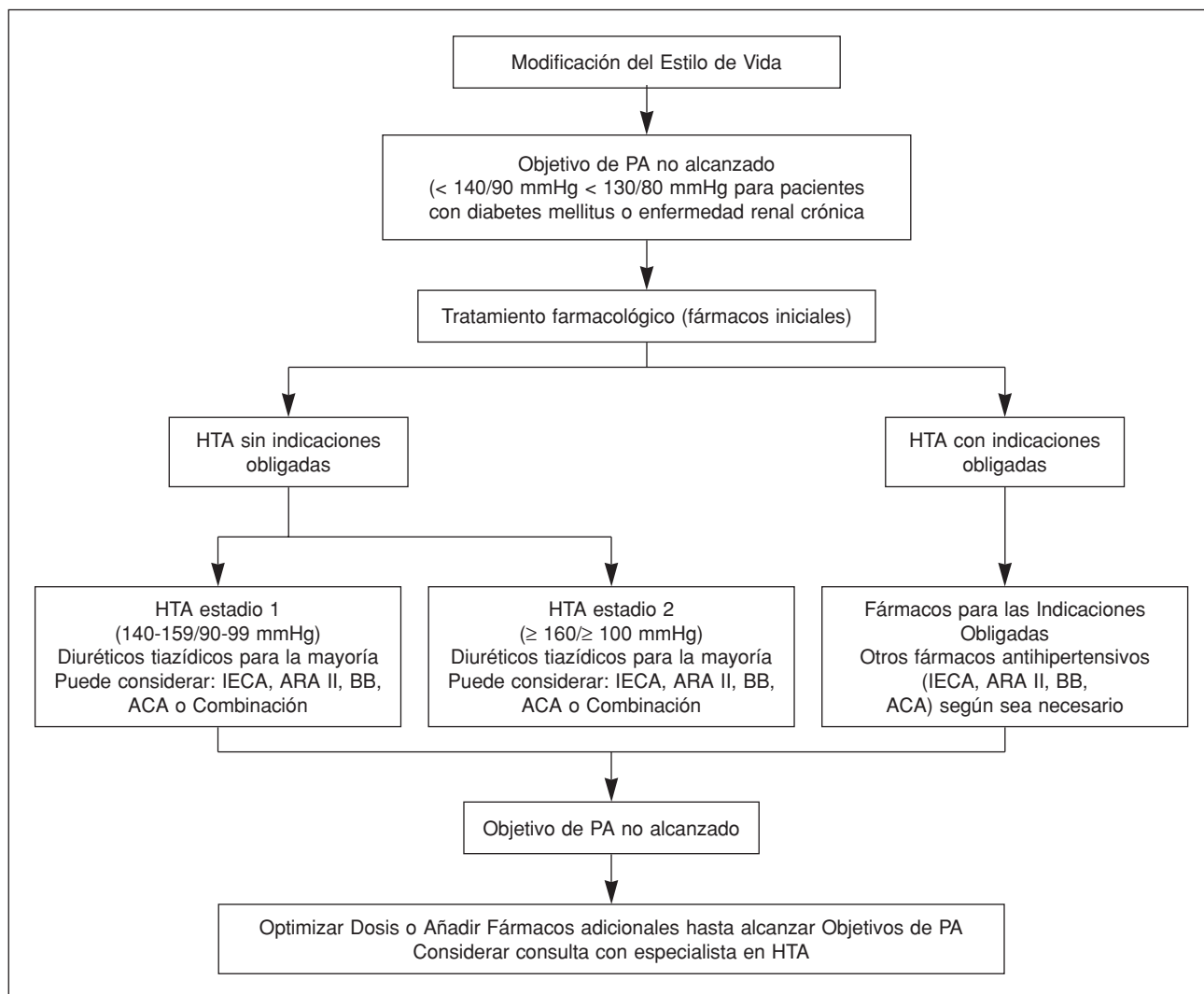


Figura 1.—Algoritmo de tratamiento de la HTA.

con un fármaco que sea bien tolerado por el paciente y que consiga el control adecuado de las cifras de PA<sup>3-5</sup>.

La capacidad de la monoterapia para reducir la PA es similar para todos los tipos de fármacos antihipertensivos, con unas reducciones absolutas de PA sistólica de 7-13 mmHg. y reducciones de PA diastólica de 4-8 mmHg. El tratamiento con un solo fármaco controla solo el 30-50% de los pacientes con HTA, por lo que en la mayoría de los casos es necesaria la asociación de fármacos. Como se ha indicado previamente, en el estudio ALLHAT el 66% de los pacientes requirió la asociación de dos o tres fármacos antihipertensivos para lograr el control adecuado de la PA<sup>40</sup>.

En todos los pacientes deben recomendarse las medidas no farmacológicas, dado que contribuyen a un mejor control de la PA, a la necesidad de menor dosis y número de fármacos antihipertensivos y a una mejoría del riesgo cardiovascular global.

Aunque puede utilizarse cualquiera de los fármacos antihipertensivos en el primer nivel del tratamiento de la HTA en todos los grupos de pacientes<sup>4</sup>, en el paciente sin complicaciones ni lesión de órganos diana pueden utilizarse diuréticos tiazídicos, como fármacos más conocidos y económicos y de probada eficacia (fig. 1). No obstante, son numerosas las situaciones clínicas que aconsejan el uso de otros fármacos antihipertensivos (tabla III). El hecho de que, como se ha indicado previamente, un nú-

**Tabla III Indicaciones de tratamiento obligadas**

Condiciones de alto riesgo con indicaciones obligadas	Diuréticos	Betabloqueantes	IECA	ARA II	ACA	Antagonistas Aldosterona	Estudios
Insuficiencia cardíaca	+	+	+	+		+	ACC/AHA Heart Failure Guideline, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
Post-Infarto de Miocardio		+	+			+	ACC/AHA Post-MI Guidelines, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEUS
Alto riesgo Cardiovascular	+	+	+		+		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCE
Diabetes	+	+	+	+	+		NKF-ADA Guidelines, UKPDS, ALLHAT
Enfermedad renal crónica			+	+			NKF Guidelines, Captopril Trial, RENALAL, IDNT, REIN, AASK
Prevención ACV recurrente	+		+				PROGRESS

mero importante de paciente requiere dos o más fármacos para controlar adecuadamente las cifras de PA<sup>40</sup>, resta importancia, en mi opinión, a qué fármaco debe utilizarse en primer lugar, pues en pocas ocasiones va a permanecer éste en monoterapia.

En los pacientes con PA  $\geq$  160/100 mmHg puede utilizarse una combinación de dos o más fármacos para iniciar el tratamiento antihipertensivo, dado que solo una minoría de estos pacientes puede controlar su PA con monoterapia<sup>3,58</sup>.

Existen unos criterios sencillos que pueden facilitar la selección más adecuada del fármaco antihipertensivo en determinados grupos de pacientes. La regla mnemotécnica BODE, que viene del inglés B (*black*, raza negra), O (*overweight*, sobrepeso), D (diabético), E (*elderly*, anciano) permite detectar clínicamente a los pacientes con mayor sensibilidad a la sal, de forma, que cuantas más características BODE tenga el paciente, mayor será su sensibilidad a la sal y mejor su respuesta a diuréticos y calcioantagonistas como terapia inicial. Cuantas menos características BODE tenga el paciente, menor será su sensibilidad a la sal y mayor su respuesta a betabloqueantes e IECAs/ARA II como monoterapia<sup>59</sup>. En un pequeño estudio se ha comprobado que eligiendo el primer fármaco antihipertensivo en base a criterios de este tipo puede llegarse a controlar al 73% de los pacientes con HTA ligera, mientras que una selección aleatoria del primer fármaco solo controla al 39% de los pacientes<sup>60</sup>.

A continuación, señalamos algunos de los fármacos y asociaciones más adecuados para el tratamiento de determinados pacientes antihipertensivos (tabla III)<sup>1,3,5</sup>:

- Paciente joven: Betabloqueantes, IECAs
- Anciano: Diuréticos, Calcioantagonistas
- Cardiopatía isquémica: Betabloqueadores, Calcioantagonistas, IECAs
- Bronquíticos crónicos: Calcioantagonistas, IECAs.
- Insuficiencia cardíaca: IECA (ARA II), Diuréticos, Betabloqueadores
- Diabetes mellitus: IECAs, ARA II, Calcioantagonistas
- HTA sistólica aislada: Diuréticos, Calcioantagonistas
- Fibrilación auricular con función sistólica del ventrículo izquierdo normal: Diltiazem, Verapamilo.

En la figuras 2 y 3 se proponen algoritmos para la selección del tratamiento antihipertensivo.

### **Asociación de fármacos antihipertensivos**

Como se ha indicado previamente, con bastante frecuencia es necesario recurrir a la asociación de fármacos antihipertensivos para conseguir un control adecuado de las cifras de PA<sup>2,37</sup>. Cada grupo de fármacos antihipertensivos puede asociarse con fármacos de otros grupos para conseguir mayor efecto antihipertensivo (fig. 4)<sup>41</sup>.

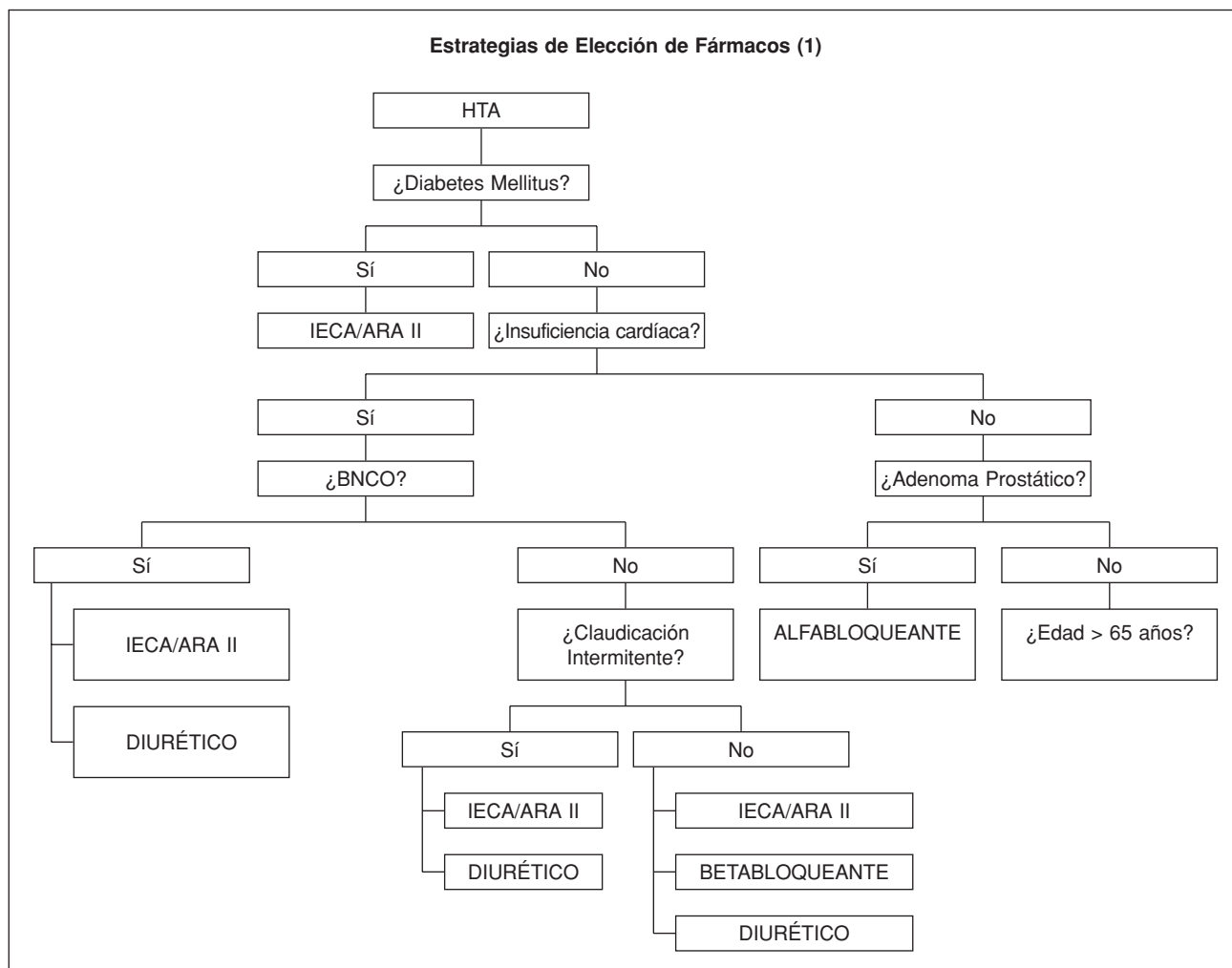


Figura 2.—En la elección del primer fármaco para iniciar el tratamiento de la presión arterial deben tenerse en cuenta, además de las contraindicaciones de los fármacos, algunas características clínicas de los pacientes, como la presencia de diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, bronquitis crónica, claudicación intermitente, adenoma prostático o una edad mayor de 65 años. En función de las distintas opciones, puede aconsejarse una estrategia inicial de tratamiento que se indica en este algoritmo.

Las asociaciones más aconsejadas, en función del grupo farmacológico con el que se comience el tratamiento son las siguientes:

- Diuréticos: Betabloqueadores, IECAs (ARA II)
- Betabloqueadores: Diuréticos, Calcioantagonistas
- IECAs (ARA II): Diuréticos, Calcioantagonistas
- Calcioantagonistas: Betabloqueadores, IECAs (ARA II).

La asociación de betabloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) no es aconsejada dado que ambos grupos de fármacos disminuyen la frecuencia cardíaca y, por

tanto, la asociación tiene el riesgo potencial de provocar bradicardia extrema. Algunos grupos farmacológicos, como calcioantagonistas y diuréticos o betabloqueantes e IECAs/ARA II, no suelen ser especialmente sinérgicos, aunque pueden utilizarse con buenos resultados en casos concretos.

Recientemente han surgido asociaciones de dosis fijas de estos fármacos (IECAs + Diuréticos, Betabloqueadores + Calcioantagonistas, ARA II + Diuréticos), al objeto de permitir un buen control de las cifras de PA con menor número de dosis, lo que facilita el seguimiento del tratamiento por parte del paciente. El uso de combinaciones sinérgicas optimiza la eficacia antihipertensiva y, puesto que evita el uso de dosis



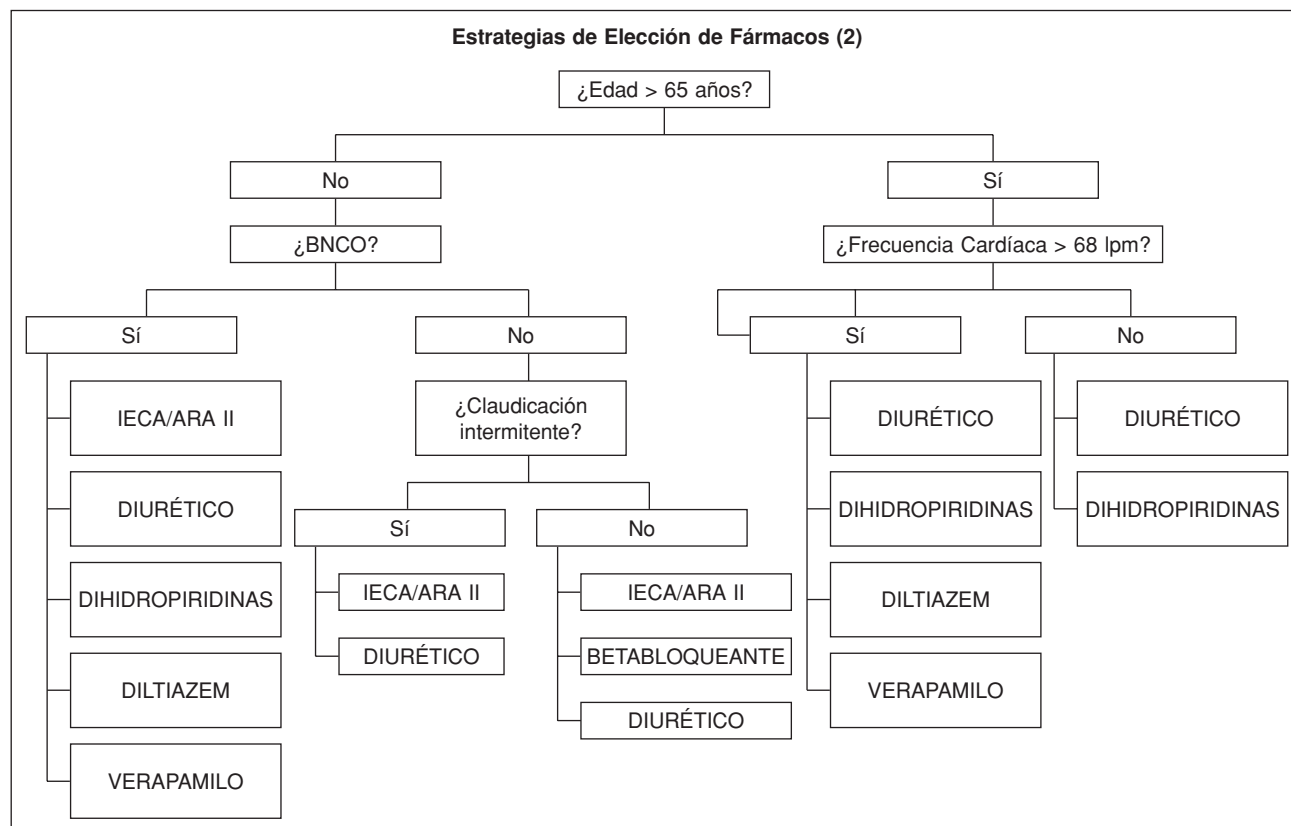


Figura 3.—En los pacientes mayores de 65 años debe tenerse en cuenta la frecuencia cardíaca del paciente. Si existe bradicardia no deben usarse fármacos que reduzcan más la frecuencia cardíaca, como diltiazem o verapamilo.

altas de fármacos, puede reducir la incidencia de efectos secundarios<sup>2</sup>. Estudios recientes muestran que muchos pacientes pueden requerir hasta cuatro fármacos antihipertensivos para conseguir un control adecuado de las cifras de PA; en este contexto, el uso de la terapia con asociaciones fijas de fármacos puede ser de gran utilidad y constituir uno de los cambios más importantes en el tratamiento de la HTA. De hecho, el impacto de esta medida en el control de la HTA puede ser mayor que el que pueda aportar cualquiera de los nuevos fármacos en desarrollo<sup>41</sup>.

## HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Se define la HTA resistente o refractaria como la persistencia de una PA  $\geq 140/90$  mmHg a pesar de la utilización de una asociación a dosis máximas de tres fármacos antihipertensivos que incluya un diurético<sup>8</sup>.

Con frecuencia, la causa es una pseudoresistencia debida a la presencia de HTA de bata blanca, lo cual puede explicar un 20% de los pacientes con aparente

HTA resistente. La monitorización ambulatoria de la HTA puede diagnosticar esta pseudoresistencia, por lo que es una técnica diagnóstica muy útil en este contexto clínico.

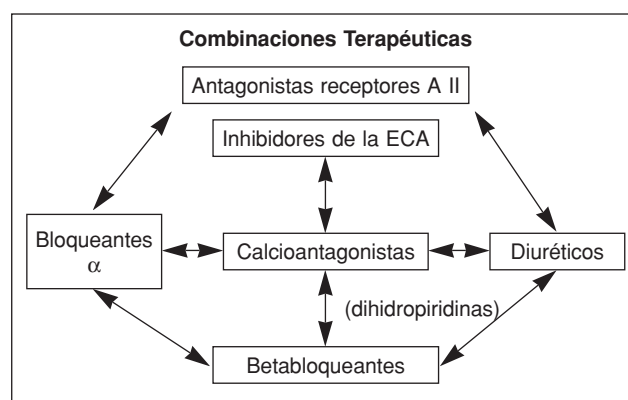


Figura 4.—Los calcioantagonistas pueden asociarse con los inhibidores de la ECA, ARA II, alfa-bloqueantes y diuréticos. Las dihidropiridinas pueden asociarse también a los betabloqueantes.

nico. Otras causas frecuentes de HTA resistente son el incumplimiento terapéutico con sobrecarga de volumen (exceso de ingesta de sal, tratamiento inadecuado con diuréticos), causas relacionadas con los fármacos (dosis inadecuadas, asociación no sinérgica, interacciones farmacológicas, etc.), condiciones asociadas (tabaco, incremento de obesidad, apnea del sueño, ansiedad, etc.) o HTA secundaria. En una serie de 91 pacientes con HTA resistente, ésta se debía a una pauta terapéutica inadecuada en el 43% de los casos, sobre todo por diuresis inadecuada; a intolerancia al fármaco en el 22%, a falta de seguimiento del tratamiento por parte del paciente en el 10% y a HTA secundaria en el 11%<sup>61</sup>.

### **HACIA UN TRATAMIENTO GLOBAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: TRATAR ALGO MÁS QUE LA PA**

La prevención del riesgo cardiovascular global del paciente hipertenso conlleva en muchos casos el tratamiento de otros factores de riesgo asociados, como el riesgo aterotrombótico y el tratamiento de la hipercolesterolemia.

### **Antiagregación plaquetaria en el paciente hipertenso**

La antiagregación con dosis bajas de *aspirina* (75-100 mg) debe plantearse en la prevención primaria de problemas cardiovasculares de todo paciente con HTA que presente uno o más factores de riesgo asociados, siempre que la PA esté controlada (PA sistólica menor de 145 mmHg)<sup>62</sup>. El beneficio es mayor que los riesgos en aquellos pacientes que tengan un riesgo cardiovascular a 10 años de, por lo menos, el 15%, estimado por las tablas de Framingham<sup>63</sup>. Las guías de la Sociedad Británica de Hipertensión arterial recomiendan tratamiento con 75 mg de aspirina en los pacientes hipertensos con edad mayor o igual a 50 años, con PA menor de 150/90 mmHg y que tengan al menos una de las siguientes condiciones: lesión de órgano diana, diabetes mellitus o riesgo de enfermedad coronaria a 10 años mayor o igual al 15%<sup>64</sup>.

### **Reducción del colesterol plasmático en el paciente hipertenso**

En el estudio ALLHAT hubo 10.377 pacientes que, además de haber sido aleatorizados al tratamiento antihipertensivo, fueron también aleatorizados a tratamiento hipolipemiente con pravastatina o a tratamiento habitual. Al final del período de seguimiento no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total (14,9% vs 15,3%;  $p = 0,88$ ) o en la tasa de eventos co-

ronarios (9,3% vs 10,4%;  $p = 0,16$ ). La explicación a este hallazgo puede venir del hecho de que una elevada proporción de pacientes sometidos a la terapia habitual recibían alguna estatina, lo que hizo que la diferencia en el colesterol LDL fuera solo del 17% (28% vs 11%).

En el Heart Protection Study (HPS)<sup>65</sup> se incluyeron 20.536 pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus o HTA tratada y colesterol total normal ( $> 126$  mg/dl), que fueron aleatorizados a tratamiento con simvastatina (40 mg) o placebo. A los 6 años de seguimiento se observó una reducción significativa del 17% en la mortalidad cardiovascular ( $p < 0,001$ ) y del 12% ( $p < 0,001$ ) en la mortalidad total. La reducción fue similar en los pacientes hipertensos y no hipertensos, y, de igual forma, porcentualmente similar en los pacientes con distintos niveles de colesterol.

En el estudio ASCOT<sup>66</sup> se han incluido 19.342 pacientes hipertensos con elevado riesgo cardiovascular, que fueron aleatorizados, en un diseño factorial, a tratamiento con amlodipino vs atenolol y atorvastatina vs placebo. Los 5.000 pacientes aleatorizados a tratamiento con 10 mg de atorvastatina tenían un colesterol total  $\leq 250$  mg. La reducción de 38,4 mg de colesterol LDL se tradujo a los 3,5 años de seguimiento en una reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no fatal del 36%. La reducción fue homogénea en los distintos subgrupos de pacientes considerados.

Podemos concluir, por tanto, que todos los pacientes hipertensos de alto riesgo, incluyendo fumadores y varones mayores de 55 años, con colesterol normal se benefician del tratamiento con estatinas, con lo cual se puede conseguir una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares y de la mortalidad total.

### **CONCLUSIONES**

El tratamiento de la HTA, a pesar de los recientes avances, sigue constituyendo un reto formidable para la medicina moderna. En la actualidad tenemos pruebas de la eficacia y seguridad de todos los grupos farmacológicos disponibles. Los últimos estudios han demostrado, además, que deben obtenerse objetivos terapéuticos más estrictos en los pacientes de alto riesgo, y que, además de reducir las cifras de PA, deben controlarse otros factores de riesgo, como la hipercolesterolemia y el riesgo tromboembólico.

No obstante, son necesarias nuevas estrategias dirigidas a conseguir que los médicos utilicen adecuadamente estas terapias y que los pacientes las sigan de forma indefinida; este reto, que según demuestran los ensayos clínicos puede conseguirse en una mayoría de los pacientes, está bastante lejos de alcanzarse en la práctica clínica y constituye el mayor desafío actual del tratamiento de la HTA.

## BIBLIOGRAFÍA

- Black HR, Bakris GL, Elliot WJ: Hypertension: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III S, Wellens HJJ, editores. *Hurst's The heart*. New York: McGraw Hill 2001: 1553-604.
- Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 2002;19 (Supl. 3): 1-74.
- 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.
- Guidelines Subcommittee WHO: 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 1999; 17: 151-83.
- Lombera Romero F, Barrios Alonso V, Soria Arcos F, Placer Peralta LJ, Cruz Fernández JM, Tomás Abadal L, Rodríguez Padial L, González Juanatey JR: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Hipertensión Arterial. En: Marín Huerta E, Rodríguez Padial L, Bosck X, Íñiguez Romo A, editores. *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología*. Madrid: SEC; 2000: 493-520.
- Burt VI, Cutler JA, Higgins M y cols.: Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-9.
- Moser M: Clinical management of hypertension. Caddo: Professional Communications; 1977.
- Kaplan NM: Kaplan's Clinica Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins; 2002.
- MacMahon S, Rodgers A, Neal B, Chalmers J: Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 1997; 29: 537-8.
- Blood pressure lowering treatment trialists collaboration: Effects of ACE inhibitor, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-64.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG y cols.: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Bouissel JP y cols.: Antihypertensive drugs in very old people. *Lancet* 1999; 253: 793-6.
- Gueyffier F, Bouittie F, Boissel JP y cols.: Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761-7.
- Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus; results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y cols.: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L y cols.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
- ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L y cols.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
- Parving JJ, Lehnert HJ, Bröchner-Mortensen J y cols.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-88.
- Viberti G, Wheelon NM: Microalbuminuria reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
- Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L y cols.: Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511-9.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Messerli FK: The LIFE study: the straw that should break the camel's back. *Eur Heart J* 2003; 24: 487-9.
- Staessen JA, Wang JG, Birkenhäger WH: Outcome beyond blood pressure control? *Eur Heart J* 2003; 24: 504-14.
- PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with prior stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- Peppine C: International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). ACC 2003.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A y cols.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGH). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
- Hanson L, Hedner T, Lund-Johansen P y cols.: Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
- Black HR, Elliot WJ, Grandits G y cols.: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-54.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD y cols.: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
- The ALHATT Officers and Coordinators for the ALLHATT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomised to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHATT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
- Turner R, Holman R, Stratton I y cols.: for de United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in diabetes mellitus type 2 diabetes: UKPDS. *Br Med J* 1988; 317: 707-13.
- Hanson L, Zandretti A, Carruthers SG y cols.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The HOT Study Group Lancet* 1998; 351: 1755-62.

38. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG y cols.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
39. Coca A: Repercusiones en la práctica clínica de los resultados del estudio HOT (Hipertensión Optimal Treatment). *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 375-80.
40. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA y cols., for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and Predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393-404.
41. Neutel JM: Combination therapy and the treatment of hypertension. *Cardiology Special Edition* 2003; 9: 11-5.
42. Neaton JD, Grimm RH, Primeas RJ y cols.: Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
43. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S y cols.: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
44. Wilson DR, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-72.
45. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-31.
46. Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult Cholesterol Panel III). Final Report. US Department of Human Services. NHLBI. *Circulation* 2002; 106: 3142.
47. Reisin E, Frohlich ED, Messerli FH y cols.: Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98: 315-9.
48. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
49. Elliot P, Stamler J, Nichols R y cols.: Intersalt revisited. Further analysis of 24 hours sodium excretion and blood pressure within and across population. Intersalt Collaborative Group. *Br Med J* 1996; 312: 1249-53.
50. Weinberger MH: SALT sensitivity and blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481-90.
51. Campese VM: Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994; 23: 531-50.
52. Cusi D, Barlassina C, Azzani T y cols.: Polymorphism of alpha-adducin and SALT sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 348: 1353-7.
53. World Hypertension League: Alcohol and hypertension-implications for management: a consensus statement by the World Hypertension League. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 1854-6.
54. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E y cols.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
55. Fagard RH: The role of exercise in blood pressure control. Supportive evidence. *J Hypertens* 1995; 13: 1223-7.
56. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA: Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Supl.): 338S-65S.
57. Opie LH: Fármacos en cardiología. México: Interamericana; 1995.
58. Moser M, Prisant LM: Low-dose combination therapy in hypertension. *Am Fam Physician* 1997; 56: 1276-9.
59. Hricik DE, Wrigtht JT, Smith MC: Hypertension Secrets. Questions and answers about the diagnosis and management of hypertension. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002 p. 140.
60. Dickerson JE, Ignoran AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ: Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four mayor classes. *Lancet* 1999; 353: 2008-13.
61. Yakivlevitch M, Black HR: Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1786-92.
62. Rosser WW: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *Lancet* 2001; 357: 84-5.
63. Barrios Alonso V, Campuzano Ruiz R: Aspirina en la prevención primaria del paciente hipertenso. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 652-4.
64. Ramsay LE, Williams B, Johnston D y cols.: British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *Br Med J* 1999; 319: 630-5.
65. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
66. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M y cols., for the ASCOT investigators. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.

# Crisis hipertensivas

P. Hernández Simón, C. Maicas, P. González Pérez y L. Rodríguez Padial  
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

## INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La crisis hipertensiva se define como una elevación aguda de la presión arterial (PA) capaz de producir alteraciones estructurales o funcionales en los órganos diana de la hipertensión arterial. Se establece, por convención, el límite de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 210$  mmHg o el de presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 120$  mmHg para el diagnóstico de crisis hipertensiva, aunque no son los valores absolutos de PA lo definitorio de este cuadro. Cifras menores en pacientes jóvenes, en el embarazo o cuando esté verificada la elevación brusca de la PA pueden constituir también una crisis hipertensiva.

Las crisis hipertensivas se dividen en emergencias hipertensivas en las que el riesgo vital es evidente y el manejo terapéutico debe ser inmediato, y en urgencias hipertensivas cuyo tratamiento puede y debe ser más prudente<sup>1</sup>. La elevación de la PA aislada, en ausencia de síntomas de daño progresivo en órganos diana raramente requiere tratamiento urgente<sup>2</sup>.

Las emergencias hipertensivas (tabla I) son subsidiarias de ingreso urgente en una unidad de cuidados intensivos y de tratamiento con fármacos hipotensores por vía parenteral, aunque el objetivo inmediato excepcionalmente será la normalización de la PA<sup>1</sup>.

Las urgencias hipertensivas son severas elevaciones de la PA sin evidencia de daño agudo o rápidamente progresivo en órganos diana. La PA puede ser inicialmente manejada con tratamiento medicamentoso oral y seguimiento apropiado en los próximos días, dependiendo de las características individuales de cada paciente.

La mayoría de los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con hipertensión arterial en estadio 3 (PA  $\geq 180/110$  mmHg) no sufren una emergencia o urgencia hipertensiva y deberíamos hablar en estos casos de hipertensión arterial severa no controlada<sup>3</sup>. Estos pacientes requieren apropiado

**Tabla I Emergencias hipertensivas**

Encefalopatía hipertensiva
Hipertensión maligna acelerada*
Cerebrovasculares
infarto aterotrombótico
hemorragia intracerebral
hemorragia subaracnoidea
traumatismo craneal
Cardíacas
dissección aórtica aguda
infarto agudo de miocardio
síndrome coronario agudo
edema agudo de pulmón
Renales*
hipertensión renovascular
glomerulonefritis aguda
crisis renales de las colagenopatías
hipertensión severa postrasplante renal
Eclampsia/preeclampsia
Exceso de catecolaminas circulantes
crisis por feocromocitoma
interacción alimentaria o medicamentosa con IMAO
drogas simpaticomiméticas*
rebote tras supresión brusca de antihipertensivos*
hiperreflexia autonómica tras lesión medular*
Quirúrgicas
hipertensión severa en pacientes que requieren cirugía inmediata*
hipertensión postoperatoria*
sangrado postoperatorio en suturas vasculares
Quemaduras graves*
Epistaxis severa*

\* En ocasiones son urgencias hipertensivas.

manejo a medio y largo plazo pero no necesitan una intervención urgente. La elevación de la PA es frecuentemente el resultado de un tratamiento antihipertensivo inadecuado o un mal cumplimiento del



mismo. En unos pocos casos la causa será una hipertensión arterial secundaria<sup>4</sup>.

De forma práctica las emergencias hipertensivas requieren inmediato (en 1-2 horas) control de la PA, las urgencias hipertensivas precisan iniciar una estrategia para disminuir y monitorizar la PA en 24-48 horas, iniciando el tratamiento en el servicio de urgencias generalmente con fármacos orales y seguimiento ambulatorio posterior, y la hipertensión severa no controlada necesitaría iniciar tratamiento para el control de la PA en una semana<sup>3</sup>.

Se deduce de lo anteriormente expuesto que en ocasiones el término de urgencia hipertensiva puede ser confuso. Philip Sayne propone como definición de urgencia hipertensiva el aumento severo de la PA en un paciente con alto riesgo de daño rápidamente progresivo en órganos diana pero sin evidencia de daño agudo. Estos pacientes de alto riesgo incluirían aquellos con historia de daño previo como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o enfermedad cerebrovascular<sup>3</sup>.

La estratificación del paciente con crisis hipertensiva requiere una evaluación clínica cuidadosa, la comprensión de la repercusión en los órganos diana y establecer una estrategia terapéutica.

## FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico a nivel vascular de las emergencias hipertensivas es complejo y no del todo conocido. Se produce una disfunción endotelial probablemente relacionada con alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pérdida de mecanismos vasodilatadores endógenos (óxido nítrico, prostaciclina), regulación a la alta de mediadores proinflamatorios incluyendo moléculas de adhesión celular a nivel vascular y la liberación de vasoconstrictores locales como la endotelina-1. Esto lleva finalmente a la hipoperfusión tisular, necrosis fibrinoide arteriolar y aumento de la permeabilidad endotelial con edema perivascular. Además la pérdida de la actividad fibrinolítica endotelial junto con la activación de la coagulación y la agregación plaquetaria promueve la coagulación intravascular diseminada<sup>5</sup>. El resultado final es la isquemia en el órgano diana, que a su vez desencadena la liberación de sustancias vasoactivas que inicia un círculo vicioso. El objetivo del tratamiento es interrumpir este ciclo, reduciendo las resistencias vasculares sistémicas.

La alteración fisiopatológica principal en las emergencias hipertensivas es la pérdida de la autorregulación a nivel del lecho vascular en los órganos diana, especialmente cerebro, corazón y riñón.

La mayoría de los pacientes con crisis hipertensivas sufren hipertensión arterial crónica. La hipertensión arterial crónica conlleva cambios estructurales

y funcionales a nivel del árbol arterial que provoca la desviación hacia la derecha de la curva de autorregulación de presión-flujo (fig. 1), que ha sido mejor descrita a nivel cerebrovascular<sup>6</sup>. Cuando disminuye la presión sanguínea existe vasodilatación cerebral, y cuando aumenta la presión sanguínea, vasoconstricción cerebral, de tal forma que la presión de perfusión permanece constante a pesar de las fluctuaciones en la presión arterial media (PAM).

En individuos normales el flujo sanguíneo cerebral permanece prácticamente constante para una PAM entre 60 y 150 mmHg. Cuando la PAM disminuye por debajo de los límites inferiores de la autorregulación, el cerebro comienza a estar hipoperfundido provocándose hipoxia cerebral con síntomas como mareo, náusea y síncope. En individuos con hipertensión arterial crónica el límite inferior de la autorregulación ha aumentado, y la autorregulación puede fallar con cifras de PAM que son bien toleradas en normotensos<sup>3</sup>. Este modelo sugiere que los pacientes hipertensos crónicos pueden no tolerar un rápido retorno a presiones sanguíneas normales. Hay reseñas en la bibliografía de complicaciones con descensos bruscos de la PA en pacientes hipertensos tras usar nifedipino de liberación rápida<sup>7,8,31</sup>.

La observación de que el límite inferior de la curva de autorregulación tiende a ser el 25% de la PAM lleva a la recomendación generalizada de que la PAM no debe ser disminuida de forma aguda más del 20-25%. El objetivo del tratamiento suele ser alcanzar una PAD de 100-110 mmHg, una PAM de 110-115 mmHg o bajar la PAM un 25%<sup>9</sup>.

El conocimiento de la fisiopatología de las emergencias hipertensivas tiene importantes implicaciones en la realización de un tratamiento adecuado:

1. El objetivo es llevar la PA a un rango en el que la autorregulación puede reestablecerse, que frecuentemente no es una PA normal sino sólo una moderadamente más baja, y

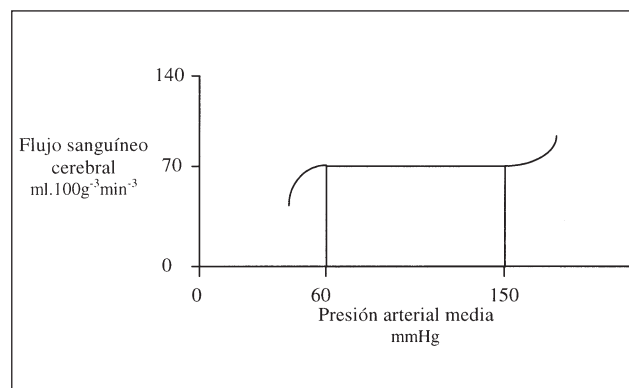


Figura 1.—Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

2. el descenso de la PA demasiado rápido y a un rango normal puede suponer serias y evitables secuelas para el paciente<sup>10</sup>.

## ETIOLOGÍA

El paciente tipo que sufre una crisis hipertensiva es el hipertenso crónico que suspende o reduce su tratamiento sin control posterior. Posiblemente el mejor tratamiento de las emergencias hipertensivas sea el buen control y seguimiento del hipertenso crónico<sup>10</sup>.

Hay una prevalencia mayor de la esperada de hipertensión renovascular o feocromocitoma entre los pacientes con emergencias hipertensivas, por lo que es necesario realizar un estudio de hipertensión arterial secundaria tras el control clínico inicial.

Ocasionalmente la retirada brusca de tratamiento antihipertensivo (especialmente  $\alpha_2$  agonistas centrales) o la ingesta de determinadas sustancias o drogas puede ser la causa subyacente.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Lo más importante es diferenciar la emergencia de la urgencia hipertensiva, es decir, determinar la existencia de daño agudo en órganos diana. Esto se consigue con una enfocada y precisa historia clínica junto con un examen físico dirigido, acompañados de apropiadas pruebas complementarias y determinaciones de laboratorio.

La historia clínica debe incluir detalles de la duración y severidad de la hipertensión arterial preexistente y la presencia de lesión previa en órganos diana. Es importante el conocimiento del tratamiento antihipertensivo que realiza, el grado de control ambulatorio de la PA, la ingesta de medicamentos o preparados que contengan agentes simpaticomiméticos y el uso de drogas como la cocaína<sup>5</sup>. Hay que investigar síntomas que sugieran compromiso específico de órganos diana como dolor torácico (isquemia o infarto de miocardio, disección aórtica), dolor en espalda (disección aórtica), disnea (insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar) y síntomas neurológicos, convulsiones o alteración de la conciencia (encefalopatía hipertensiva).

La PA debe ser valorada con un manguito apropiado (que cubra al menos el 80% de la circunferencia del brazo), en supino y bipedestación (si es posible, ya que valora la existencia de depleción de volumen) y en ambos brazos (una diferencia significativa obliga a descartar disección aórtica).

El examen del fondo de ojo es especialmente útil para la valoración de la existencia de retinopatía de Keith-Wegener grado III (hemorragia y exudados) o grado IV (papiledema) que son suficientes para

diagnosticar la presencia de hipertensión maligna-acelerada.

La exploración cardiovascular debe dirigirse a la búsqueda de signos de insuficiencia cardíaca (presión venosa yugular elevada, crepitantes, tercer tono...). El examen neurológico debe valorar el nivel de conciencia, signos de irritación meníngea, campos visuales y focalidad neurológica.

En cuanto a las pruebas complementarias inmediatas el electrocardiograma y la radiografía de tórax son las primeras a realizar<sup>11</sup>. A nivel de laboratorio la determinación de urea, creatinina, iones, sistemático de orina y de sangre (incluyendo extensión de sangre periférica donde pueden observarse esquistocitos en relación con hemólisis microangiopática) completan la valoración inicial. En algunos casos y si la sospecha es alta, la determinación de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona antes de iniciar el tratamiento ayudará a realizar un diagnóstico retrospectivo etiológico.

## MANEJO FARMACOLÓGICO DE LAS EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

Disponemos de un buen número de fármacos (tabla II) para el manejo de las crisis hipertensivas. Algunos agentes pueden ser administrados en la mayoría de los cuadros y otros deben ser reservados para indicaciones específicas. El fármaco ideal es aquél que puede administrarse de forma intravenosa, de acción rápida, fácil dosificación y corta vida media. Todos pueden generar hipotensión arterial por lo que la monitorización cuidadosa de la PA es obligada.

### Nitroprusiato

El nitroprusiato sódico es un vasodilatador arterial y venoso que disminuye tanto la postcarga como la precarga<sup>12</sup>. La dilatación venosa disminuye el retorno venoso cardíaco lo que causa una caída del gasto cardíaco y del volumen sistólico pese al aumento de la frecuencia cardíaca, mientras que la dilatación arteriolar previene cualquier aumento de las resistencias periféricas que sería previsible ante la disminución del gasto cardíaco<sup>13</sup>.

En pacientes con cardiopatía isquémica puede causar redistribución del flujo sanguíneo y fenómeno de «robo» con aumento del daño coronario<sup>14</sup>.

Al dilatar las arterias cerebrales de gran calibre puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral y por tanto elevar la presión intracraneana. Sin embargo el descenso de la PA modera el aumento del flujo sanguíneo cerebral y la mayoría de los pacientes con encefalopatía presentan buena respuesta terapéutica<sup>15</sup>.

**Tabla II Fármacos parenterales para el tratamiento de las emergencias hipertensivas**

Fármaco	Dosis	Comienzo de acción	Duración de acción	Efectos adversos	Indicaciones especiales
<i>Diuréticos</i>					
Furosemida	Bolos 20-40 mg iv	5-15 min	2-3 h	Hipovolemia, hipocaliemia	ICC; necesarios para mantener eficacia de otros fármacos
<i>Vasodilatadores</i>					
Nitroprusiato	0,25-10 µg/kg/min iv (dosis max < 10 min)	inmediato	1-2 min	Intoxicación por cianuro y tiocianato	Mayoría de emergencias; precaución con hipertensión intracraneal y azotemia
Nitroglicerina	5-100 µg/min iv	2-5 min	5-10 min	Metahemoglobinemia; tolerancia	Isquemia coronaria
Nicardipino	5-15 mg/h iv	5-10 min	1-4 h	Rubefacción; taquicardia; flebitis local	Mayoría de emergencias; precaución con insuficiencia cardíaca aguda e isquemia coronaria
Fenoldopam	0,1-0,3 µg/kg/min iv	4-5 min	30 min	Taquicardia; rubefacción	Insuficiencia renal; emergencia postquirúrgica; precaución con glaucoma
Enalaprilato	1,25-6 mg cada 6 h iv	15-30 min	6 h	Hipotensión brusca si renina alta; respuesta variable	Insuficiencia ventricular izquierda aguda
Hidralazina	10-20 mg iv 10-50 mg im	10-20 min 20-30 min	3-8 h	Taquicardia; rubefacción; angina	Eclampsia;
<i>Inhibidores adrenérgicos</i>					
Labetalol	20-80 mg bolo iv cada 10 min ó 0,5-2 mg/min infusión	5-10 min	3-6 h	Bloqueo cardíaco; broncoespasmo; hipotensión ortostática	Mayoría de emergencias excepto insuficiencia cardíaca
Esmolol	200-500 µg/kg/min durante 4 min; luego 50-300 µg/kg/min iv	1-2 min	10-20 min	Hipotensión	Disección aórtica aguda; Emergencia en perioperatorio
Fentolamina	5-15 mg bolo iv	1-2 min	3-10 min	Taquicardia; rubefacción	Exceso de catecolaminas

Modificado del National High Blood Pressure Education Program. (referencia 2)

El efecto hipotensor comienza a los 30 segundos de la infusión y desaparece rápidamente (duración de acción de 1-2 minutos con una vida media plasmática de 3-4 minutos). El fármaco debe protegerse de la luz para evitar su degradación.

El nitroprusiato es metabolizado a cianuro por los grupos sulfhidrilo de los eritrocitos, y éste se metaboliza con rapidez a tiocianato en el hígado, que es eliminado casi exclusivamente por el riñón con una vida media de aproximadamente una semana. Si persisten niveles altos de tiocianato (>10 mg/dl) durante días, pueden aparecer efectos tóxicos que se manifiestan en forma de fatiga, náuseas, desorientación y psicosis. Si se sospecha intoxicación por cianuro debido a acidosis metabólica e hiperoxemia venosa, se debe suspender el nitroprusiato y admi-

nistrar de 4 a 6 mg de nitrito de sodio al 3% por vía iv en 2-4 minutos, seguidos de una infusión de 50 ml de tiosulfato de sodio al 25%<sup>15</sup>. Se ha prevenido la intoxicación por cianuro mediante la administración concomitante de hidroxocobalamina.

La toxicidad por cianuro raramente ocurre a menos que la infusión dure más de 72 horas o a altas dosis (> 3 microg/kg/min). La insuficiencia renal aumenta la incidencia de toxicidad<sup>13</sup>.

### Nitroglicerina

Es un potente dilatador venoso y sólo a dosis altas afecta al tono arterial<sup>12</sup>. Su infusión iv reduce la PA, disminuye la precarga, la presión de llenado ven-

tricular izquierdo y el consumo de oxígeno miocárdico. Dado que reduce el gasto cardíaco su utilización no es deseable en pacientes con compromiso de la perfusión renal o cerebral.

El inicio de acción es casi inmediato con una muy breve duración de acción de aproximadamente 5 minutos<sup>13</sup>.

Dado que dilata las arterias coronarias, es de especial utilidad en pacientes con angina inestable, infarto agudo de miocardio y fracaso ventricular izquierdo. El uso prolongado no se asocia con toxicidad, aunque sí con tolerancia a sus efectos hemodinámicos. Efectos adversos son la cefalea y la hipotensión. Al igual que el nitroprusiato causa vasodilatación cerebral y puede aumentar la presión intracraneana<sup>15</sup>.

### Fenoldopam

Vasodilatador, agonista dopaminérgico periférico (de los receptores dopaminérgicos-1) de acción corta y con las ventajas de aumentar el flujo sanguíneo renal y la excreción de sodio<sup>12</sup>. Dada su especificidad por los receptores dopaminérgicos-1, es diez veces más potente que la dopamina como vasodilatador renal y su uso no se asocia con los efectos adversos relacionados con la activación de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ .

Fenoldopam activa los receptores dopaminérgicos en el túbulo proximal y distal, inhibiendo la reabsorción de sodio, provocando aumento de la diuresis y natriuresis. Es metabolizado rápidamente por conjugación en el hígado, sin la participación del citocromo P-450. Los datos en animales indican que sus metabolitos son inactivos<sup>16</sup>. Su inicio de acción es de 5 minutos con la máxima respuesta alcanzada a los 15 minutos. Su acción dura entre 30 y 60 minutos con descenso gradual de la PA a los valores pretratamiento y sin efecto rebote una vez suspendida la infusión<sup>12</sup>. No se han comunicado efectos adversos importantes. Los efectos secundarios incluyen cefalea, mareo y rubor, típicos de cualquier vasodilatador.

La dosis debe ser individualizada teniendo en cuenta el peso y la rapidez y el efecto deseado. Se recomienda una dosis inicial de 0,1 microg/kg/min.

Comparado con nitroprusiato el fenoldopam mejora la perfusión renal, el aclaramiento de creatinina y la excreción de sodio en pacientes con hipertensión severa con o sin deterioro de la función renal. Por ello el fenoldopam probablemente sea la droga de elección en pacientes con crisis hipertensiva y deterioro de la función renal<sup>12</sup>.

No está disponible aún en España.

### Labetalol

Es un bloqueante  $\alpha$  y  $\beta$  combinado. El  $\beta$  bloqueo no es cardiosselectivo y tiene la quinta parte de po-

tencia que el propranolol mientras que el  $\alpha$  bloqueo tiene de la mitad a la séptima parte de potencia que la fentolamina<sup>13</sup>.

Reduce la resistencia vascular sistémica y la PA sin la inducción de taquicardia refleja o caída del gasto cardíaco. El flujo cerebral, renal y coronario se mantienen. Su efecto hipotensor comienza en 2-5 minutos tras la infusión iv, alcanza su pico a los 5-15 minutos y persiste durante 2-4 horas<sup>12</sup>.

Posiblemente el labetalol puede ser utilizado en casi todas las situaciones que requieran tratamiento antihipertensivo parenteral, excepto en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia o insuficiencia cardíaca congestiva<sup>15</sup>.

### Nicardipino

Calciantagonista derivado de la dihidropiridina que puede administrarse de forma iv. Su acción comienza a los 5-15 minutos con una duración de 4-6 horas<sup>12</sup>. Induce un descenso progresivo y sostenido de la PA con escasa modificación de la frecuencia cardíaca y con ligero aumento del gasto cardíaco cuando se administra en infusión continua<sup>15</sup>. Se han observado respuestas prácticamente iguales al nitroprusiato con menos efectos adversos.

La dosis recomendada es de 5 mg/h, aumentando en 2,5 mg/h cada 5 minutos (máximo de 15 mg/h) hasta el descenso de la PA deseado.

Se utiliza otro calcioantagonista, el NIMODIPINO, con selectividad aparentemente mayor por los vasos cerebrales para reducir el vasoespismo que acompaña a la hemorragia subaracnoidea<sup>17</sup>.

### Fentolamina

Es un  $\alpha$  bloqueante parenteral, de elección para el tratamiento de las crisis inducidas por catecolaminas (feocromocitoma, interacción entre IMAO y tiramina, síndrome de la retirada de la clonidina ...)<sup>13</sup>.

Tiene un rápido comienzo de acción y pueden ser necesarios bolos repetidos para el control de la PA. Puede causar taquiarritmias y angina.

### Hidralazina

Es un vasodilatador arteriolar directo, que puede ser utilizado por vía intramuscular o intravenosa. Su comienzo de acción es lento (15-30 minutos) y su acción prolongada. Activa secundariamente a los barorreceptores que aumentan la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco, por lo que no se recomienda su utilización como único fármaco excepto en pacientes jóvenes que pueden

tolerar el aumento del gasto cardíaco sin probabilidades de que se produzca isquemia coronaria. Su uso está prácticamente limitado a pacientes con pre-eclampsia y eclampsia<sup>13</sup>.

### **Enalaprilato**

Inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (ECA) que puede ser utilizado de forma intravenosa. Disminuye la PA sin afectar la frecuencia cardíaca. Especialmente indicado cuando se considere que la inhibición del ECA ofrece ventajas especiales, como en la insuficiencia cardíaca congestiva. Su efecto adverso fundamental es la hipotensión, más probable en pacientes con depleción de volumen o tratamiento previo con diuréticos<sup>13</sup>.

Contraindicado en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal.

### **Esmolol**

Bloqueante de los receptores  $\beta$  adrenérgicos cardiosselectivo de breve duración de acción. Su metabolismo es por hidrólisis en los eritrocitos, independiente en la función renal o hepática. El comienzo de acción es de 60 segundos con una duración de 10-20 minutos. Las propiedades farmacocinéticas del esmolol le convierten en el  $\beta$  bloqueante ideal en los pacientes críticos. Puede utilizarse en infusión o bolos intravenosos<sup>12</sup>. Hay amplia experiencia con este fármaco en anestesia y postoperatorio.

### **Urapidil**

Antagonista de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y que además actúa en los receptores serotoninérgicos centrales por lo que es un potente vasodilatador periférico sin taquicardia refleja. No tiene efectos sobre el flujo coronario, no aumenta el consumo de oxígeno ni la presión intracraneal. De efecto rápido se utiliza en bolos de 12,5 a 25 mg seguidos de infusión continua de 5 a 40 mg/h. Su principal efecto adverso es la hipotensión junto con la cefalea y mareo que ocurre en el 2-4% de los casos<sup>13</sup>.

### **Diuréticos**

Útiles como fármaco inicial en situaciones de insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo de pulmón. Se utiliza la furosemida por vía iv en forma de bolos repetidos de 20 mg<sup>18</sup>. En el resto de las situaciones suele existir depleción de volumen a pesar de la elevación de la PA por natriuresis indu-

cida por la presión, vómitos o tratamientos previos por lo que el aumento de la diuresis puede ser peligroso.

Aunque no se indique inicialmente, es probable que después de emplear otros antihipertensivos sea necesario administrar un diurético, debido a que la caída de la PA se suele acompañar de una retención renal de sodio reactiva, que puede disminuir la eficacia de agentes no diuréticos<sup>15</sup>. Están recogidas respuestas de disminución de la PA tras la reposición de volumen en ciertos pacientes con hipertensión arterial severa y evidencia de hipovolemia<sup>19</sup>.

Actualmente se considera obsoleto el tratamiento con diazóxido, trimetafán, reserpina intramuscular y metildopa intravenosa<sup>15</sup>.

## **TRATAMIENTO DE EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS ESPECÍFICAS**

No hay grandes ensayos clínicos que investiguen el tratamiento óptimo de pacientes con emergencias hipertensivas. Estos estudios serían difíciles de diseñar y complicados de llevar a cabo por la heterogeneidad de los pacientes y las enfermedades. Por ello el tratamiento se dicta según la experiencia y el consenso<sup>5</sup> (tabla III).

### **Encefalopatía hipertensiva**

La encefalopatía hipertensiva ocurre en el contexto de un aumento agudo de la PA y consiste en la tríada de hipertensión arterial, signos de disfunción cerebral difusa o multifocal y resolución de los mismos tras tratamiento efectivo de la hipertensión arterial<sup>4</sup>. En la mayoría de los pacientes la PA es extraordinariamente alta (frecuentemente > 250/150 mmHg), pero en algunos casos, especialmente niños, embarazadas o aquellos con reciente inicio de la hipertensión arterial, el síndrome puede ocurrir con modestos aumentos de la PA. Depende de si el aumento de la PA excede la capacidad autorreguladora del cerebro para mantener una perfusión cerebral constante, que como ya se ha comentado es diferente en el hipertenso crónico que en el paciente normotenso.

Clínicamente, la encefalopatía hipertensiva se caracteriza por el inicio agudo o subagudo de letargia, confusión, cefalea, alteraciones visuales (incluida ceguera) y convulsiones. Puede acompañarse o no de proteinuria y retinopatía hipertensiva (hemorragias y exudados o papiledema). Una crisis comicial, focal o generalizada, puede ser su primera manifestación. Si no se trata de forma adecuada puede progresar a hemorragia cerebral, coma y muerte<sup>5</sup>.



**Tabla III Tratamiento de emergencias hipertensivas específicas**

Emergencia	Tratamiento recomendado	Contraindicaciones
Encefalopatía hipertensiva	Nitroprusiato Labetalol Nicardipino Fenoldopam	Clonidina
ACVA	No tratamiento Nitroprusiato Labetalol Nicardipino Fenoldopam	Clonidina
Hemorragia subaracnoidea	Nimodipino	Clonidina
Dissección aórtica aguda	Nitroprusiato + $\beta$ bloqueante Labetalol	Diazóxido Hidralazina
Edema agudo de pulmón	Diuréticos Nitroprusiato Nitroglicerina	Diazóxido Hidralacina Labetalol
Isquemia miocárdica	Nitroglicerina $\beta$ bloqueante	Diazóxido Hidralacina
Crisis por catecolaminas	Fentolamina (1°) $\beta$ bloqueante (2°)	$\beta$ bloqueante aislado o inicial
Eclampsia/preeclampsia	Hidralazina Labetalol	Nitroprusiato (relativa)
Insuficiencia renal	Nitroprusiato Labetalol Calcioantagonistas Fenoldopam	Evitar $\beta$ bloqueante

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

Su patogénesis no es completamente conocida, aunque se relaciona con disfunción endotelial cerebrovascular, rotura de la barrera hematoencefálica con aumento de la permeabilidad, edema cerebral y microhemorragias.

Los neurorradiólogos han observado mediante resonancia magnética una característica leucoencefalopatía posterior que afecta predominantemente, aunque no de forma exclusiva, la sustancia blanca de las regiones parietooccipitales. De hecho algunos autores le dan el nombre de leucoencefalopatía posterior hipertensiva reversible<sup>5</sup>.

Su diagnóstico es de exclusión y debe realizarse con la hemorragia intracerebral o subaracnoidea, tumores cerebrales, hematoma subdural, infarto cerebral, síndrome nefrótico agudo, encefalitis por her-

pes simple o crisis comiciales, entidades que pueden producir hipertensión arterial y síntomas cerebrales focales o generalizados. Estas enfermedades con frecuencia manifiestan hallazgos neurológicos característicos y, con la excepción del accidente cerebrovascular isquémico y la crisis comicial, pueden ser distinguidos con técnicas de imagen<sup>4</sup>.

En cuanto a su curso clínico la reducción de la PA normalmente produce una rápida mejoría, aunque puede tardar varios días la resolución de los síntomas.

Como tratamiento puede utilizarse el nitroprusiato, labetalol y nicardipino, con objetivo de disminuir la PAM en un 20% o hasta una PA diastólica de 100-110 mmHg (el valor que sea mayor) dentro de la primera hora<sup>5</sup>. Normalmente no se recomienda la tera-

pia anticonvulsivante ya que las crisis cesan con la normalización de la PA<sup>4</sup>. Sin embargo hay autores que reportan que el uso de anticonvulsivantes puede ser razonable y ayudan a disminuir la PA<sup>5,20</sup>.

### Accidente cerebrovascular

Tras un accidente cerebrovascular (ACV) los mecanismos de la autorregulación cerebral se ven afectados y la perfusión en la zona de penumbra isquémica se vuelve presión dependiente. Un aumento de la presión arterial sistémica puede ser una respuesta adaptativa para mantener el flujo sanguíneo en esta área vulnerable<sup>12</sup>. En alguna serie de pacientes publicados se ha observado que más del 80% están hipertensos a su ingreso, con descenso espontáneo y gradual de la PA en los siguientes días<sup>21</sup>. No hay evidencia de que la hipertensión arterial tenga un efecto nocivo en la fase aguda del ACV isquémico. El descenso de la PA en pacientes con isquemia cerebral puede reducir el flujo sanguíneo cerebral que puede llevar a un empeoramiento de la isquemia.

La American Heart Association especifica que la hipertensión arterial en el contexto de un ACV isquémico sólo debe tratarse en raras ocasiones y de forma cuidadosa<sup>22</sup>. Únicamente cuando la PA diastólica sea mayor de 120-130 mmHg (PAM > 130 mmHg; PA sistólica > 220 mmHg) deben adoptarse medidas con descenso no mayor del 20% en las primeras 24 horas<sup>12</sup>.

En pacientes con hemorragia intracerebral no se ha demostrado la utilidad de la terapia antihipertensiva para la prevención del resangrado o el edema vasogénico. Sin embargo se sugiere que si existe evidencia radiológica de sangrado importante se debe disminuir de forma cuidadosa la PA sistólica > 200 mmHg o la PA diastólica > 120 mmHg<sup>12</sup>.

La Sociedad Española de Neurología también establece unas recomendaciones para el tratamiento de la PA en pacientes con ACV:

1. debe tratarse siempre una PA diastólica > 140 mmHg,
2. si el ACV es hemorrágico o se va a realizar fibrinólisis la PAM debe mantenerse por debajo de 130 mmHg, y
3. si el ACV es isquémico y no se va a fibrinolisar la PAM no debe tratarse a menos que suba de 153 mmHg (PA 220/120 mmHg)<sup>23,24</sup>.

Los fármacos utilizados son el nitroprusiato, el labetalol, el nicardipino o el fenoldopam. Para Kaplan los fármacos más útiles son el labetalol y el enalaprilato ya que tienen un menor efecto sobre los vasos sanguíneos cerebrales<sup>15</sup>.

### Diseccción aórtica aguda

En la diseccción aórtica aguda se produce un desgarro de la íntima que permite la entrada de sangre que va separando la media formándose el colgajo íntimomedial. El proceso de diseccción se acentúa por las fuerzas hemodinámicas generadas por la onda del pulso de cada ciclo cardíaco, así como por el nivel de presión arterial.

El tratamiento inicial debe ir dirigido a evitar una mayor progresión de la diseccción. El tratamiento farmacológico tiene por objeto disminuir la PA sistólica a 100-110 mmHg de forma rápida y reducir la frecuencia cardíaca en reposo a 50-60 lpm, en un intento de disminuir la velocidad y la fuerza de contracción cardíaca ( $dP/dt_{max}$ )<sup>5</sup>. El tratamiento médico debe instaurarse pronto, en la sala de urgencias si la sospecha clínica es alta y mientras se realizan las pruebas diagnósticas de imagen.

El tratamiento estándar se basa en un vasodilatador (nitroprusiato) y un  $\beta$  bloqueante. Un vasodilatador aislado puede causar aumento de la contracción ventricular y favorecer la propagación de la diseccción, por lo que debe iniciarse primero el  $\beta$  bloqueo que evita la taquicardia refleja, disminuye la contracción cardíaca y el aumento de la  $dP/dt_{max}$ <sup>5</sup>. También se utiliza el labetalol por sus propiedades  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes. Clásicamente se utilizaba el trimefán bloqueante ganglionar y vasodilatador directo pero con efecto menos predecible que el del nitroprusiato y con mayores efectos secundarios (taquifilaxia, hipotensión arterial severa, retención urinaria, íleo paralítico)<sup>12</sup>. Deben evitarse fármacos que aumentan el trabajo cardíaco como el diazóxido y la hidralazina. Si existe contraindicación para el  $\beta$  bloqueo el urapidil es una alternativa razonable<sup>13</sup>. El tratamiento farmacológico debe continuar durante la cirugía y hasta que sea necesario en el período postoperatorio para optimizar el control de la PA.

En esta emergencia hipertensiva la PA objetivo es más baja y debe alcanzarse más rápidamente (minutos) que en el resto de las situaciones.

### Edema agudo de pulmón

La fisiopatología del edema agudo de pulmón (EAP) es frecuentemente multifactorial. Cuando la hipertensión arterial es la causa, el incremento brusco de la postcarga lleva a una sucesión de mecanismos como la isquemia y la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, lo que termina aumentando la presión en aurícula izquierda y capilares pulmonares, provocando el trasudado de líquido a los alvéolos. Por tanto los objetivos terapéuticos serán: a) disminuir la precarga y postcarga ventricular izquierda; b) minimizar la isquemia miocárdica, y c)

mejorar la ventilación con eliminación del líquido alveolar<sup>25</sup>.

Los fármacos antihipertensivos de elección serán los diuréticos y los vasodilatadores, como el nitroprusiato<sup>26</sup> (que reduce precarga y postcarga) y la nitroglicerina, que aunque menos potente es también efectiva (disminuye la precarga venosa y es vasodilatador coronario). Los IECA pueden ser útiles, sobre todo si existe activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Drogas que causan taquicardia refleja (diazóxido, hidralazina...) o que disminuyen la contractilidad miocárdica (labetalol) deben evitarse.

Es indicación de descenso inmediato pero cuidadoso de la presión arterial<sup>3</sup>.

### Síndrome coronario agudo-isquemia miocárdica

La elevación de la resistencia vascular sistémica aumenta la demanda miocárdica de oxígeno al aumentar la tensión parietal del ventrículo izquierdo y puede provocar isquemia incluso en ausencia de lesiones coronarias obstructivas<sup>5</sup>.

Los nitratos intravenosos son muy útiles ya que mejoran la perfusión coronaria y disminuyen la precarga ventricular izquierda. Los  $\beta$ bloqueantes son también útiles al reducir la PA y el consumo miocárdico de oxígeno. El uso del nitroprusiato debe ser reservado para pacientes con hipertensión refractaria al tratamiento previamente propuesto<sup>26</sup>. Los vasodilatadores puros (hidralazina, diazóxido) deben evitarse porque tienden a provocar taquicardia refleja y aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno<sup>5</sup>.

La PA debe ser reducida de forma gradual hasta el control de los síntomas o hasta una diastólica de 100 mmHg. Un descenso excesivo de la PA puede empeorar la isquemia ya que la perfusión coronaria depende de la PA diastólica<sup>3</sup>.

### Crisis hipertensivas inducidas por catecolaminas

Las emergencias hipertensivas causadas por un exceso de catecolaminas son raras y normalmente se relacionan con:

1. Feocromocitoma: la hipertensión puede ser sostenida o paroxística con episodios de cefalea, diaforesis, palpitaciones, ansiedad, náusea, vómitos, palidez y dolor abdominal,
2. interacción de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) con alimentos u otros fármacos: pueden desencadenarse tras la toma de antidepressivos tricíclicos, medicaciones con agen-

tes simpaticomiméticos, antihistamínicos o alimentos con tiramina (quesos, vino, cerveza, chocolate ...),

3. Uso de drogas como la cocaína, anfetaminas, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), fenciclidina y la fenilpropanolamida,
4. Supresión brusca de fármacos como la clonidina y los  $\beta$  bloqueantes, y
5. Disfunción autonómica, como en el síndrome de Guillain-Barré o traumatismos de la médula espinal.

El tratamiento consiste en la administración de un  $\alpha$  bloqueante intravenoso como la fentolamina, con posterior asociación de un  $\beta$  bloqueante sólo si es necesario. El uso exclusivo o inicial de  $\beta$  bloqueantes está contraindicado ya que la inhibición de los  $\beta$  receptores vasodilatadores resultaría en una vasoconstricción  $\alpha$  adrenérgica sin oposición y en un aumento mayor de la PA y frecuencia cardíaca e incluso vasoconstricción coronaria.

Alternativas son el labetalol, nitroprusiato, fenoldopam, nicardipino y verapamil<sup>12</sup>. En cuanto al labetalol, aunque hay estudios que reportan reducciones en la PA en pacientes con intoxicación por cocaína, hay casos en los que puede empeorar la clínica<sup>27,28</sup>. Sí se ha utilizado con éxito en crisis por feocromocitoma<sup>12</sup>.

En las crisis secundarias a la supresión brusca de algún fármaco, lo más eficaz es reintroducir el fármaco (una sola dosis suele ser suficiente para la mejoría) con retirada gradual posterior<sup>10</sup>.

### Eclampsia-preeclampsia

Definimos preeclampsia como la hipertensión detectada por primera vez después de la 20 semanas de gestación con proteinuria de al menos 300 mg en 24 horas. La eclampsia sería la preeclampsia con convulsiones que no se pueden atribuir a otras causas, es decir, se trata de una encefalopatía hipertensiva en el contexto de una preeclampsia<sup>15</sup>.

Según el National HBPEP Working Group<sup>29</sup>, en la preeclampsia el tratamiento medicamentoso antihipertensivo está indicado cuando la PA está peligrosamente alta o aumenta súbitamente, en especial durante el parto. Se pueden evitar los fármacos mientras la PA materna esté sólo ligeramente elevada. Mientras algunos expertos indican tratamiento con niveles diastólicos persistentes de 105 mmHg o superiores. Otros lo evitan hasta que los niveles de PA diastólica alcancen los 110 mmHg. Para mujeres jóvenes cuyas PA diastólicas recientes fueran inferiores a 75 mmHg puede considerarse el tratamiento para valores persistentes de 100 mmHg o superiores<sup>15,29</sup>.

Antes del parto es deseable mantener una PA diastólica mayor de 90 mmHg. Esta presión permite una perfusión útero-placentaria adecuada<sup>12</sup>.

Se utiliza la hidralazina iv o im (el fármaco más clásico), el labetalol y en casos resistentes el nitroprusiato sódico (con precaución ya que si se administra durante más de 4 horas puede existir toxicidad fetal por cianuro). También se ha utilizado el nifedipino<sup>25</sup>.

Hay controversias en la utilización del nifedipino. Se ha descrito su administración oral a un número pequeño de mujeres con hipertensión aguda durante el embarazo. Sin embargo, los estudios sobre el nifedipino son pequeños y se necesitan ensayos aleatorizados más grandes antes de realizar cualquier recomendación sobre su administración en la práctica clínica habitual<sup>15,30</sup>.

En el caso de eclampsia se debe administrar sulfato de magnesio para el control de las convulsiones.

El tratamiento definitivo es eliminar la causa, es decir, concluir la gestación. Si la edad gestacional supera las 34 semanas se puede efectuar inmediatamente. Si es inferior a 34 semanas se intenta prolongar 48 horas a fin de conseguir madurez fetal con corticoides, aunque el manejo debe ser siempre individualizado<sup>18</sup>.

## **Insuficiencia renal**

La insuficiencia renal puede ser causa o consecuencia de una emergencia hipertensiva. Los pacientes en hemodiálisis y especialmente los que reciben tratamiento con eritropoyetina pueden presentar elevaciones severas de la PA. También se observan emergencias hipertensivas en trasplantados renales tratados con ciclosporina y corticosteroides<sup>5</sup>.

Son efectivos en el tratamiento el nitroprusiato sódico (aunque la toxicidad por tiocianato es más probable), el labetalol y los calcioantagonistas. El fenoldopam por sus características especiales puede ser la droga de elección.

Los  $\beta$  bloqueantes reducen el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular y por lo tanto deben ser evitados<sup>26</sup>.

## **Hipertensión maligna-acelerada**

Cuadro clínico consistente en un aumento severo de la PA (la PA diastólica habitualmente es mayor de 120 mmHg) junto con retinopatía grado III-IV de Keith-Wagener (hemorragias y exudados o papiledema). Su base fisiopatológica es la necrosis fibrinoide de las arteriolas que acaba provocando repercusión multiorgánica incluyendo insuficiencia

renal y anemia hemolítica microangiopática. La tasa de supervivencia sin tratamiento es del 10-20% en el primer año<sup>15</sup>. Puede ser debida a hipertensión arterial esencial no tratada o a cualquier forma de hipertensión secundaria.

Ha sido incluida clásicamente dentro de las emergencias hipertensivas, sin embargo, este cuadro se diagnostica con frecuencia en situación paucisintomática, habitualmente por alteraciones visuales, sin que se objetiven datos de riesgo vital en otros órganos diana. Cuando la hipertensión acelerada-maligna se presente de esta forma se considerará una urgencia hipertensiva aunque el manejo será inicialmente hospitalario<sup>1</sup>. En caso necesario y dependiendo de la situación clínica se puede utilizar cualquier antihipertensivo intravenoso.

A pesar de que la causa más frecuente es la hipertensión esencial, conviene descartar una causa secundaria en un plazo de tiempo breve.

## **FÁRMACOS ORALES PARA LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS**

### **Nifedipino**

Calcioantagonista vasodilatador arterial directo que reduce las resistencias vasculares periféricas. Un descenso significativo de la PA se observa a los 5-10 minutos tras su administración, con pico de acción entre los 30-60 minutos y una duración de acción de 3-6 horas<sup>12</sup>. Puede provocar una reducción brusca de la PA y precipitar isquemia cerebral, renal y miocárdica con graves consecuencias<sup>7,8,31</sup>.

Su utilización como fármaco vía sublingual ha sido muy extendida hasta que el Sixth Report of the Joint National Committee lo consideró inaceptable dada la imposibilidad de controlar la velocidad y el grado de disminución de la PA<sup>2</sup>.

### **Captopril**

Inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) que se absorbe rápidamente, con inicio de acción a los 15 minutos, efecto pico a los 60 minutos y duración de acción de 4 a 6 horas. Se utilizan dosis de 6,25-25 mg vía oral. Es el IECA de acción más rápida en el momento actual. También puede administrarse de forma sublingual en pacientes que no puedan deglutir<sup>13</sup>.

La respuesta hipotensora no es excesiva salvo que exista depleción de volumen o tenga altos niveles de renina. No debe administrarse en pacientes con estenosis bilateral de arteria renal o unilateral si son monorrenos<sup>13</sup>.

Para Kaplan puede ser el más seguro de los agentes no parenterales para el tratamiento de las urgencias hipertensivas<sup>15</sup>.

## URGENCIAS HIPERTENSIVAS

Son elevaciones severas de la PA sin evidencia de daño agudo en órganos diana. La mayoría de los pacientes diagnosticados de urgencia hipertensiva no se encuentran en situación de peligro inmediato y se trata simplemente de sujetos con PA muy elevada asintomáticos que podemos llamar hipertensión arterial severa no controlada<sup>15</sup>. Con frecuencia son debidas al abandono u olvido del tratamiento prescrito, por lo que pueden controlarse reanudándolo.

Antes de iniciar terapia farmacológica el paciente debe mantenerse en supino y en ambiente tranquilo durante 30-60 minutos. La normalización de la PA puede alcanzarse en torno al 30% de los pacientes con medidas no farmacológicas. Hay que prestar atención en descartar y tratar causas desencadenantes del aumento de la PA como ansiedad, dolor, retención urinaria, fármacos... (tabla IV).

Si la PA persiste elevada debe iniciarse tratamiento antihipertensivo por vía oral. Tras un período de observación y sin necesidad de llegar a alcanzar una PA dentro de límites normales, el paciente puede ser dado de alta para un seguimiento cercano y ajuste de la medicación. Idealmente estos pacientes deben ser vistos en 1-2 días<sup>5</sup>. Lo más importante es asegurar un seguimiento correcto posterior.

Disponemos de un amplio arsenal terapéutico para su control: IECAS,  $\beta$ bloqueantes, calcioantagonistas, diuréticos...<sup>2</sup>. Para algunos autores el captopril es el fármaco más seguro en estas situaciones<sup>15</sup> (tabla V).

**Tabla IV Drogas que pueden aumentar la PA o interferir con la efectividad de fármacos antihipertensivos**

Anticonceptivos orales.  
Esteroides.  
Antiinflamatorios no esteroideos.  
Descongestionantes nasales.  
Remedios antigripales.  
Anorexígenos.  
Antidepresivos tricíclicos.  
Inhibidores de la monoaminooxidasa.

Sayne PH, Pitts SR. Severely increased blood pressure in the emergency department. Referencia n.º 3.

## CONCLUSIONES

La clave para el manejo de los pacientes con PA severamente elevada es la diferenciación entre emergencia y urgencia hipertensiva, es decir, la existencia de daño agudo en órganos diana. Las verdaderas emergencias hipertensivas requieren una rápida intervención para alcanzar un diagnóstico preciso y un tratamiento efectivo, normalmente parenteral y en una unidad de cuidados intensivos, cuyo objetivo es reducir gradualmente la PA en un 20% en 2-3 horas. La hipertensión arterial asociada con infarto o hemorragia cerebral sólo raramente requiere tratamiento.

La mayoría de los pacientes que se presentan en un servicio de urgencias con una PA severamente elevada son hipertensos crónicos con mal control que no requieren tratamiento de emergencia. Pueden y deben manejarse iniciando tratamiento oral y procurando un seguimiento adecuado posterior. Se debe evitar el error de reducir la presión arterial demasiado rápido o a niveles demasiado bajos, lo que conlleva una importante morbilidad.

**Tabla V Fármacos orales para el tratamiento de las urgencias hipertensivas**

Droga	Dosis	Inicio de acción	Pico de acción	Duración de acción	Efectos adversos
Captopril	6,25-25 mg vo/sl	15 min	60 min	4-6 h	Hipotensión Evitar si depleción de volumen o estenosis bilateral arteria renal
Labetalol	300 mg	30-60 min	20 min-4 h	6-8 h	Bloqueo cardíaco Broncoespasmo Evitar en ICC

vo: vía oral; sl: sublingual; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España. 2002. SEH-LELHA. *Hipertensión* 2002; 19 (S3): 1-74.
2. Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
3. Shayne PH, Pitts SR: Severely Increased Blood Pressure in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 513-529.
4. Izzo JL, Black HR: Hypertension Primer. Third Edition. 2003. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins.
5. Vaughan CJ, Delanty N: Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-417.
6. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E y cols.: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1973; 1: 1507-1510.
7. O'Mallia JJ, Sander GE, Giles TA: Nifedipine-associated myocardial ischemia or infarction in the treatment of hypertensive urgencies. *Ann Intern Med* 1987; 107: 185-186.
8. Schwartz M, Naschitz JE, Yeshurun D y cols.: Oral nifedipine in the treatment of hypertensive urgency: cerebrovascular accident following a single dose. *Arch Intern Med* 1990; 150: 686-687.
9. Calhoun DA: Hypertensive crisis, in Oparil S, Weber MA (eds): Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the Kidney. Philadelphia, Sanders, 2000: pp. 715-718.
10. Elliot WJ: Hypertensive emergencies. *Critical Care Clinics* 2001; 17 (2): 435-451.
11. Peters H, Baldwin M, Clarke M: The utility of laboratory data in the evaluation of the asymptomatic hypertensive patient (abstract). *Ann Emerg Med* 2002; 40: 548.
12. Varon J, Marik PE: The diagnosis and management of hypertensive crisis. *Chest* 2000; 118: 214-227.
13. Hirschl MM: Guidelines for the drug treatment of hypertensive crisis. *Drugs* 1995; 50 (6): 991-1000.
14. Mann T, Cohn PF, Holman LB y cols.: Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease: results in 25 patients and comparison with nitroglycerin. *Circulation* 1978; 57: 732-738.
15. Kaplan NM: Kaplan's Clinical Hypertension. Eight edition. 2002. Lippincott Williams and Wilkins.
16. Brogdon RN, Markhom A: Fenoldopam: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and intravenous clinical potential in the management of hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 1997; 54: 634-650.
17. Wong MCW, Haley EC Jr: Calcium antagonist: stroke therapy coming of age. *Stroke* 1990; 21: 494-501.
18. Figuera M, Arnau JM, Brotons C: Hipertensión arterial en atención primaria. Evidencia y práctica clínica 2002. EUROMEDICE. Ediciones Médicas, S.L.
19. Houston MC: Pathophysiology, clinical aspects, and treatment of hypertensive crises. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 99-148.
20. Delanty N, Vaughan CJ, French JA: Medical causes of seizures. *Lancet* 1998; 352: 383-390.
21. Wallace JA, Levy LL: Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246: 2177-2180.
22. Adams HP, Brott TG, Crowell RM y cols.: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for the healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90: 1588-1601.
23. Grupo de Estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología: Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 1998; 13: 1-2.
24. Castillo I, Chamorro A, Dévalos A, Díez Tejedor y cols.: Atención multidisciplinaria en el ictus cerebral agudo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 101-106.
25. Phillips RA, Greenblatt J, Krakoff LR: Hypertensive emergencies: diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45 (1): 33-48.
26. Calhoun DA, Oparil S: Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 323 (17): 1177-1183.
27. Boehner JA, Molitens DJ, Willerd JE y cols.: Influence of labetalol on cocaine induced coronary vasoconstriction in humans. *Ann J Med* 1993; 94: 608-610.
28. Gay GR, Loper KA: The use of labetalol in the management of cocaine crisis. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 282-283.
29. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: *Ann J Obstet Gynecol* 2000; 183: 51-522.
30. Smith P, Anthony J, Johanson R: Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 299-307.
31. Gorssmann E, Messerli FH, Grodzicki T, Koney P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276: 1328-1331.