

Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control

Joaquín Sellén Crombet



Todas las universidades de Cuba en una:



ministerio de educación superior
Editorial Universitaria



República de Cuba. Comisión Nacional de Grados Científicos



Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias
Médicas

Joaquín Sellén Crombet

Hospital General Calixto García. Facultad de Ciencias Médicas



Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Joaquín Sellén Crombet
Ciudad de La Habana, 2007

610-Sel-H

Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control, -- Ciudad de La Habana : Editorial Universitaria, 2008. -- ISBN 978-959-16-0923-6. -- 72 pág. -- Hospital General Calixto García. Facultad de Ciencias Médicas. -- Tesis (Doctor en Ciencias Médicas).

1. Sellén Crombet, Joaquín
2. Ciencias Médicas

Edición: Luz María Rodríguez Cabral

Corrección: Dr. C. Raúl G. Torricella Morales

Diseño de cubierta: Elisa Torricella Ramirez



Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba, 2008

La **Editorial Universitaria** publica bajo licencia Creative Commons de tipo Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada, se permite su copia y distribución por cualquier medio siempre que mantenga el reconocimiento de sus autores, no haga uso comercial de las obras y no realice ninguna modificación de ellas. La licencia completa puede consultarse en:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ar/legalcode>

Editorial Universitaria

Calle 23 entre F y G, No. 564,

El Vedado, Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.

e-mail: torri@reduniv.edu.cu

Sitio Web: <http://revistas.mes.edu.cu>

TABLA DE CONTENIDO

SÍNTESIS	3
INTRODUCCIÓN	4
IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....	5
DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)	7
DETERMINACIÓN CORRECTA	9
VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL	9
MONITOREO AMBULATORIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	9
CAUSAS DE HTA NO DIPPER.....	10
ETIOLOGÍA. FISIOPATOLOGÍA.....	11
CLASIFICACIÓN. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	13
HTA SECUNDARIA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	15
EPIDEMIOLOGÍA. ESTRATEGIA PARA EL CONTROL	15
PROPÓSITOS DE LA SALUD PÚBLICA EN CUBA PARA EL 2015.....	20
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL	23
TRATAMIENTO. NO FARMACOLÓGICO Y FARMACOLÓGICO:	24
POBLACIÓN HIPERTENSA EN RIESGO.....	27
• Diuréticos	27
• Betabloqueadores	30
• Bloqueadores alfa-adrenérgicos	32
• Bloqueadores de los canales del calcio	33
• Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina	35
• Antagonistas de los receptores de la angiotensina-II	37
CONDICIONES QUE FAVORECEN A ALGUNOS ANTIHIPERTENSIVOS.....	38
CRISIS HIPERTENSIVAS	39
• Fisiopatología	40
• Tratamiento	42
HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EMBARAZO	45
• Indicadores de pre-eclampsia-eclampsia	45
• Efectos de los fármacos antihipertensivos	46
HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA	46
• Regresión con fármacos	47
REPERCUSIÓN CARDIACA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	57
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA. TRATAMIENTO.....	57
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	60

SÍNTESIS DEL CONTENIDO DEL LIBRO

El libro profundiza en los aspectos básicos de la clínica del hipertenso y su premisa es la patogenia, el diagnóstico, el tratamiento y el control de la hipertensión arterial. Se propone dotar de un instrumento de trabajo útil, sencillo y actualizado al personal de salud de los distintos niveles de atención médica para lograr una conducta terapéutica adecuada y racional de la HTA. Consta de 26 capítulos presentados, en forma didáctica, con cuadros y figuras que resumen los conocimientos publicados.

Los aspectos epidemiológicos analizan la prevalencia, la asociación con otras afecciones, las complicaciones, y profundizan en las medidas para garantizar la aplicación de un Programa Nacional con su correspondiente seguimiento, educación y control del paciente hipertenso. Se enfatiza en los criterios diagnósticos actuales, los estudios de laboratorio necesarios, se clasifica la repercusión orgánica, las causas curables y de igual forma se establecen los criterios diagnósticos y terapéuticos de la HTA secundaria.

En la terapéutica se analizan los objetivos, la metodología y el fundamento del tratamiento no farmacológico con un enfoque racional del arsenal de drogas disponibles para seleccionar el mejor medicamento capaz de no sólo bajar la PA sino de actuar sobre el resto de los factores del síndrome de HTA con la finalidad de lograr un control óptimo de los mismos y permitir que estos pacientes desarrollen una vida normal.

Además, se hace un enfoque de las distintas teorías patogénicas de la HTA, de los grupos de fármacos entre sí, su clasificación, indicaciones, farmacodinámica, farmacocinética, precauciones, interacciones, reacciones adversas y situaciones especiales de cada droga, del impacto de las mismas sobre los factores de riesgo coronario, las enfermedades asociadas y droga a elegir en cada situación y su alternativa, la conducta a seguir en el nivel primario y en los centros asistenciales con las crisis hipertensivas y una puesta al día dedicada a la HTA y embarazo, hipertrofia ventricular izquierda, función y disfunción cardíaca y sus tratamientos.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los problemas médicos-sanitarios más importantes de la medicina contemporánea en los países desarrollados y en Cuba; y el control de la misma es la piedra angular sobre la que hay que actuar para disminuir, en forma significativa, la morbi-letalidad por cardiopatía coronaria, enfermedades cerebro-vasculares y renales.

Por lo tanto es inconcebible encontrar un país civilizado que no disponga de programas nacionales para el seguimiento y control de esta afección, que merma las estadísticas vitales en la etapa más productiva del ser humano.

Una investigación reciente del Instituto Nacional de Higiene reveló que la prevalencia de la HTA en la población urbana y rural de Cuba alcanzó el 30% y el 15%, respectivamente, lo cual indica que existe un subregistro a nivel nacional de acuerdo con la tasa de prevalencia en pacientes dispensarizados.

En los últimos veinte años se han obtenido progresos en la detección, tratamiento y control de la HTA y en consecuencia la mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) y enfermedad cerebro-vascular han disminuido en el 50% y en el 57%, respectivamente, ya que la HTA es uno de los factores de riesgo mayores para la CI y el más importante para la enfermedad cerebro-vascular.

Los valores normales de la presión arterial, actualmente, se consideran por debajo de 140-90 mm Hg. y la tendencia es a seguir disminuyendo dichas cifras para evitar las complicaciones cardiovasculares y una mayor mortalidad. Esta reducción de las cifras de presión arterial ha disminuido el número de pacientes controlados por lo que urge trazar nuevas estrategias globales y comunitarias.

El enfrentamiento a uno de los principales problemas de salud del mundo civilizado difiere de una a otra nación y, en los países con recursos limitados, es necesario seleccionar y evaluar las opciones terapéuticas que sean capaces de proporcionar el máximo beneficio sanitario y social con un costo mínimo.

Por otro lado, la morbilidad y la mortalidad en el hipertenso está condicionada por las numerosas conexiones patogénicas comunes entre la HTA y los factores de riesgo coronario como son la dislipidemia, la obesidad o la diabetes lo que explica la alta prevalencia de estas afecciones en el paciente hipertenso que determina un incremento exponencial de su riesgo cardiovascular, que obliga a un enfoque diagnóstico terapéutico multifactorial y al mismo tiempo a una selección de los fármacos sin repercusión negativa sobre estas afecciones. La hipertrofia ventricular

izquierda y el infarto miocárdico son los más importantes factores de riesgo para la insuficiencia cardiaca y esta constituye la etapa final de la cardiopatía hipertensiva.

Importancia del control de la presión arterial

El peso global del incremento de las enfermedades cardio-vasculares y cerebrovasculares lo tiene el control de la hipertensión arterial (HTA) ya que la misma interviene en la patogénesis de ambas afecciones según ha sido comprobado (Cuadro 1.1).

CUADRO 1.1
IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA PA.



La falta de éxito en el tratamiento de la HTA a largo plazo es uno de los grandes problemas del control de esta entidad y uno de los enfoques cardinales que debe seleccionarse es el referente a la formación médica y la educación de los pacientes ya que los médicos creen que la HTA leve no es realmente importante y que el riesgo de enfermedad es pequeño (ver Cuadro 1.2).

CUADRO 1.2
FALTA DE ÉXITO EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA A LARGO PLAZO.

- **FORMACIÓN MÉDICA**
- **EDUCACIÓN DE LOS PACIENTES**

HTA LEVE Y RIESGO DE ENFERMEDAD:

- **MRFIT: 60% - 70% de la muerte por HTA ligera**
- **El 70% de la HTA es ligera y más del 50% abandonó o incumplió tratamiento a los 6 meses.**
- **El tratamiento no farmacológico es la piedra angular para evitar la progresión de la HTA**

El control exitoso de la HTA no se ha obtenido en los pacientes a pesar de las múltiples y variadas opciones terapéuticas con que se dispone actualmente.

Un estudio reciente sobre el control de la HTA y el riesgo de recurrencia del stroke demostró que el descenso significativo de la PA era el mejor predictor situado por encima de los factores de riesgo (FR) como la fibrilación auricular (FA), la Diabetes Mellitus (DM), el infarto miocárdico y el ataque transitorio de isquemia (ATI).

Próximamente se esperan las recomendaciones del JNC-8 en las que habrá cambios con respecto a la HTA; así como el uso de los betabloqueadores que pasan a segunda o tercera opción terapéutica. También se enfatizará sobre las combinaciones con fármacos activos frente al sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), se confirmarán los valores de los nuevos inhibidores de la renina y se tendrá más en cuenta la edad de los pacientes. Se discutirá sobre el término prehipertensión y el capítulo del tratamiento farmacológico y sus efectos en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Según muestra el Cuadro 1.9 la HTA es una enfermedad de escaso control en la mayoría de los países y existen diferencias en las cifras para diagnosticar al hipertenso.

**CUADRO 1.9
CONTROL DE LA HTA EN EL MUNDO.**

< 140-90 mm Hg		< 160-95 mm Hg	
País	%	País	%
Cuba	32*	Israel	32
Francia	33	Finlandia	23,5
Estados Unidos	29,5	Alemania	22,5
Bélgica	25	España	20
Canadá	16	Australia	19
Italia	9	Escocia	15,5
Inglaterra	6		
*encuesta nacional de factores de riesgo 2002			

Sin lugar a dudas podemos concluir, según muestra el Cuadro 1.14, que la HTA es el primer problema que afecta la salud en el mundo.

**CUADRO 1.14
PRIMER PROBLEMA QUE AFECTA LA SALUD EN EL MUNDO.**

- Prevalencia 30%.
- 30% desconocen su HTA.
- 50% HTA conocidos reciben tratamiento y el 50% de ellos, no controlados.
- Riesgo acumulado para normotensos ≥ 55 años $\rightarrow 90\% \rightarrow$ HTA.
- Contribuye a 12,7% de la mortalidad total.
- 4,4% incapacidad a nivel mundial (OMS).
- $\uparrow$ Prevalencia: - Envejecimiento de la población
- Hábitos de vida no saludables
- Existe una relación continua entre nivel de PA y eventos cardiovasculares.

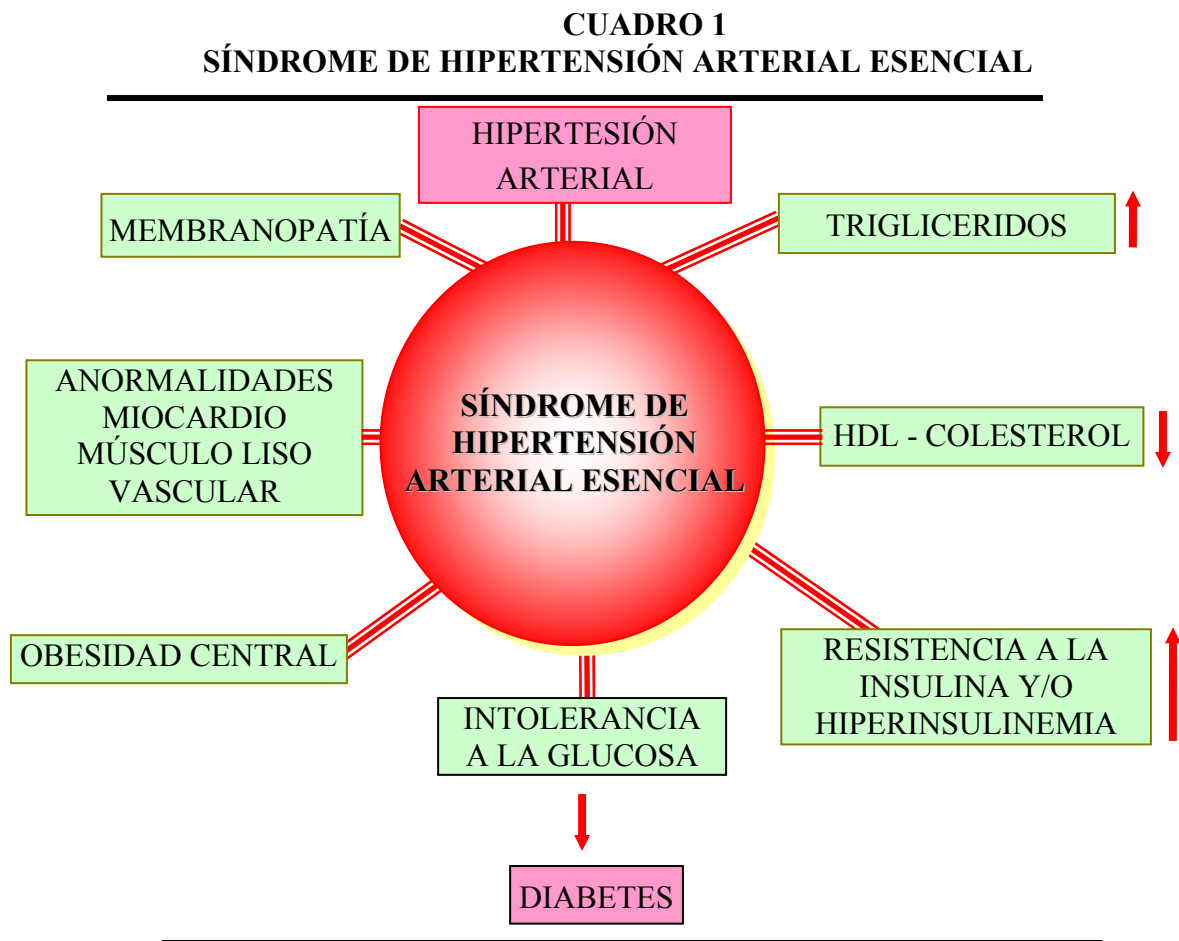
Y de acuerdo con el desarrollo alcanzado por la ciencia médica se puede afirmar que:

1. Actualmente es absolutamente seguro que el tratamiento de la HTA es beneficioso para disminuir la morbimortalidad en las enfermedades cardiovasculares, cerebrales y renales.
2. Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos, en gran escala, nos han dotado de una comprensión más precisa de los mecanismos que generan la HTA y de cuales son los métodos más eficaces para una adecuada terapéutica y control de la misma.

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome multifactorial de origen genético muy fácil de diagnosticar y de difícil control en el mundo.



Los problemas diagnósticos y terapéuticos están íntimamente relacionados con su control ya que el incremento de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares – que son las grandes

causas de muerte en el mundo civilizado - dependen del mismo y la HTA a su vez interviene en la patogénesis de ambas afecciones y de la insuficiencia renal.

Por lo tanto no caben dudas que la HTA es uno de los problemas de salud más importantes de la medicina contemporánea y el control de la misma es la piedra angular sobre la que hay que actuar para disminuir la morbilidad y la mortalidad.

A pesar de los progresos obtenidos en la detención y el tratamiento de la HTA, su prevalencia continúa elevada en la población urbana y rural la cual alcanzó el 33,3% y el 15%, respectivamente en la última encuesta nacional.

Definiciones:

- **Hipertensión arterial:** es un nivel mantenido de la presión arterial (PA) sistodiastólica igual o superior a 140/90 mmHg, respectivamente, tomada en condiciones apropiadas en por lo menos tres lecturas de preferencia en tres días diferentes o cuando la PA inicial sea muy elevada y/o cuando el paciente presente cifras normales bajo tratamiento antihipertensivo.
- **HTA por monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA):** cuando el 50% o más de las tomas de PA durante el día son $> 135 - 85$, durante la noche mayor de $120 - 75$ y en las 24 horas $> 130-80$ mmHg.
- **Carga de PA:** es el porcentaje de tomas o registros por encima de cierto nivel. Se ha observado que el 10% de los normotensos tienen cifras mayores de $140 - 90$ mmHg durante el día y que el 35% - 40% de los hipertensos, cifras menores de la misma.
- **HTA de bata blanca:** se denominó a las personas con PA normales en el domicilio y elevadas en consulta. Pickering la halló en un 20%.
- **Pseudo HTA:** medición incorrecta de la PA que da lugar a un diagnóstico erróneo. Ejemplo manguito pequeño para circunferencia braquial mayor y en ancianos con rigidez arterial.
- **HTA acelerada o maligna:** es la forma más grave de HTA. Se asocia a necrosis arteriolar en el riñón y otros órganos. Los pacientes presentan retinopatía grado III y IV.
- **HTA refractaria o resistente:** es aquella que no se logra reducir a menos de $160-100$ mmHg con un régimen adecuado de tres drogas en dosis máxima siendo una de ellas un diurético.
- **HTA sistólica aislada (HTASA):** es la PA sistólica mayor o igual 140 mmHg y una diastólica menor de 90 mmHg. Alcanza su mayor frecuencia después de los 65 años.
- **HTA dipper y non-dipper:** O'Brien y colaboradores describieron en un grupo de hipertensos un patrón de la PA que no desciende durante el reposo nocturno y lo llamaron non-dipper a diferencia del dipper en que hay el mayor descenso de la PA durante la fase del sueño.
- **HTA enmascarada:**
 - PA $< 140-90$ mmHg en consulta
 - PA $> 135-85$ mmHg fuera de consulta

Ocurre en el 10% de la población general. Puede sospecharse en individuos con elevaciones ocasionales de la PA pero normales en consulta. Este término puede aplicarse a pacientes fumadores y a los incluidos en la prehipertensión. Sus implicaciones son enormes pero una estrategia óptima para detectar esta condición aún no está clara.

- **Prehipertensión:** la prehipertensión ha sido definida como una condición transitoria en la cual la PA sistólica y diastólica alcanzan los límites de 120 a 139 mmHg y 80-89 mmHg, respectivamente.
- **Paciente controlado:** PA < 140/90 mmHg durante un año en por lo menos cuatro tomas o adecuadas para su correspondiente grupo de riesgo.

DETERMINACIÓN CORRECTA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

- Una medición exacta de la PA es el primer y más importante paso en el diagnóstico y tratamiento de la HTA.
- Se prefiere los esfigmomanómetros de mercurio aunque resultan útiles los aneroides, electrónicos y digitales, los cuales serán supervisados y calibrados periódicamente.

Recomendaciones:

- Repetir la medición pasado 30 seg. de haber desinflado el manguito o hasta que tenga menos de 5 mmHg de mercurio de diferencia en el mismo brazo.

Variabilidad de la presión arterial: en las personas normales la PA varía por múltiples factores y esta constituye una magnitud compleja que van desde los estímulos externos que repercuten en el organismo, el estrés físico y mental, los componentes del entorno hasta los cíclicos endógenos que son oscilaciones periódicas de la PA mediadas por quimiorreceptores. Se ha comprobado que puede descender más de 20 mmHg con respecto a valores basales durante el reposo e incrementarse por diferentes estímulos como leer (7 mmHg), estrés mental (14 mmHg), ejercicios (40 mmHg), hablar (17 mmHg), fumar 30 minutos antes (10 mmHg), café 2 horas antes (10 mmHg) y el dolor 27 mmHg.

Las mediciones de la PA difieren significativamente intra e inter observadores y también en el propio sujeto. Ejemplo típico es la toma casual y única de la PA obtenida por un facultativo o personal de salud en la consulta. Esta no es necesariamente representativa de las cifras individuales de las 24 horas, ya que los valores de PA en la consulta o en presencia del médico, resultan imprevisibles para cada paciente en particular.

Una única medición de la PA puede sobrediagnosticar un 20 % a 30 % la HTA mientras que dejaría sin diagnóstico a la tercera parte.

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA): en el pasado los trabajos científicos sobre HTA y PA fueron realizados en consulta externa. Desde hace varias décadas hubo preocupación por las cifras de PA normal y ya en 1990 Staessen y colaboradores reunieron 17 estudios en un metanálisis y encontraron que el 95 % de las personas tenían PA ambulatoria menor de 140-90 mmHg por lo cual se propone cifras menores de normalidad para la PA.

La PA de 24 horas se caracteriza por un patrón o ritmo circadiano y este muestra una típica caída progresiva de la PA sistólica y diastólica al comenzar la noche hasta alcanzar el nadir durante el sueño seguida de una fase de meseta con pico máximo en la mañana, coincidiendo con el despertar.

Indicaciones de MAPA:

1. Sospecha de HTA de bata blanca.
2. HTA resistente a drogas.
3. Sospecha de feocromocitoma.
4. Sospecha de disfunción autonómica.
5. Hipotensión sintomática.
6. Evaluación de tratamiento.

Causas de HTA no dipper según órgano, o sistema afectado:

SISTEMA U ÓRGANO	CONDICIÓN PATOLÓGICA
• Endocrinopatías:	• Diabetes. • Feocromocitoma. • Síndrome de Cushing. • Glucocorticoides exógenos. • Mineralocorticismos. • Enfermedad de Addison. • Hipertiroidismo. • Pseudohipoparatiroidismo.
• Alteraciones del sistema nervioso:	• Insuficiencia autonómica. • Atrofia cerebral. • Enfermedad cerebro vascular. • HTA neurogénica. • Insomnio familiar fatal.
• Sistema respiratorio:	• Síndrome de apnea del sueño.
• Riñón:	• HTA renovascular. • Insuficiencia renal crónica.
• Hipertensión esencial:	• HTA sal sensible. • HTA con hipertrofia ventricular izquierda.
• Corazón:	• Insuficiencia cardiaca congestiva.
• Fármacos:	• Eritropoyetina. • Inmunosupresión en trasplante.

La Sociedad Americana de HTA sólo recomienda el MAPA en pacientes con registros elevados en consulta sin daño en órgano diana y controles ambulatorios normales. Indicamos MAPA cuando existen dudas en la evaluación diagnóstica y/o terapéutica del paciente hipertenso.

Criterio de normalidad: < 135-85 mmHg durante 24 h y < 120-75 mmHg en la noche.

CUADRO 3. ETIOLOGÍA.

Esencial	95 %
Enfermedad renal crónica	3 - 4 %
Enfermedad renovascular*	0.5 - 1 %
Coartación aórtica*	0.1 %
Aldosteronismo primario*	0.1 %
Síndrome de Cushing*	0.2 %
Feocromocitoma*	0.2 %
Anticonceptivos orales*	0.5 %

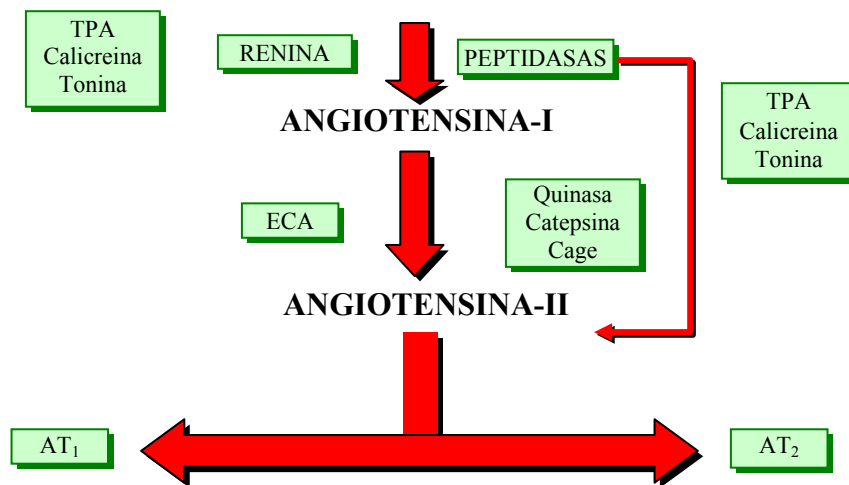
* HTA Curables

El 95% de los pacientes con HTA no tenía causas conocidas y se les clasifica como esenciales o primarios. Debido a que menos del 5% tienen una causa particularmente curable se deben realizar un mínimo de investigaciones para detectar al hipertenso. La única justificación para realizar estudios de laboratorio adicionales es la existencia de signos y síntomas típicos de causas secundarias o curables que serian estudios específicos para confirmar el diagnóstico.

FISIOPATOLOGÍA.

Actualmente se desarrollan investigaciones en cuatro teorías que explican la patogénesis de la HTA: genética, neurogénica, humoral y autorregulación.

CUADRO 4 VÍAS DE SÍNTESIS DE LA A-II INDEPENDIENTES DE LA ECA. ANGIOTENSINÓGENO



En la **teoría genética** (ver Cuadro 4) el principio básico es una alteración del ADN lo cual implica que distintas moléculas se alteran y por tanto su función se modifica. Hay varios genes candidatos: gen de renina, genes que codifican la kinina, la kaliceína y las prostaglandinas renales, genes que codifican factores que regulan la homeostasis del calcio y el sodio, la bomba de sodio-potasio, proteína C y el fosfoinositol.

La A-II es una sustancia que regula la PA y la homeostasis hidrosalina y está directamente relacionada con la génesis de la HTA, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la insuficiencia renal. La A-II actúa principalmente sobre los receptores AT_1 y AT_2 que están situados en los órganos diana y en la pared vascular. Estos receptores tienen efectos contrapuestos (Ver Cuadro 4.4). En la HTA y en la ICC predominan las consecuencias de la estimulación de los receptores AT_1 .

En la síntesis de la A-II se reconoce una vía clásica que es a través de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), mientras que hay otras vías de síntesis independiente de la ECA y estas son capaces de convertir el angiotensinógeno en A-II directamente o en A-I y luego en A-II (Ver Cuadro 4).

CUADRO 4.4
ANGIOTENSINA – II:
TIPOS DE RECEPTORES Y ACCIONES.



La A-II tisular se comporta como un mediador hormonal ya que ejerce acciones endocrinas al liberarse en el torrente sanguíneo y producir efectos sobre el organismo; paracrina al actuar sobre células vecinas; autocrina al hacerlo sobre receptores de la pared de la propia célula y acción intracrina cuando actúa sobre los componentes intracelulares que origina la A-II (ver Cuadro 6).

La Quimasa produce el 90% de la A-II en el corazón humano por lo que el bloqueo de los IECA no es completo.

La A-II produce en el corazón:

1. Activación de la cascada de la caspasa: muerte celular programada o apoptosis.
2. Induce necrosis.

3. Fibrosis.
4. Hipertrofia miocárdica.
5. Propicia la acumulación de colágeno intersticial en el corazón.
6. Intervienen en la lesión por isquemia-reperusión.
7. En la etapa pos IMA provoca el remodelado ventricular del músculo no infartado que se hipertrofia o fibrosa debido a la vasoconstricción, proliferación y crecimiento celular que provoca la A-II.
8. En ratas los receptores AT_1 y AT_2 están presentes en igual proporción.
9. En el corazón humano, los AT_2 duplican a los AT_1 , pero en la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) terminal, los receptores de la A-II disminuyen en más del 50% a expensas de los AT_1 y están alterados en diversas miocardiopatías, y según se ha demostrado no se localizan en los miocitos sino en los fibroblastos.
10. Regula la hemodinámica intrarrenal, la filtración glomerular y la reabsorción tubular de solutos y agua.
11. Libera aldosterona en la corteza suprarrenal e incrementa la reabsorción de sodio en la nefrona distal, aumentando la resistencia periférica total y la vasoconstricción, lo que contribuye a la patogenia de la nefropatía diabética y a perpetuar la HTA.

CUADRO 6 REPERCUSIÓN ORGÁNICA DE LA HTA Y LA A-II ANGIOTENSINA - II

↓
AT₁

RIÑÓN	CORAZÓN	ARTERIAS	CEREBRO
• Hipertensión glomerular	• HVI	• Remodelado	• Aceleración aterosclerótica
• Glomerulosclerosis	• Arritmias	• Aterosclerosis	• Isquemia
			• Hemorragias

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En la búsqueda de un lenguaje común la clasificación del JNC-7 ha devenido en un instrumento sencillo y operativo para una afección que abarca el 30% de la población mundial, es fácil de entender y aplicar por cualquier médico independiente de su especialidad o dedicación y evita la

complicada “jerga científica” de algunas especialidades. Esta clasificación se basó en los estudios realizados en Framingham por Vasan y colaboradores que demostraron la progresión a la HTA de pacientes considerados normales y ha sido confirmado en otros estudios en que los prehipertensos tienen cifras mayores de glicemia, colesterol, triglicéridos, LDL, índice de masa corporal y menor niveles de HDL-colesterol que los normotensos por lo que se plantea no solamente la modificación del estilo de vida, sino determinar el papel de la farmacoterapia antihipertensiva.

CUADRO 7
CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA ADULTOS
DE 18 AÑOS O MÁS.

CATEGORÍA	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
NORMAL	< 120	< 80
PREHIPERTENSIÓN	120 - 139	80 - 89
HIPERTENSIÓN	-	-
ESTADIO 1	140 - 159	90 - 99
ESTADIO 2	≥ 160	≥ 100

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

La morbilidad y la mortalidad en el hipertenso están condicionadas por numerosas conexiones patogénicas comunes entre la HTA y los factores de riesgo coronario, como son la dislipidemia, la obesidad o la diabetes. La hipertrofia ventricular izquierda y el infarto miocárdico son los más importante factores de riesgo para la insuficiencia cardiaca y esta constituye la etapa final de la cardiopatía hipertensiva.

Un metanálisis reciente con un millón de pacientes mostró una relación continua y fuerte entre PAS-PAD y la incidencia de accidente cerebrovascular, infarto miocárdico, ICC, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, alteraciones cognitivas y mortalidad por todas las causas.

La asociación entre el nivel de PA y eventos cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo.

Se observó que se duplicaban estos eventos en personas de 40 a 70 años por cada incremento de la PAS y PAD en 20 y 10 mmHg, respectivamente. También la PAM predijo la mortalidad mejor que la PAS, PAD aisladas y la presión del pulso.

Por otro lado un estudio de Framingham sugiere que el riesgo acumulado para desarrollar HTA en el futuro es del 90 % para los normotensos a partir de los 55 años.

La mayoría de las investigaciones hallaron una prevalencia de 30 % de HTA, de ellos: el 30 % desconocen que son hipertensos, el 50 % reciben tratamiento y el 50 % de ese grupo no están controlados.

La HTA contribuye al 12,7 % de la mortalidad total y al 4,4 de la incapacidad en el mundo y aumenta su prevalencia en personas con hábitos de vida no saludables.

En un estudio reciente se halló que la prehipertensión fue más frecuente en diabéticos, y esta se asoció a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular por lo que se recomienda intervenciones más agresivas para el control de la presión arterial.

HTA SECUNDARIAS

CUADRO 9
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO.

DIAGNÓSTICO	PRUEBA	TRATAMIENTO
Coartación de la aorta	Tomografía axial computarizada (TAC) Angiografía de aorta	Quirúrgico. Angioplastia si lesión recurrente Tto médico con IECA, betabloqueadores para la HTA residual.
Feocromocitoma	Metanefrina ó ácido vanililmandélico en orina de 24 horas	Quirúrgico.
Síndrome de Cushing	Cortisol plasmático después de la prueba de supresión de dexametasona 0.5 mg c / 6 h. x 2 d.	Tratar la causa: 1. si tumor resecable: cirugía y/o quimioterapia. - No resecable: quimioterapia y antihipertensivos. 2. hiperplasia suprarrenal bilateral: hay controversia en cirugía y/o radioterapia + antihipertensivos. 3. Fármacos: IECA ó betabloqueador asociado o no a diurético ahorrador de potasio.
Aldosteronismo primario	Actividad de renina plasmática (ARP) estimulada. Aumento de la tasa de excreción urinaria o sérica de aldosterona en 24h.	1. adenoma solitario: - cirugía del tumor. - Espironolactona si es necesario. 2. adenoma bilateral: - espironolactona o triamtereno. Amilorida con diurético tiazidicos u otros fármacos antihipertensivos.
HTA renovascular	ARP suprimida o estimulada Angioresonancia magnética Angio-TAC	- Control de la HTA y angioplastia. - Control de la HTA y cirugía. Control de la HTA con fármacos

EPIDEMIOLOGÍA

ESTRATEGIA PARA EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Prevalencia: Por lo menos el 30% de la población adulta padece de HTA.

CUADRO 3.1



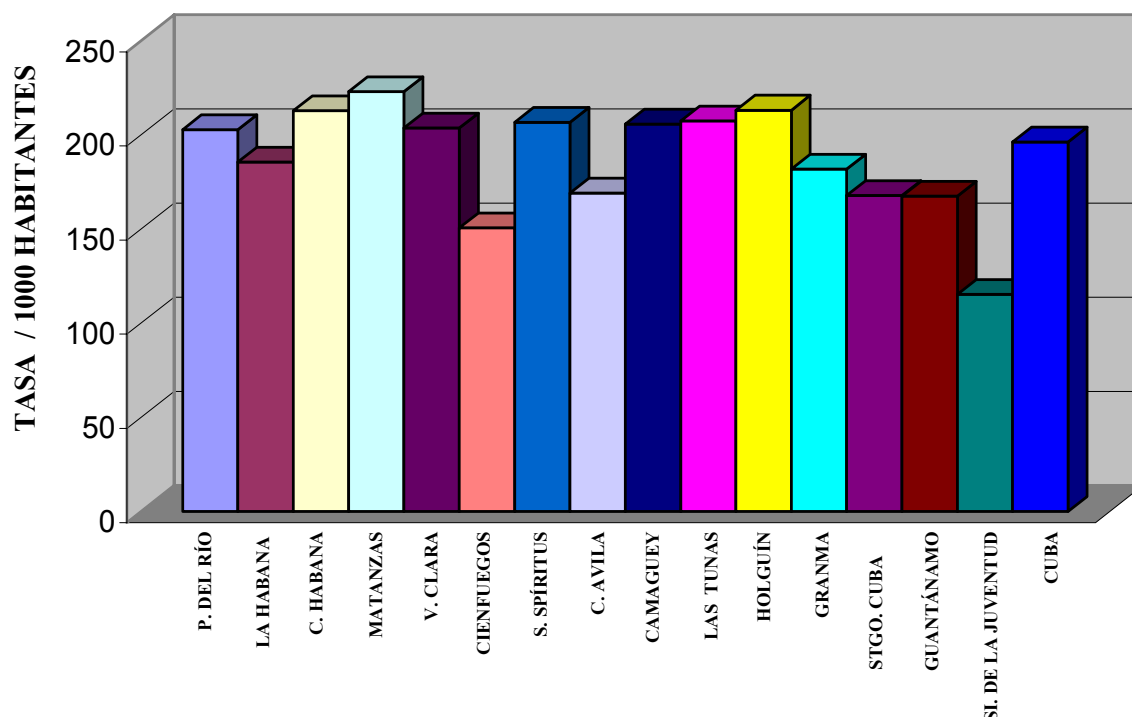
En muchos países la HTA se ha convertido en la razón más frecuente de consulta médica, y ha sido la indicación principal del uso de fármacos.

La detección de la HTA puede ser realizada por cualquier persona adecuadamente entrenada en la toma de la PA, y se ha demostrado que si los médicos midieran la PA de manera sistemática a todos los pacientes que acuden a la consulta pudieran detectar a más del 85% de los hipertensos de la población en corto plazo.

Un sistema de despistaje eficaz debe cumplir los siguientes requisitos:

- Identificación de la población diana.
- Educación de los pacientes.

CUADRO 3.2
DISPENSARIZACIÓN POR PROVINCIAS, 2006



La HTA ocasiona:

1. Elevada morbilidad y mortalidad cerebrovascular y cardiovascular.
2. Un mayor volumen de visitas médicas.
3. Un mayor consumo de fármacos y de recursos materiales.

En un país con recursos limitados es necesario seleccionar y evaluar las opciones terapéuticas que sean capaces de proporcionar el máximo beneficio sanitario y social con un costo mínimo.

La evaluación de la eficiencia de las intervenciones dirigidas a prevenir o tratar la HTA debe considerar desde estrategias poblacionales hasta la propia decisión médica individual frente a un paciente hipertenso.

**Para disminuir la incidencia de HTA entre la población general
o grupos de población seleccionadas:**

1. Medidas de prevención primaria: (dirigidas a evitar la enfermedad).
 - ♦ A nivel poblacional actúan sobre los factores para los que existen evidencias claras de su asociación con la aparición de la HTA. (Obesidad, ingesta de sal, grasas, alcoholismo, estrés, sedentarismo, etc).
2. Medidas de prevención secundarias: (cuando la afección se inicia).
3. Medidas de prevención terciaria: (orientadas a evitar el desarrollo de complicaciones).

Para disminuir la prevalencia de HTA no controlada.

Objetivo básico: control de la HTA.

Objetivo final: reducción de la morbilidad cardiovascular y cerebro-vascular.

Es necesario aumentar el número de pacientes controlados:

- a- Actuando en la detección de más hipertensos.
- b- Incrementando el porcentaje de tratados sobre los detectados.
- c- Aumentando el porcentaje de controlados entre los tratados.

Detección precoz. Puede ser:

- ♦ Oportunista (atención primaria).
- ♦ General (poblacional).
- ♦ Selectiva (centro de trabajo, tercera edad, grupos raciales, etc).

Medidas para garantizar la aplicación del programa de prevención y control de la HTA.

Objetivos generales

Dotar de un instrumento de trabajo útil y actualizado al personal médico para lograr un manejo terapéutico uniforme de la HTA en los distintos niveles de atención.

Objetivos específicos

Velar por la aplicación de un Programa para de esta forma contribuir a:

- Disminuir la morbilidad por HTA.
- Colaborar y participar en la reducción de morbilidad en el territorio donde se ubica la institución de salud.

Directrices para alcanzar los objetivos propuestos

La estrategia se fundamenta en el cumplimiento del Programa en los niveles de ejecución siguientes:

1. Atención primaria de salud.
2. Cuerpo de guardia.
3. Ingresados.

Medidas para garantizar la aplicación del programa (ver Cuadro 3.4)

1. En el nivel primario (según condiciones y extensión del municipio)
 - Nombrar responsables o activistas municipales del Programa, vinculados a las comisiones municipales de enfermedades crónicas no transmisibles.
 - Nombrar su homólogo a nivel de policlínico.
 - Realizar, apoyándose en los especialistas de medicina interna y medicina general integral de cada área, un chequeo mensual (como se explica en la estrategia).

- Garantizar con este control que se aplique, adecuadamente, el programa en cada consultorio.
- Garantizar el funcionamiento de las consultas de seguimiento y control de la HTA.

2. En el nivel secundario

- Cada centro de atención secundaria debe tener un responsable del trabajo realizado en lo que respecta a la HTA: Grupo Multidisciplinario de la HTA.
- Este médico garantizará, con un chequeo periódico, la aplicación de las medidas orientadas para cumplir en el nivel secundario.

3- En el nivel provincial

- Realizar supervisiones semestrales por territorio a los niveles de atención primario y secundario, utilizando para ello a los especialistas de medicina interna, cardiología, medicina general integral u otros, que se designen a los efectos de garantizar el cumplimiento del programa.
- Creación de la consulta de referencia provincial.

CUADRO 3.4 ORGANIGRAMA PARA APLICAR EL PROGRAMA NACIONAL



Educación y control de la HTA

Las directrices del Programa Nacional de Prevención y Control de la HTA del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) establece los siguientes objetivos y metas para todo el país (policlínicas, hospitales, hogares maternos y de ancianos, y otras instituciones de salud en municipios y provincias):

- Cobertura del Programa en instituciones: meta: 100%.
- Cobertura con esfigmomanómetros en APS: meta 100%.
- Cobertura de consulta de referencia de HTA: meta 100%.
- Capacitación: meta 100%.

Para ello es necesario comenzar la capacitación desde la educación de pregrado en relación al tema de HTA y su programa de control.

- En áreas de salud:

Cumplimiento de consultas y visitas al hogar a hipertensos.

Número de hipertensos consultados y visitados en cada período en áreas de salud / total de visitas y consultas a efectuar a hipertensos en el período.

Meta 95%.

- Población de 15 y más años supuestamente sin hipertensión, pesquisada en el período.

Toma de PA a la población de 15 años y más sin hipertensión conocida / total de población de 15 años y más sin hipertensión conocida.

Meta 100% anual.

Los propósitos de la Salud Pública en Cuba para el 2015 en el campo de la HTA están situados a gran altura y se necesitará de un extraordinario esfuerzo de toda la sociedad para alcanzar las metas, ya que se esperan los resultados siguientes como indicadores de impacto:

PROPÓSITOS DE LA SALUD PÚBLICA EN CUBA PARA EL 2015.

1. Incrementar el % de pacientes hipertensos diagnosticados:
- Línea de base 23.8% / 2010 = 30% / 2015 = 35%.
2. Mejorar el % de pacientes conocidos-controlados:
- Línea de base 51.8% / 2010 = 60% - 2015 = 75%.
3. Disminuir la media de la presión arterial de la población general:
- Línea de base 123.2 mmHg sistólica.
78.6 mmHg diastólica.
2010 < 4 mmHg para ambas.
2015 < 6 mmHg para ambas.

PREVALENCIA NACIONAL DE HTA 190 x 1000

Estrategias de trabajo

1. Para lograr el control de los pacientes con HTA.

- ♦ Verificar el trabajo de los médicos y enfermeras de la familia, en el seguimiento y control de los pacientes con HTA.

- 1. MEDIR LA PA CADA VEZ QUE UN CIUDADANO ACUDA A CONSULTA DE CUALQUIER ESPECIALIDAD.**
- 2. MEDIR LA PA A TODA LA POBLACION UNA VEZ AL AÑO.**
- 3. AUMENTAR EL PORCENTAJE DE TRATADOS SOBRE LOS DETECTADOS.**
- 4. AUMENTAR EL PORCENTAJE DE CONTROLADOS ENTRE LOS TRATADOS.**

Responsable: J' GBT.

Ejecuta: clínico del GBT.

Tiempo: permanente.

Evaluación: mensual.

- ♦ Control técnico-administrativo de la ejecución del programa, con tomas de medidas técnicas-administrativas, en los lugares en que se detectan fallas en su aplicación.

Responsable: dirección municipal, del área de salud y docencia.

Ejecuta: clínico y GBT.

Tiempo: permanente.

- ♦ Negociar la implantación de una vía estadística para lograr la recolección de los datos primarios sobre los pacientes:

- Nuevos - Prevalencia - Tratados - Controlados

Responsable: estadística provincial.

Ejecuta: estadística municipal, de áreas de salud y médicos de familia.

Tiempo: permanente con ejecución:

mensual a nivel municipal.

semestral a nivel provincial.

2. Para lograr la capacitación al 100 %

- ♦ Continuar el reciclaje de los médicos y enfermeras de la familia, así como de los médicos generales en APS. Organizar actividades científicas anuales sobre el tema aprovechando sus especialistas o los de niveles superiores de atención, utilizando los cursos académicos de los residentes y la educación continuada en caso de los especialistas. Dotar del Programa Nacional a cada médico de APS y/o materiales actualizados para lograr un tratamiento uniforme.

Responsable: J' GBT y Docencia.

Ejecuta: especialistas de medicina interna, cardiólogos, MGI, Nefrología, etc.

Tiempo: permanente con periodicidad:

Reciclaje semestral.

Actividades científicas anuales por niveles de atención (área de salud, municipal y provincial).

3. Para aumentar la incidencia y prevalencia de HTA.

- ♦ Retomar los horarios deslizantes **de 1.00 a 4.00 PM para las consultas y de 4.00 a 8.00 PM para los turnos** con el fin de aumentar la pesquisa de HTA en la población trabajadora.
- ♦ Medir la PA cada vez que un paciente acuda a consulta de cualquier especialidad. Notificarle la cifra tomada y actuar en consecuencia.
- ♦ Medir la PA a toda la población por lo menos una vez al año.

Responsable: dirección de área de salud.

Ejecuta: médicos y enfermeras de la familia y GBT.

Tiempo: permanente.

Todas estas acciones deben producir un impacto en el comportamiento de la morbilidad y de la mortalidad por HTA y, comparativamente, una disminución significativa de:

- Crisis hipertensivas.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia renal crónica.

CAMPAÑA DE CONTROL COMUNITARIO

Cuando se establecen las estrategias para lograr el control de la HTA, se capacita al personal de salud y se toman las medidas para incrementar la incidencia y la prevalencia de esta afección, se supervisa el trabajo del equipo de salud, se mide la PA cada vez que un ciudadano acude a consulta de cualquier especialidad y a toda la población una vez al año se podrá aumentar el porcentaje de detectados y el de controlados entre los tratados. Si esto se logra se cumple con los requisitos de una campaña de control comunitario ya que no hay mejor campaña que el trabajo diario y permanente en la detección, seguimiento, tratamiento y control de la HTA.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

INTRODUCCIÓN

Existe una larga evidencia de estudios epidemiológicos que han demostrado la eficacia de los diuréticos tiazidas para el control de la HTA. Junto a los betabloqueadores eran los únicos que habían obtenido reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. Casi siempre se emplearon en dosis excesiva desde su advenimiento en 1958 y la tasa de beneficio y riesgo en la HTA ligera-moderada lo situaron en duda. Son particularmente útiles cuando se indican a dosis bajas o en combinación con otro antihipertensivo. En un metanálisis reciente que reunió a 192.478 pacientes en que se dieron como droga de primera línea a los seis principales fármacos para la HTA contra placebo o control, los diuréticos tiazidas a baja dosis fueron superiores al placebo y al resto de los antihipertensivos para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Por tanto son el tratamiento de primera línea más efectivo para prevenir la morbilidad y la mortalidad.

CUADRO 1

**METANÁLISIS COMPARANDO TRATAMIENTO CON CADA TIPO
DE DROGA VERSUS NO TRATAMIENTO O PLACEBO,
PARA CADA RESULTADO**

Droga	Enf. coronaria	IC (fatal y no fatal)	ACV (fatal y no fatal)	Eventos cardiovasc. mayores	Mortalid. Cardio-vascular	Mortalidad Total
Diuréticos	21% *	49% *	29% *	24% *	19% *	10% *
Bajas dosis	(8 a 31)	(38 a 58)	(19 a 37)	(17 a 31)	(8 a 27)	(4 a 16)
Betabloq.	9%	39% *	21% *	15% *	13% *	9% *
IECA	21% *	42% *	17% *	16% *	13% *	10% *
Bloq. Calcio	11%	31% *	30% *	19% *	15% *	13% *
Bloq. AT2	5%	42% *	41% *	24% *	24% *	17% *
α -Bloq.	20%	0%	17% *	10% *	19% *	8%

* indica que la droga es significativamente ($p < 0.05$) distinta que el placebo.

Los betabloqueadores son efectivos en la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca pero pasan a droga de segunda línea en la HTA no complicada y al igual que los IECA y bloqueadores de los canales del calcio son beneficiosos en la prevención secundaria.

Por otro lado las cinco categorías de drogas producen similar reducción de la presión arterial con promedio de 9.1 mmHg en la sistólica y de 5.5 mmHg en la diastólica a dosis estándar y un 20% de reducción en la mitad de la dosis estándar: 7.1 y 4.4 mmHg para las presiones arteriales sistólicas y diastólicas, respectivamente independiente del nivel de la presión arterial.

CUADRO 21.3 ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA HTA.



TRATAMIENTO

1. No farmacológico
2. Farmacológico

Tratamiento no farmacológico: está dirigido a disminuir la ingestión de sodio, alcohol y la grasa de origen animal (polinsaturada en lugar de saturada), a la conservación del peso ideal, aporte dietético de potasio, calcio y magnesio, asociando todas estas medidas al cambio de estilo de vida como son la práctica de ejercicios físicos isotónicos y la psicoterapia de la conducta que incluye la autorrelajación, biorretroalimentación y la meditación.

Estas medidas son muy beneficiosas en la mayoría de los hipertensos, y en especial en los grupos limítrofes, ligeros y en los ancianos.

Es necesario un plan de prevención primaria para toda la comunidad que promueva estilos de vida saludable aplicables a los que tienen HTA y a los que no la presentan. Los hábitos nocivos a la salud son difíciles de erradicar y necesitan de voluntad, terapia especializada y apoyo psicológico.

CUADRO 2
MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA (MEV)
PARA CONTROLAR LA HIPERTENSIÓN

MODIFICACIONES	RECOMENDACIONES	REDUCCIÓN DE LA PAS
Reducción de peso	Mantener el peso corporal normal (índice de masa corporal 18,5-24,9 Kg/m ²)	5-20 mmHg/10 Kg de pérdida de peso
Adoptar el plan de alimentación del DASH	Consumir una dieta rica en frutas, vegetales, con productos de poca grasa con un contenido reducido en las grasas totales y saturadas	8-14 mmHg
Reducción del sodio de la dieta	Reducir el consumo de sodio de la dieta a no más de 100 mmol por día (2,4 gr de sodio o 6 gr de cloruro de sodio)	2-8 mmHg
Actividad física	Dedicarse a una actividad física aeróbica regular tal como caminar rápidamente (al menos 30 min por día, la mayoría de los días de la semana)	4-9 mmHg
Moderación en el consumo de alcohol	Limitar el consumo a no más de 2 vasos (30 ml de etanol; 700 ml de cerveza, 300 ml de vino, o 3 tragos de whisky) por día en la mayoría de los hombres y no más de 1 vaso por día en las mujeres o en personas de bajo peso	2-4 mmHg

Tratamiento farmacológico: En la actualidad se dispone de gran variedad de fármacos antihipertensivos que permiten seleccionar la terapéutica adecuada según el tipo de paciente. A continuación analizaremos cada uno de ellos.

CUADRO 3
CLASIFICACION Y TRATAMIENTO DE LA PA EN > 18 AÑOS

			FARMACOS	
Clasificación PA	MEV		Sin indicación obligada	Con indicación obligada
Sistól. mm Hg	Diast. mm Hg			
Normal		Fomentar		
< 120	< 80			
Prehipertensión		Si	No	DIO
120-139	80-89			
Estadio 1		Si	Preferida Tiazida. Según necesidad: IECA, ARA-II, B-B, BCC o combinación	Drogas para las indicaciones obligadas (DIO). Según necesidad: Diuréticos, IECA, ARA-II, B-B, BCC
140-159	90-99			
Estadio 2		Si	Combinar drogas: Tiazida con IECA, ARA-II, B-B, BCC	- DIO - Según necesidad: - Diuréticos, IECA, ARA-II, B-Bloqueador, BCC
≥ 160	≥ 100			

Abreviaturas: IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina-II, B-B: betabloqueador, BCC: bloqueadores de los canales del calcio, DIO: drogas para las indicaciones obligadas, PA: presión arterial.

Otro aspecto importante demostrado por estudios clínicos controlados y aleatorizados es que la combinación de drogas produce efectos aditivos antihipertensivos sin incrementar el riesgo de reacciones adversas, por lo que se puede esperar que la administración de 2 ó 3 drogas a la mitad de la dosis reduzca la presión arterial sistólica y diastólica 20 y 11 mmHg, respectivamente.

CUADRO 4
GUIAS BASICAS EN INDICACIONES OBLIGADAS POR CLASES
DE FÁRMACOS SEGUN ENSAYOS CLINICOS

Indicaciones asociadas	Diuréticos	BBs	IECAs	ARA II	BCCs	Antag. Aldos	Ensayos Clínicos Básicos **
Insuficiencia Cardíaca	*	*	*	*		*	ACC/AHA guías de MERIT-HF COPERNICUS CIBIS SOLVD, AIRE TRACE, valHEFT RALES
Posinfarto de Miocardio		*	*			*	ACC/AHA Post-MI Guidelines BHAT SAVE, Capricorn EPHESUS
Enfermedad Coronaria de Alto Riesgo	*	*	*		*		ALLHAT, HOPE ANBP ₂ , LIFE CONVINCE
Diabetes	*	*	*	*		*	NKF-ADA Guideline UKPDS, ALLHAT
Enfermedad Renal Crónica			*	*			NKF Guideline Captopril Trial RENAAL, IDNT REIN, AASK
Prevención Ictus Recurrente	*		*				PROGRESS

* Las indicaciones obligadas en fármacos antihipertensivos están basadas en los beneficios de los resultados de los estudios o guías clínicas existentes; las indicaciones citadas están en función de la PA.

** Condiciones por las que el ensayo clínico demuestra el beneficio de la clase específica de fármaco antihipertensivo.

Los pacientes hipertensos con comorbilidades tienen indicaciones especiales obligadas basadas en los resultados de estas investigaciones.

La estrategia terapéutica en HTA no estaría completa sin la prevención primaria ya que sin estas medidas el problema de la HTA nunca se resolvería. (ver tratamiento no farmacológico).

CUADRO 19.1
POBLACION HIPERTENSA EN RIESGO
CON ENFERMEDADES ASOCIADAS

Daño subclínico de órgano	HVI -----	IECA, BCC, ARA-II.
	Aterosclerosis asintomática	BCC, IECA.
	Microalbuminuria. ----	IECA, ARA-II.
	Disfunción renal. ----	IECA, ARA-II.
Eventos clínicos	ACV previo -----	Cualquier antihipertensivo
	Infarto de miocardio previo.	BB, IECA, ARA-II.
	Angina de pecho. ----	BB, BCC.
	Insuficiencia cardíaca. ---	Diuréticos, BB, IECA, ARA-II, agente antialdosterona.
	FA recurrente. ----	ARA-II, IECA.
	FA permanente. ----	BB, BCC no DHP.
	Insuficiencia renal/proteinuria. ----	IECA, ARA-II, Diuréticos del ASA.
	Vasculopatía periférica. --	BCC.
	Síndrome metabólico. ---	IECA, ARA-II, BCC.
	Diabetes mellitus. ----	IECA, ARA-II.
Situaciones especiales	Hipertensión sistólica (ancianos). ----	Diuréticos, BCC.
	Embarazo. ----	BCC, metildopa, BB.

DIURETICOS

1. Tiazidas
2. De asa
3. Ahorradores de potasio

Beneficios según metanálisis: en las pasadas décadas disminuyó el uso de los diuréticos y se incrementó el de las nuevas drogas a pesar de su mayor costo y no haber demostrado superioridad. Numerosos fármacos fueron al mercado porque reducen la PA y el riesgo de enfermedades cardíacas se comparaban con placebos y no entre sí hasta que el estudio ALLHAT, que fue una investigación realizada a 45,000 hipertensos de 55 años o más donde se demostró que los diuréticos tiazidas son superiores en la prevención de la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares y la ICC y deben ser utilizados como drogas de elección para iniciar la terapéutica antihipertensiva.

CUADRO 6

COMPARACION ENTRE DIURETICOS TIAZIDAS.

Fármacos	Dosis (mg) Equivalente	Inicia Acción	Acción Máxima	Duración
Bendroflumetiazida	5	2 h	4 h	6-12 h
Benzotiazida	50	2 h	4-6 h	6-12 h
Clorotiazida	500	2 h	4 h	6-12 h
Hidroclorotiazida	50	2 h	4-6 h	6-12 h
Indapamida	1.5	<2 h	2-2.5 h	16-36 h
Meticlortiazida	5	2 h	4-6 h	24 h
Politiazida	2	2 h	6 h	24-48 h
Clortalidona	25	2.6 h	12 h	50 h

Los diuréticos tiazídicos producen una reducción del riesgo de 21% de la enfermedad coronaria, 49% de insuficiencia cardíaca, 29% de accidente cerebrovascular, 24% de eventos cardiovasculares, 19% de mortalidad cardiovascular y 10% de mortalidad total.

Mecanismo de acción: los diuréticos tiazidas inhiben la reabsorción de cloruros y de sodio a nivel del túbulo distal aumentando su excreción y la del agua mientras que los de asa provocan igual efecto en la rama ascendente del asa de Henle eliminando además potasio. La acción antihipertensiva de ambos grupos de diuréticos se atribuye a vasodilatación arterial directa y a la disminución de la resistencia periférica total. Por otro lado los diuréticos ahorradores de potasio actúan sobre el túbulo distal inhibiendo en forma competitiva a la aldosterona provocando eliminación de sodio y agua e impide la excreción de potasio y magnesio. Se cree que su acción antihipertensiva se produce por el bloqueo del efecto de la aldosterona sobre el músculo liso vascular.

Efectos secundarios más frecuentes: los efectos secundarios y/o adversos de los diuréticos, particularmente las tiazidas, son dosis dependiente.

Metanálisis recientes hallaron un 2% y un 9.9% de efectos adversos cuando se administraron a la media dosis y a dosis estándar, respectivamente. En relación con las alteraciones metabólicas el colesterol total se incrementó (1% y 3% a mitad y a dosis estándar), no vario la LDL o el HDL-colesterol y hubo un ligero aumento de LVDL la cual es poco aterogénica. El potasio sérico disminuyó al 6%, la glicemia aumentó el 1% de forma reversible sin manifestaciones de diabetes clínica, el ácido úrico se eleva 9% de la cifra total y la incidencia de gota es menor de 1 x 1000 pacientes x año. No se registró riesgo de arritmias cardíacas e inexplicablemente son las únicas

drogas que afectan la función sexual. Alteraciones hidroelectrolíticas (hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia).

La furosemida se utiliza a razón de 1-2 mg/Kg/día como coadyuvante de los medicamentos señalados anteriormente. Puede valorarse en el edema cerebral el golpe inicial con manitol y a continuación con furosemida.

CUADRO 7
DIURETICOS Y DOSIFICACION

Fármaco	Media dosis (mg/d)	Dosis estándar (mg/d)	Frecuencia Dosis/d
THIAZIDAS Y SIMILARES			
Clorotiazida	12.5	2.5	1
Benatiazida	12.5	25	1
Hidroclorotiazida	12.5	25	1
Bendroflumetiazida	1.25	2.5	1
Hidroflumetiazida	2.5	5	1
Metiplotiazida	2	4	1
Metolazona	1.25	2.5	1
Politiazida	1	2	1
Clortalidona	12.5	25	1
Indapramida	1.5	2.5	1
DE ASA			
Furosemida	20	80	2
Torasemida	2.5	10	1
Bumetanida	0.5	2	1
Acido etacrínico	25	50	1-2
AHORRADORES DE POTASIO			
Espironalactona	25	50	1-2
Amiloride	5	10	1-2
Triamtereno	25	50	1-2

Se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos de efecto más prolongado por vía oral como metildopa o guanetidina, conjuntamente con el tratamiento parenteral si las condiciones del paciente así lo permiten.

Si el paciente está en coma con manifestaciones de edema cerebral, debe imponerse tratamiento con manitol a las dosis establecidas.

Los diuréticos tiazídicos producen una reducción del riesgo de 21 % de la enfermedad coronaria, 49 % de insuficiencia cardíaca, 29 % de accidente cerebrovascular, 24 % de eventos cardiovasculares, 19 % de mortalidad cardiovascular y 10 % de mortalidad total.

Contraindicaciones: alergia a sulfonamidas, anuria.

Comentarios: los diuréticos tiazidas son más efectivos que los de asa en la HTA y que el resto de los antihipertensivos (excepto en la insuficiencia renal). Los ahorradores de potasio se utilizan generalmente en combinación con otros diuréticos y se logran beneficios en la ICC severa. Una investigación que compara el efecto de la clortalidona y la hidroclorotiazida, a dosis equivalentes sobre la PA demostró que la primera fue más efectiva para disminuir la PAS.

BETABLOQUEADORES

Beneficio según metanálisis: reducción de 39 % de insuficiencia cardíaca, 21 % de accidente cerebrovascular, 15 % de eventos cardiovasculares mayores, 13 % de mortalidad cardiovascular, 9 % de mortalidad total.

Son una familia extensa con probada utilidad en procesos cardíacos y no cardíacos tales como la taquiarritmias supraventriculares, la cardiopatía hipertrófica y la angina de pecho, el metoprolol, el propranolol, el timolol y el atenolol, disminuyen la incidencia de reinfarto y muerte cardíaca súbita; tienen acción cardioprotectora y efectos profilácticos en normotensos e hipertensos. Los betabloqueadores son útiles en la HTA asociada a taquiarritmias, angina, hipertiroidismo, glaucoma o migraña y en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

Mecanismo de acción: bloquean los receptores beta, por lo que inhiben los efectos inotrópicos y cronotrópicos en el corazón. Disminuyen el gasto cardíaco, la resistencia periférica y la actividad plasmática de la renina.

CUADRO 8
BETABLOQUEADORES

Fármaco	Dosis inicial (mg/d)	Dosis Máxima (mg/d)	Frecuencia Dosis / d
Sin actividad simpático - mimética intrínseca:			
Timolol	10	60	1 - 2
Atenolol*	25	50	1 - 2
Metoprolol*	50	100	1 - 2
Nadolol	20	80	1
Propranolol	80	160	2 - 3
Betaxolol*	10	20	1
Bisoprolol*	5	10	1
Carvedilol	12.5	50	2
Celiprolol	200	400	1
Nebivolol*	2.5	5	1
Con actividad simpático - mimética intrínseca:			
Acebutolol*	200	400	1 - 2
Pindolol	10	60	2
Penbutolol	10	80	1 - 2
Carteolol	2.5 - 5	10	1
Alfa y beta:			
Carvedilol	12.5	50	2
Labetalol	200	400	2

*Cardioselectivos

Betabloqueadores cardiosselectivos:

- Acción antihipertensiva: al bloquear los receptores adrenérgicos β_1 , reduce al flujo simpático y suprime la liberación de renina por lo que disminuye el gasto y la frecuencia cardiaca. Posee poco efecto sobre los beta 2 en el músculo liso bronquial y vascular.
- Acción antiagínosa: tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos al disminuir la contractilidad y la frecuencia cardiaca.
- Acción cardioprotectora: mejora el pronóstico en pacientes con IMA y la supervivencia, por mecanismos desconocidos. Reduce los CVP, la angina y la concentración de enzimas miocárdicas.

Efectos secundarios más frecuentes:

Causan síntomas 5,5 % a media dosis y el 7,5 % a dosis estándar. Hipotensión arterial y trastornos de conducción, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca, reducción de la libido, disfunción sexual, claudicación intermitente, alteraciones de los lípidos y del metabolismo de los hidratos de carbono.

Contraindicaciones: bradicardia menor de 60 latidos x minutos, PR > 0,22 seg, bloqueo A-V de segundo o tercer grado, asma severa, insuficiencia cardiaca descompensada, choque cardiogénico.

Comentarios: los betabloqueadores cardiosselectivos pueden causar broncoespasmo a dosis altas y es importante distinguir entre los cardiosselectivos y los que no tienen esta acción y un tercer grupo que tienen las mismas aplicaciones alfa como el carvedilol con menos efecto cardiodepresor por lo que resultan útiles en la ICC, en la prevención de la cardiopatía isquémica, HTA asociada a la angina, vasculopatías, diabetes mellitus e hiperlipidemias.

Lindholm y colaboradores, concluyeron un metanálisis reciente alegando que la familia de los betabloqueadores no supera a ninguna de las otras en la prevención de los infartos del miocardio y que son significativamente menos efectivos en la prevención de los eventos cerebrovasculares mientras que el estudio ASCOT-BPLA que comparó atenolol con un tiazídico versus amlodipino y perindopril, estos últimos mostraron mayor efectividad para prevenir eventos vasculares y efectos metabólicos negativos (predisposición a la diabetes mellitus tipo 2), empeoramiento de la dislipidemia especialmente el síndrome hipertrigliceridemia asociada con HDL-colesterol reducido.

El 80 % de los ensayos incluidos en estos metanálisis emplearon atenolol o propranolol.

BLOQUEADORES ALFA-ADRENERGICOS CENTRALES

Beneficios según metanálisis: los bloqueadores alfa-adrenérgicos actúan en uno o más niveles sobre el organismo; los de acción antiadrenérgica central, cuyos ejemplos típicos son la metildopa y la clonidina, actúan sobre el centro vasomotor inhibiendo la liberación de catecolaminas (renina), y en el sistema periférico modificando estas sustancias o bloqueando los receptores adrenérgicos en los órganos diana.

CUADRO 9
BLOQUEADORES ALFA ADRENERGICOS CENTRALES⁷

Fármaco	Dosis inicial (mg/d)	Dosis máxima (mg/d)	Frecuencia Dosis/d
Metildopa	500	2000	2
Clonidina	0.1	0.8	2
Clonidina TTS	0.1	0.3	Semanal
Guanabenz	4	24-32	1
Guanfacina	1	3	1
Moxonidina (agonista imidazolinico I ₁)	0.2	0.6	1

Son fundamentalmente alfa agonistas y su acción alfa 2 disminuye la acción simpática y por ende la PA.

La clonidina es útil en la HTA leve-moderada y en la nefropatía con HTA; mientras que la metildopa también esta indicada en los pacientes ligeros o moderados y en la forma maligna por vía endovenosa. No hallé metanálisis.

CUADRO 10
PERIFERICOS

Fármaco	Dosis inicial (mg/d)	Dosis máxima (mg/d)	Frecuencia Dosis/d
Reserpina	0.05	0.25	1
Guanetidina	10	100	1
Guanadrel	10	75	2
Rauwolfia	0.05	0.25	1
Alseroxylon	2	4	1
Rescinnamina	0.25	0.50	1
Deserpina	0.25	0.50	1
Syrosingopina	1	2	1

Mecanismos de acción: disminuyen la producción de dopamina y norepinefrina en el cerebro, con disminución de la actividad de la renina plasmática y reducción de la resistencia periférica total. Causan vasodilatación. Disminuye netamente las concentraciones de serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina en los tejidos.

Periféricos: agotan los depósitos de catecolaminas y serotoninas en órganos centrales y periféricos produciendo acción antihipertensiva y efecto tranquilizante.

Alfa-1: bloquean la absorción de catecolaminas por las células de los músculos lisos lo que provoca vasodilatación.

**CUADRO 11
BLOQUEADORES ALFA 1**

Fármaco	Dosis inicial (mg/d)	Dosis máxima (mg/d)	Frecuencia Dosis/d
Doxazosina	1	16	1
Prazosin	1	30	2
Terazosin	1	20	1 ó 2
Fentolamina	5	10	EV
Fenoxibenzamina	10-20	40	1-2

Efectos secundarios más frecuentes: hipotensión ortostática, síncope, letargo, sedación, sequedad bucal, obstrucción nasal.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, hepatopatías. En pacientes con depresión mental, colitis ulcerativa o úlcera péptica la reserpina puede exacerbar estas enfermedades. La fentolamina en coronariopatías e infarto miocárdico reciente.

Comentarios: los alfabloqueadores son una familia muy amplia y heterogénea con diversas particularidades. Recomendamos estudiar cada fármaco por separado. La retirada brusca de alfabloqueadores centrales puede producir HTA de rebote (clonidina) excepto la metildopa.

Los periféricos pueden causar hipotensión postural o provocada por el esfuerzo y los alfa-1, hipotensión de la primera dosis por lo que se recomienda tomarlo al acostarse. Estos últimos son favorables en pacientes con hiperplasia prostática.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO.

Dihidropiridinas:

Amlodipino	Lercanidipino	Nisoldipino
Felodipino	Nicardipino	Nitrendipino
Isradipino	Nifedipino	Nivaldipino
Lacidipino	Nimodipino	

Fenilalquilaminas: Verapamilo

Benzodiazepina: Diltiazem

Bencilimidazoliltetralina: (bloqueador de los canales T) Mibefradilo

Beneficios según metanálisis: Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos y sus mecanismos de acción. Se clasifican en dihidropiridinas y no dihidropiridinas. Los primeros tienen mayor selectividad vascular y los segundos mayor selectividad miocárdica e inhibición del sistema de conducción, especialmente actúan sobre los nodos sinoauricular y auriculoventricular. A la larga lista de los anticálcicos se unen dos agentes de comercialización reciente como son el bepridil que bloquea los canales de calcio y sodio con efectos inotrópicos negativos y el mibefradilo, el cual muestra preferencia por los canales de calcio tipo T y selectividad por el músculo liso vascular.

Reducción de riesgo de 31 % de ICC, 30 % de accidente cerebrovascular, 19 % de eventos cardiovasculares mayores, 15 % de mortalidad cardiovascular, 13 % de mortalidad total.

Mecanismo de acción:

Dihidropiridina (nifedipina)

Acción antianginosa y antihipertensiva:

Produce vasodilatación sistémica por disminución de la resistencia periférica total, con descenso moderado de la PA. Aumento de la perfusión y del índice cardíaco. Todo esto conlleva disminución del consumo de oxígeno miocárdico y de la angina crónica estable, mientras que en la variante inhibe el espasmo coronario y aumenta el aporte del oxígeno miocárdico.

CUADRO 12
COMPARACION ENTRE ANTICALCICOS

Fármacos	Dosis (mg/d)	Inicia Acción	Concentración Sanguínea Máx	Vida Media
Amlodipina	5-10	90-120 min	6-12 h	35-45 h
Bepridil	200-400	30-60 min	5.3 h	33 h
Diltiazem	90-360	15 min	30 min	3-4 h
Felodipino	5-20	120-300 min	2.5-5 h	15 h
Isradipino	2.5-10	120 min	1.5 h	8.8 h
Mibefradilo	50-100	60-120 min	4.6- h	17-25 h
Nicardipino	60-120	20 min	1 h	8.6 h
Nifedipina	30-120	5-30 min	0.5-2 h	2-5 h
Nimodipino	120-540	30 min	0.6 h	8-9 h
verapamilo	120-480	30 min	1-2.5 h	6-12 h

No dihidropiridina:

- **Acción antihipertensiva:** disminuye la resistencia periférica (poscarga) produce vasodilatación, efecto diurético e inotrópico y cronotrópico negativo sobre el corazón.
- **Acción antianginosa:** diversas: vasodilatación coronaria y periférica por lo cual disminuye la poscarga y secundariamente la presión arterial. Es inotrópico negativo y disminuye la frecuencia por su acción sobre el nodo sinusal. Estos efectos reducen el consumo y la necesidad de oxígeno miocárdico, impiden el espasmo coronario y alivian la angina.
- **Acción antiarrítmica:** inhibe la entrada de calcio a las células y tiene efecto antiarrítmico especialmente al retardar la conducción del nodo AV y del nodo sinoauricular por lo cual puede restablecer, según el tipo de arritmia, el ritmo sinusal o retardar la respuesta ventricular.

Efectos secundarios mas frecuente: cefalea, taquicardia, constipación, edema, edema maleolar, bochorno.

Contraindicaciones: trastornos de conducción: bloqueo cardíaco aurículo-ventricular, enfermedad del nodo sinusal, arritmias ventriculares, síndrome de Wolf-Parkinson-White asociado a fibrilación auricular.

Hipotensión arterial, amenaza de IMA, estenosis aórtica severa.

Comentarios: los BCC son muy diferentes entre si ya que es una familia de fármacos extensa y variada. La evidencia indica que la nifedipino de acción corta puede incrementar el riesgo de isquemia miocárdica, infarto y muerte debido a la falta de previsibilidad de su velocidad y grado de descenso de la PA cuando se administran dosis iguales o superiores a 80 mg/d. Estas recomendaciones no se aplican al nifedipino de liberación sostenida ni a otros bloqueadores de los canales del calcio.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION DE ANGIOTENSINA (IECA)

Beneficios según metanálisis: los ensayos clínicos sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular realizados con los IECA en pacientes con HTA, han demostrado su saldo positivo en a reducción de la PA, de eventos cardiovasculares y cerebrales, mejoría de la calidad de vida, la función cognitiva, la demencia y una disminución significativa de la mortalidad.

Producen una reducción de riesgo de 21 % en enfermedad coronaria, 42 % de insuficiencia cardíaca, 17 % de ACV, 16 % de eventos cardiovasculares mayores, 13 % de mortalidad cardiovascular y 10 % de mortalidad total. Sus efectos adversos más frecuentes son la tos y la hipotensión.

CUADRO 13
CLASIFICACION DE LOS BLOQUEADORES DEL SISTEMA
RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

A. INHIBIDORES DE LA RENINA		
ENALKIREM	REMIKIREM	DITEKIREM
B. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION (IECA):		
1. CON GRUPO SULFIDRILO		
CAPTOPRIL	FENTRIAPRIL	RENTIAPRIL
ZOFENOPRIL	PIVALOPRIL	
2. SIN GRUPO SULFIDRILO		
ENALAPRIL	LISINOPRIL	QUINAPRIL
CILAZAPRIL	PENTOPRIL	RAMIPRIL
DELAPRIL	PERINDOPRIL	BENAZEPRIL
ESPIRAPRIL	INDOLAPRIL	FOSINOPRIL
C. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA-II		
LOSARTAN	VALSARTAN	IRBESARTAN
CANDESARTAN	TELMISARTAN	EPROSARTAN
FORASARTAN	TASOSARTAN	RIPISARTAN
D. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ALDOSTERONA		
ESPIRONOLACTONA		
E. ANTICUERPOS MONOCLONALES		

Mecanismo de acción: la acción antihipertensiva y sobre la carga cardíaca la ejercen inhibiendo la conversión de angiotensina I en II. Reducen la secreción de aldosterona e induce natriuresis y vasodilatación renal que intensifica la natriuresis, reduce la inactivación de las bradicininas vasodilatadoras, inhibe la formación local de angiotensina II en el tejido vascular y miocardio en forma competitiva y mejora la resistencia a la insulina. Aumentan el gasto cardíaco en la ICC al mejorar el trabajo del corazón por disminución de la pre y la poscarga.

CUADRO 14
COMPARACIÓN ENTRE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA
DE ANGIOTENSINA

Fármaco	Dosis (mg/d)	Inicia Acción	Concentración Sanguínea Máxima	Vida Media	Unión a ECA Tisular
Benazepril	10-40	30 min	1.5h	10-11h	++
Captopril	12.5-150	15 min	1h	4-6(3)h	+
Cilazapril	1-5	30 min	2h	10h	++
Enalapril	2.5-40	60 min	4-6h	11h	++
Fosinopril	10-40	60 min	3h	12h	+++
Lisinopril	5-40	60 min	6h	> 7h	++
Quinapril	5-80	30 min	< 1h	2.5h	++++
Perindopril	1-8	30 min	1h	27-60h	+++
Ramipril	1.25-20	30 min	< 1h (2-4)	34-113h	++++
Trandolapril	0.5-4	30 min	1.5h (2-4)	16-24h	++++

Efectos secundarios más frecuentes: la tos, que no varía con la dosis, es la complicación más importante seguida de la hipotensión arterial sobre todo de la primera hora, hiperpotasemia, disgeusia, náuseas, diarreas, erupciones cutáneas y angioedemas.

Contraindicaciones: estenosis de arteria renal bilateral, embarazo.

Comentarios: con diuréticos y otros antihipertensivos potencializan el efecto hipotensor por lo que se recomienda reducir o interrumpir los diuréticos al iniciar la terapéutica con IECA.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA-II (ARA-II).

Beneficios según metanálisis: los ensayos clínicos han demostrado las ventajas de los ARA-II los cuales ejercen un bloqueo selectivo y específico sobre los receptores AT₁, mejoran la estructura vascular, cardíaca y renal.

Los metanálisis comparando los ARA-II contra placebo o no tratamiento, se halló reducción de riesgo de 42 % de ICC, 24 % de eventos cardiovasculares mayores, 14 % de mortalidad cardiovascular y 17 % de mortalidad total.

CUADRO 15
COMPARACION ENTRE ARA-II

Fármaco	Dosis (mg/d)	Inicia Acción (min)	Concen-tración Sanguínea Máxima	Vida Media (h)	Efecto de la comida	Biodisponibilidad %
LOSARTAN	50-100	30-60	1-2 h	6-9	Mínimo	33
VALSARTAN	80-320	30-60	2 h	6-9	<40-50%	25
CANDESARTAN	4-16	< 120	3-4 h	5-10	Ninguno	15-40
IRBESARTAN	150-300	< 120	1.5-2 h	11-15	Ninguno	60-80
TELMISARTAN	20-80	< 120	3-4 h	18-24	ninguno	43

Mecanismo de acción: bloquean los receptores AT₁ de la angiotensina II produciendo acciones vasodilatadoras y antiproliferativa por disminución de la resistencia sistémica vascular.

Efectos secundarios más frecuentes: similares al placebo.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia y edad pediátrica, insuficiencia renal o hepática severa.

Comentarios: actúan gradualmente, no modifican los perfiles lipídicos, de la glicemia, de la insulina, del potasio, ni de la creatinina. La supresión brusca no provoca HTA de rebote y la asociación a diuréticos potencia su efecto hipotensor. Incrementando en un 3 % el potasio sérico.

CUADRO 19.2

CONDICIONES QUE FAVORECEN A ALGUNOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE OTROS.

DIURETICOS TIAZIDAS	HTASA (ancianos). Insuficiencia cardíaca. HTA en pacientes negros.
IECA	ICC, IMA previo, disfunción del ventrículo izquierdo, HVI, FA, nefropatía diabética y no diabética, proteinuria, microalbuminuria, síndrome metabólico. Enfermedad carotídea.
BB	IMA previo, angina de pecho, ICC, taquiarritmia, glaucoma, embarazo.
ARA-II	ICC, IMA previo, HVI, FA Nefropatía diabética, proteinuria, microalbuminuria, síndrome metabólico, tos inducida por IECA
BCC (dihidropiridinas)	HTASA (ancianos), HTA en negros, angina de pecho, HVI, enfermedad coronaria, enfermedad carotídea, embarazo.
DIURETICOS (antialdosterona)	ICC, IMA previo.
BCC (verapamilo, diltiazem)	Angina de pecho, enfermedad carotídea, taquicardia supraventricular.
DIURÉTICO del ASA	ICC, insuficiencia renal crónica avanzada.

REQUERIMIENTOS PARA UNA COMBINACION EFECTIVA Y SEGURA DE DOS O TRES DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS

- Mecanismo de acción diferente pero complementario.
- Eficacia antihipertensiva mayor que una sola.
- Suma total o parcial de propiedades de protección tubular.
- Minimizar los efectos adversos humorales y/o hemodinámicos.
- Minimizar efectos secundarios.

CUADRO 19.3

DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS: RECOMENDACIONES PARA SU COMBINACIÓN.

MONOTERAPIA	COMBINACION
Diuréticos tiazidas	IECA, ARA-II, BCC
Beta bloqueadores (BB).	BCC dihidropiridinas (DHP) (mucho cuidado con disfunción sistólica o trastornos de la conducción especialmente con diltiazem y verapamilo).
Alfa bloqueadores (AB).	DIURÉTICOS, BB, BCC, IECA, ARA-II.
Alfa-agonistas centrales (AAC).	BCC, IECA, ARA-II.
Inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina (IECA).	DIURÉTICOS (sólidas). BCC, ARA-II, BB, AB.
Bloqueadores de los canales de calcio (BCC).	IECA, ARA-II, DIURÉTICOS, BB. AB, AAC (Poco sólidas)
Antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA-II).	DIURETICOS BCC DHP o no de DHP.

CRISIS HIPERTENSIVAS

- Emergencia
- Urgencia

CUADRO 17
DIFERENCIAS ENTRE EMERGENCIAS Y URGENCIAS HIPERTENSIVA

EMERGENCIA		URGENCIA
120 mmHg otros ≥ 140	Presión arterial Diastólica	120 mmHg otros ≥ 140
≥ 240 mmHg	Presión arterial Sistólica	≥ 240 mmHg
Si complicaciones	Lesión en Órgano diana	Mínimo o Sin complicaciones
Si	Peligro para la Vida	No
Si	Requiere Reducción Inmediata de la Presión	En horas o días
EV	Tratamiento Farmacológico	Oral o EV lento
24 %	Crisis hipertensiva	76 %

Emergencias hipertensivas

Este término se empleará cuando la subida de la PA determine síntomas de disfunción aguda de los siguientes órganos diana:

- a. Cerebro – Encefalopatía hipertensiva, hemorragia e isquemia.
- b. Corazón – Claudicación ventricular izquierda y/o angina hipertensiva.
- c. Riñón – Insuficiencia renal progresiva.
- d. Feocromocitoma.
- e. Drogadicción por cocaína.
- f. Otras causas.

Esta situación aguda determina el descenso de las cifras de PA en el plazo de una hora y que habitualmente necesita terapéutica parenteral en un centro hospitalario. El éxito del tratamiento estriba en no producir un descenso brusco de la presión arterial y en los pacientes con encefalopatía hipertensiva, insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar, disección aórtica, eclampsia, HTA por bypass coronario y casos con incremento de catecilaminas

circulantes la reducción de la presión arterial se aproximará a los valores normales, mientras que en los pacientes con hemorragia intracraneal hipertensiva, hemorragia subaracnoidea aguda, infarto cerebral, angina inestable e IMA requerirán reducción inmediata solamente cuando la presión arterial esté excesivamente alta. Es decir, la presión arterial se mantendrá ligeramente por encima de la normalidad. En espera de investigaciones que definan la situación del paciente con hemorragia aguda e infarto cerebral.

Según la nueva guía – 2007 si bien no existe evidencia de que el tratamiento antihipertensivo sea beneficioso en los casos de accidentes cerebrovasculares (ACV) agudo, se recomienda este tratamiento una vez que el ACV se haya estabilizado.

Fisiopatología: aunque no es totalmente conocida en humanos se produce un fallo endotelial agudo en el cual se ha demostrado:

1. Alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona (angiotensina-II, norepinefrina, acetil colina, sustancia P).
2. Pérdida de los mecanismos vasodilatadores endógenos. (óxido nítrico, prostaciclina).
3. Aumento de los mediadores proinflamatorios (interleukina 6, factor nuclear β).
4. Liberación de sustancias vasoconstrictoras locales como la endotelina-I.

Evaluación del paciente: comprende la historia de la HTA, grado de control, duración, severidad, abandono del tratamiento, consumo de otros fármacos (simpáticomiméticos, antiinflamatorios) y de drogas ilegales como la cocaína. Si en el cuadro clínico predomina el dolor torácico o de espalda debe descartarse la cardiopatía isquémica, el IMA o el aneurisma disecante de la aorta; si el síntoma principal es la disnea debe pensarse en el edema agudo del pulmón o en la ICC mientras que si las manifestaciones neurológicas se caracterizan por alteraciones de la conciencia, la encefalopatía hipertensiva se descartará.

Examen físico: el objetivo es detectar daño en órgano diana.

- Toma de la PA acostado y de pie, si es posible. La diferencia significativa de la PA en ambos brazos ayuda al diagnóstico de disección aórtica.
- Fondo de ojo: puede establecer el diagnóstico diferencial entre emergencia y urgencia: la presencia de nueva hemorragia, exudado o papiledema.
- Cardiovascular: los signos de ingurgitación venosa yugular, crepitantes, tercer ruido cardíaco o galope orientan a la insuficiencia cardíaca congestiva.

- Neurológico: la exploración del nivel de conciencia, la irritación meníngea, los campos visuales y los signos de focalización neurológica, determinan encefalopatía, hemorragia o isquemia cerebral.
- **Laboratorio:** Realizar urea, creatinina, ionograma sérico, hemograma con diferencial (hemólisis), parcial de orina, conjuntamente con el electrocardiograma y radiografía de tórax. En algunos pacientes determinar actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona en sangre.

Se debe tratar de precisar etiología:

1. HTA primaria mal tratada.
2. Enfermedades renales.
3. Enfermedad hipertensiva gravídica.
4. Síndrome de exceso de catecolaminas circulantes.
5. Traumas y tumores cerebrales.
6. Supresión brusca del tratamiento (síndrome de rebote) con clonidina, alfa-metildopa y beta-bloqueadores.

Causas de emergencias hipertensivas:

1. HTA primarias mal tratada.
 - a) Enfermedades renales parenquimatosas:
 - Glomerulonefritis.
 - Vasculitis.
 - Síndrome urémico hemolítico.
 - Púrpura trombocitopénica trombótica.
 - b) Enfermedad renovascular.
 - Estenosis de la arteria renal por ateromatosis o displasia fibromuscular.
2. Enfermedad hipertensiva gravídica (eclampsia).
3. Endocrinopatía:
 - Feocromocitoma
 - Síndrome de Cushing
 - Tumores secretores de renina
 - Mineralocorticoides
4. Drogas.
 - Cocaína, simpáicomiméticos, eritropoyetina, ciclosporina.

- Interacciones con monoaminooxidasa (tiramina), anfetaminas.
- 5. Hiperactividad autonómica.
 - Síndrome de Guillén-Barré, Porfiria intermitente aguda.
- 6. Trastornos del sistema nervioso central.
 - Infarto y/o hemorragia cerebral, traumas y tumores cerebrales.
- 7. Supresión brusca del tratamiento (síndrome de rebote).

Medidas Generales:

1. Garantizar vía venosa adecuada. Valorar abordaje venoso profundo.
2. Monitorización electrocardiográfica permanente.
3. Signos vitales frecuentes, especialmente de PA.
4. Medir diuresis horaria.
5. Si es necesario sonda de Levine permanente, de importancia en el coma.
6. Indique ionograma, creatinina, gasometría, radiografía de torax, ECG.

CUADRO 18
FÁRMACOS PARENTERALES PREFERIDOS PARA CRISIS HIPERTENSIVAS
ESPECÍFICAS
(en orden de preferencia)

CRISIS	PREFERIDO	EVITAR	MOTIVO
Encefalopatía Hipertensiva	Labetalol Nicardipina Nitroprusiato	Metildopa Diazóxido Resepina	Sedación Disminución del flujo sanguíneo cerebral Sedación
Hipertensión Maligna	Labetalol Enalapril Nicardipina	Metildopa	Sedación
Insuficiencia Ventricular Izquierda	Enalapril Nitroglicerina Nitroprusiato	Labetalol, esmolol y otros Bloqueadores beta	Disminuyen gasto cardíaco
Aneurisma Aórtico	Trimetafán Nitroprusiato Esmolol	Hidralazina Diazóxido	Incrementa Gasto cardíaco (idem)
Período Posoperatorio	Labetalol Nitroglicerina Nicardipina	Trimetafán	Atonía intestinal y vesical

El tratamiento farmacológico comprende el uso de:

1. Medicamentos vasoactivos para el control inmediato de la PA.
2. Medicación complementaria (diuréticos de asa).
3. Medicación con fármacos de acción prolongada para evitar la recurrencia de la crisis hipertensiva.

Se recomienda producir descenso de los niveles de PA en 60 -120 minutos, controlando al paciente en forma permanente para determinar posibles complicaciones.

Comentarios: se sugiere el uso de productos de vida media prolongada y de administración de dosis fraccionadas debido no tanto a una mejor eficiencia como al hecho de que ofrecen una mayor seguridad en nuestro medio. A pesar de que en el pasado se prefería los fármacos intravenosos, en la actualidad varias drogas por vía oral resultan efectivas en las emergencias y urgencias hipertensivas, por lo que algunos prefieren nicardipina en spray, endovenoso, o labetalol en dosis cuidadosas. Por otro lado la nifedipina, que reduce en forma significativa y sostenida la HTA sistólica y diastólica en un 20% en 20 ó 30 minutos presenta el peligro de que esta reducción rápida provoque isquemia cerebral o miocárdica.

Medicación complementaria: furosemida: rango de dosis variable. Complementa el efecto hipotensor y constituye una piedra angular en casos de crisis hipertensivas asociadas a edema agudo del pulmón y edema cerebral. No debe administrarse como medicación única. Se utiliza a razón de 1-2 mg/Kg/día como coadyuvante de los medicamentos señalados anteriormente. Puede valorarse en el edema cerebral el golpe inicial con manitol y a continuación con furosemida. Se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos de efectos más prolongados por vía oral conjuntamente con el tratamiento parenteral si las condiciones del paciente lo permiten. Si el paciente está en coma con manifestaciones de edema cerebral debe imponerse el tratamiento con manitol a las dosis establecidas.

Urgencia hipertensiva: El término de urgencia hipertensiva estará definido exclusivamente por la magnitud de las cifras de PA (PA diastólica $\geq$ 140 mgHg y PA sistólica $\geq$ 240 mgHg), cuyos valores excesivos permiten presumir un daño progresivo de la vasculatura en ausencia de síntomas y las cifras de PA pueden ser disminuidas en un plazo de 24 horas, lo cual conlleva al uso de fármacos orales de acuerdo a las características específicas de cada enfermo.

Causas: HTA maligna sin síntomas neurológicos o cardíacos, HTA primaria mal tratada, supresión o abandono del tratamiento, rebote hipertensivo, preoperatorio y posoperatorio, quemados graves. Supresión brusca del tratamiento con clonidina, alfa metildopa y betabloqueadores (síndrome de rebote).

CUADRO 19
AGENTES QUE SE EMPLEAN EN LA CRISIS HIPERTENSIVA

AGENTE	DOSIS ORDINARIA	EFFECTOS INDESEABLES	COMENTARIOS
Nicarpina	ev 5-15 mg/h sublingual	Pocos, rara vez "rebozamiento", isq. miocárdica y cerebral	Autorizada en HTA severa
Nitroglicerina	ev 5-100 µg/min	Cefalalgia, bradicardia	Ideal para la insuficiencia ventricular izquierda e isquémica
Captopril	25 mg, masticar dosis de prueba 6.5 mg	Insuficiencia renal hipotensión No embarazo	Excluir estenosis arterial renal (especial bilateral)
Enalapril	ev 0.625-1.25 mg durante 5 min cada 6 horas	Hipotensión, insuficiencia renal	Eficaz en la insuficiencia cardíaca hipertensiva. Ver enalapril
Nitroprusiato	ev 40-75 µg/min	Hipotensión. Vigilar secuestro coronario	En especial si hay edema pulmonar, encefalopatía o accidente vascular agudo. Evitar lo demás.
Labetalol	ev 2mg/min hasta un total de 1-2 mg/kg	Puede empeorar la insuficiencia cardíaca	Suele ser seguro: evita la taquicardia, disminución de la PA suave y rápida relacionada con la dosis.
Esmolol	ev 50-300 ug/Kg/min repetir 50 ug/Kg/min cada 5-10 min	Como en el bloqueo beta	Aprobado para la HTA perioperatoria.
Furosemida	ev 40-180 mg	Hipopotasemia, hiponatremia	Mejor para la retención de líquidos, insuficiencia renal.
Hidralacina	ev 5-10 mg c/ 4-6 h	Taquicardia, contraindicada en la angina y en accidentes vasculares	Evitar en lo posible. Para la taquicardia administrar propranolol a dosis de 1-2 mg ev.
Fenoldopan	0.1-0.3 µg/Kg/min	Hipotensión, taquicardia cefalea, náuseas, rubor	Alternativa al nitroprusiato en pacientes con riesgo de toxicidad por cianuro o tiocianato (disfunción renal ó IRC).

El tratamiento farmacológico comprende el uso de:

1. Medicamentos vasoactivos para el control de la PA.
2. Medicación con fármacos de acción prolongada para evitar la recurrencia de la crisis hipertensiva.

Se recomienda producir descenso de los niveles de PA en horas o días, controlando al paciente para evitar complicaciones.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EMBARAZO

Diagnóstico: La pre-eclampsia es la forma más frecuente de HTA asociada al embarazo (50%). Se caracteriza por HTA "de novo" instaurada después de la semana 20 de gestación y hasta las seis semanas después del parto, se asocia a proteinuria, edema periférico y anormalidades del funcionamiento renal y hepático. Se denomina pre-eclampsia severa al cuadro donde se manifiesta proteinuria mayor de 5g en 24 horas, flujo urinario menor de 400 ml/día/1.7 m² de superficie corporal, síntomas cerebrales y/o visuales (ver Cuadro 23.1). La eclampsia es la asociación del cuadro clínico anterior y la presencia de convulsiones generalizadas. Complica el 5-7 % de los embarazos especialmente la primigesta.

CUADRO 23.1
INDICADORES DE PRE-ECLAMPSIA-ECLAMPSIA.

LUGAR	INDICADOR	LIGERA-MODERADA	SEVERA
Sistema Nervioso Central	Síntomas y signos	hiperreflexia, cefalea	Visión borrosa, escotomas, Cefalea, Clonus, Irritabilidad.
Riñón	Proteinuria Gasto urinario	0.3-5 g / 24 h > 20-30 ml / h	>5g/24h o sondaje uretral con ++++ proteína < 20-30 ml / h
Hígado	AST, ALT, LDH	Normal	Pruebas funcionales hepáticas: elevadas Epigastralgia Ruptura hepática
Hematológico	Plaquetas: Hemoglobina:	> 100,000 / ml Normal	< 100,000 / ml Elevada
Vascular	TA: Retina:	< 160-110 mmHg Espasmo arteriolar	>160-110 mmHg Hemorragia
Feto-placenta	Retardo crecimiento Oligohidramnios Distrés fetal	Ausente Puede estar presente Ausente	Presente Presente Presente

AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa

Aunque se observa con frecuencia en las primíparas la pre-eclampsia-eclampsia tiene alta incidencia en multíparas, HTA crónica, diabetes mellitus, enfermedades del colágeno-vascular y autoinmunes; y enfermedad trofoblástica gestacional. La causa básica de la pre-eclampsia-eclampsia se desconoce. Los estudios epidemiológicos han sugerido una causa inmunológica ya que ocurre en mujeres primigrávidas con antecedentes de uso de anticonceptivos, nuevas parejas y familiares con historia de pre-eclampsia.

Una de las formas más severas de la pre-eclampsia es que se produce en el síndrome de HELLP (hemolisis, elevated liverenzimes, low platelets) caracterizado por HTA, hemólisis, hepatólisis y trombopenia grave con riesgo elevado materno fetal que obliga a inducir el parto antes de la semana 32.

CUADRO 23.2
EFFECTOS DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS
DURANTE EL EMBARAZO.

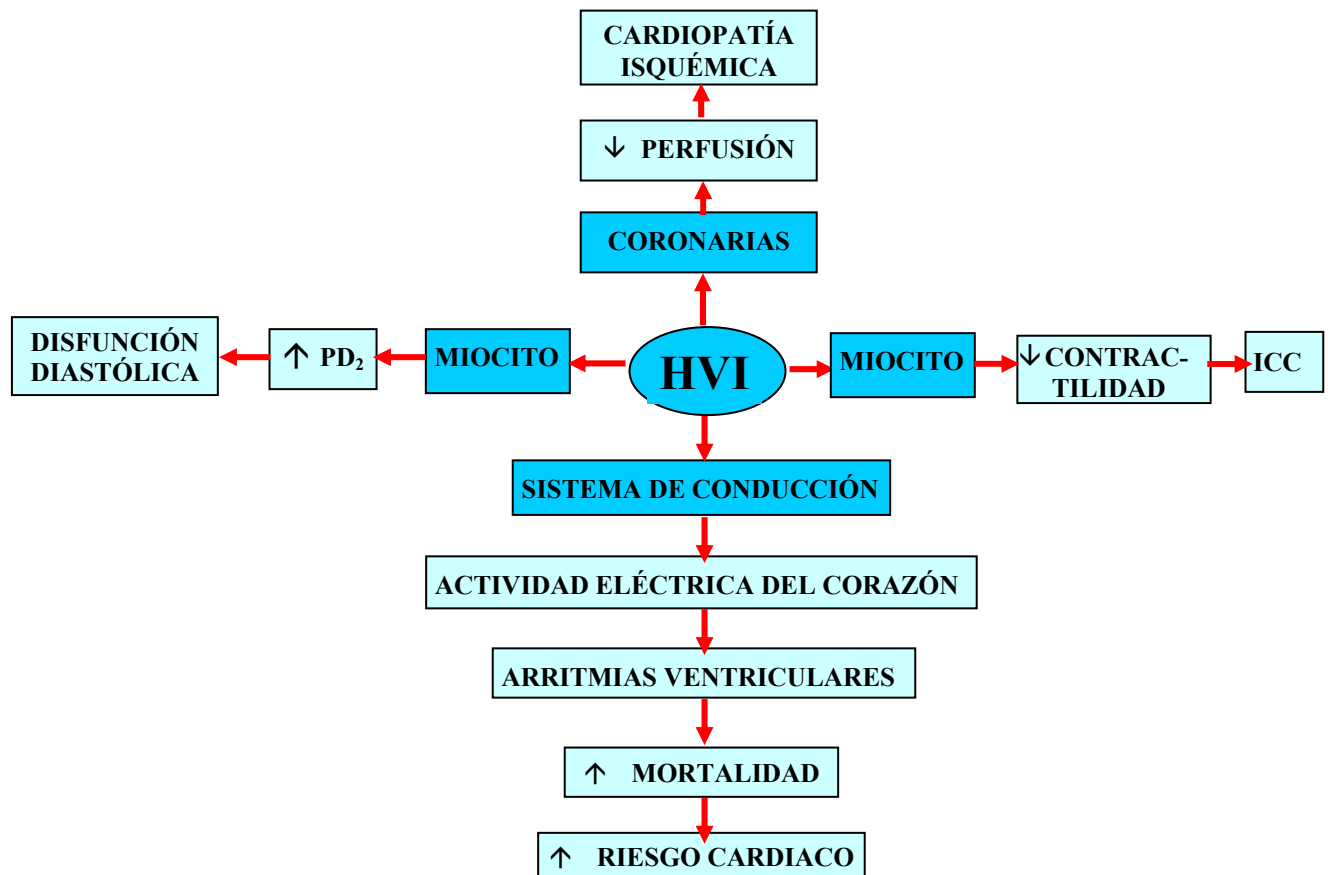
FÁRMACO	EFFECTOS INDESEABLES	CATEGORÍA DE RIESGO	TRIMESTRE EN RIESGO (1,2,3)
DIURÉTICOS TIAZIDAS:			
Clortalidona		B	No recomendamos en la pre-eclampsia
Clorotiazida		B	
Hidroclorotiazida		B	
Indapamida		B	Ninguno
DE ASA:			
Furosemida		C	1
Torasemida		B	Ninguno
AHORADORES DE POTASIO:			
Espironolactona		C	
Triamtereno		B	
BETA-BLOQUEADORES:			
Acebutolol	Retraso del crecimiento intrauterino, hipoglicemia neonatal, bradicardia.	B	1,3 * son seguros en la fase final del embarazo
Atenolol *		C	
Metoprolol *		B	
Propranolol		C	
α-BLOQUEADORES:			
Fentolamina	Sometida a prueba en el embarazo.	C	* de elección durante el embarazo Ninguno
Prazosina		C	
Clonidina		C	
Doxazosina		B	
Metildopa *		B	
α y β:			
Labetalol	Similar a los beta-bloqueadores	C	Mayor seguridad y eficacia en el trimestre 3.
ANTICÁLCICOS:			
Nicardipino	Ninguno. Pueden retrasar el trabajo de parto. Embriopático de manera experimental.	C	Ninguno * con sulfato de magnesio puede reducir hipotensión severa
Nimodipino		C	
Nifedipino*		C	
Verapamilo		C	
Diltiazem		C	
IECA:			
Captopril	Embriopáticos, pueden ser letales	D o X	1,2,3
Enalapril y			
Lisinopril			
VASODILATADOR:			
Hidralazina	De uso habitual en el embarazo (de elección).	C	Ninguno

Hipertrofia ventricular izquierda como factor de riesgo independiente en la HTA

La HVI actuando sobre los tres elementos básicos del corazón (miocito, coronarias y sistema de conducción) provocará la triple repercusión que, consecuentemente, ocasionará: compromiso de llenado ventricular que afecta la función diastólica y de la contractilidad miocárdica (función sistólica) que lleva al paciente a la insuficiencia cardiaca. La HVI también compromete la

perfusión miocárdica ya que comprime las coronarias y eso producirá una cardiopatía isquémica -muchas veces asintomática- con coronarias normales, muerte cardíaca súbita e IMA (Ver Cuadro 24.8). El compromiso en la actividad eléctrica del corazón dará lugar a alteraciones del sistema de conducción que pudiera presentar arritmias ventriculares con incremento de la morbilidad cardíaca y por lo tanto un aumento del riesgo cardíaco para las complicaciones y la muerte por esta causa (Cuadro 24.9).

CUADRO 24.8
FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.



PD₂: presión diastólica final de ventrículo izquierdo
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

Regresión de la HVI

En resumen pudiéramos decir que el corazón del hipertenso está sometido a cinco males (Figura 24.1). El primer mal es la propia HTA, el segundo es que esa HTA a largo plazo producirá una HVI y, secundariamente, esa HVI generará arritmias ventriculares, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca.

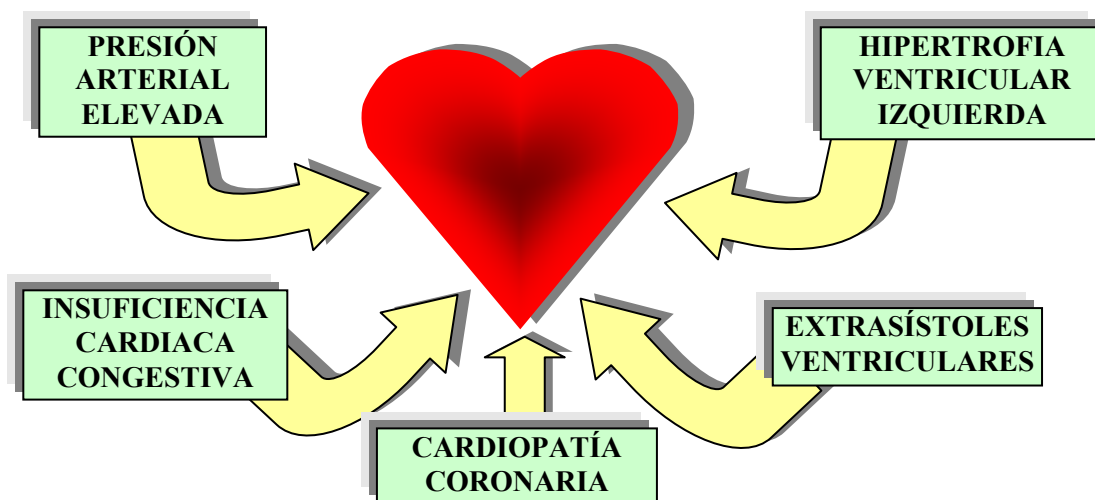
CUADRO 24.9
CLASIFICACIÓN DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA (MODIFICADA).

	DD	HVI ECG - ECO	CF	FE	IC	CI
GRADO I	+	-	N	≥ 50	-	-
GRADO II	+	+	↓	≥ 50	-	-
GRADO III	+	+	↓	≥ 70	+	+
GRADO IV	+	+	↓	< 50	+	++

DD: Disfunción diastólica; CF: Capacidad funcional; IC: Insuficiencia cardíaca; CI: Cardiopatía isquémica

Desde el comienzo de la HTA hasta que se desarrolla la ICC hay todo un proceso fisiopatológico en el que la HVI desempeña un papel decisivo, por lo que -probablemente- la lucha contra el incremento de la masa ventricular izquierda sea la clave de la prevención de la cardiopatía hipertensiva (Ver Cuadro 24.9).

FIGURA 24.1
EL CORAZÓN HIPERTENSO.



Las investigaciones farmacológicas que evalúan drogas antihipertensivas mostraron que alguno de estos agentes son más eficientes que otros en la regresión de la HVI, por ejemplo, los vasodilatadores directos tipo hidralacina o minoxidil no son eficaces -lo cual señala una disociación entre el efecto antihipertensivo y la regresión de la HVI- mientras que los bloqueadores alfa y beta adrenérgicos, los anticálcicos y los IECA son más efectivos. Este hecho no sólo depende de la acción farmacológica, sino también de la duración de la terapéutica.

Diuréticos y regresión de la HVI

Los beneficios de los diuréticos en el corazón hipertenso dependen de la dosis de administración, los efectos secundarios son proporcionales a su mayor dosificación. Ellos actúan sobre dos elementos básicos que son: la HTA y la insuficiencia cardiaca. En relación con la HTA, los diuréticos han demostrado que pueden ser efectivos para descender la presión arterial (Cuadros 24.10 y 24.11) y mejorar la insuficiencia cardiaca pero administrados en altas dosis (Figura 24.2) favorecen la cardiopatía coronaria ya que pueden producir hipomagnesemia,

CUADRO 24.10 RAZONES PARA EL EMPLEO DE DIURÉTICOS COMO ANTIHIPERTENSIVOS DE PRIMERA ELECCIÓN.

- ❑ Papel epidemiológico y fisiopatológico del sodio en la patogenia de la HTA.
- ❑ Efectos farmacológicos y hemodinámicos de los diuréticos.
- ❑ Eficacia terapéutica.
- ❑ Escasos efectos secundarios con el uso de dosis bajas.
- ❑ Buen cumplimiento terapéutico.
- ❑ Relativo bajo costo.

hipopotasemia e hiponatremia y estos desplazamientos de iones pueden agravar los extrasístoles u otras arritmias ventriculares y por último los diuréticos también pueden ocasionar hiperglicemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, todas las cuales pueden provocar cardiopatía coronaria.

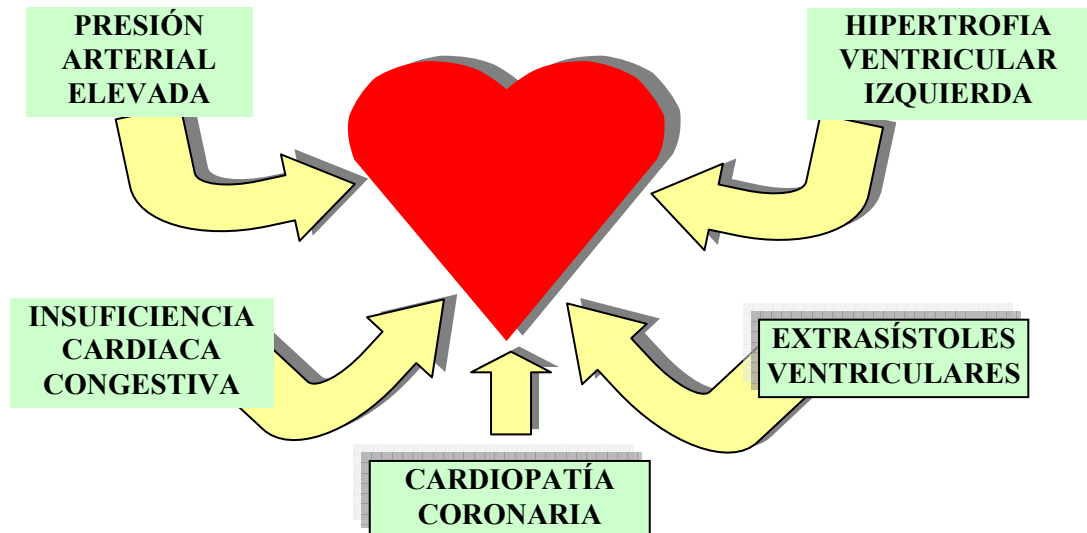
CUADRO 24.11 BENEFICIOS DE LOS DIURÉTICOS EN BAJAS DOSIS EN LA PREVENCIÓN Y REGRESIÓN DE LA HVI.

- ❑ Disminución sobre todo de la presión arterial sistólica.
- ❑ Disminución del volumen ventricular.
- ❑ Disminución del contenido corporal de sodio.
- ❑ Ausencia de modificación significativa del gasto cardíaco.
- ❑ Estimulación refleja simpática y del sistema renina-angiotensina mínima o nula.

Por otro lado, en el estudio VA multicéntrico reciente, que se extendió durante dos años, el mejor de seis agentes sometido a prueba fue la hidroclorotiacida mientras que en otra investigación, a doble ciega, donde se compararon los efectos de indapamida con hidroclorotiacida, nifedipina, enalapril y atenolol sobre hipertensos con HVI demostró que la indapamida a una dosis de 1.25mg/d durante cuatro semanas puede ser mejor que la hidroclorotiacida para reducir la

HVI. En consecuencia, parece que aún, no está claro el mejor criterio de estos fármacos ante la HVI ya que un metaanálisis reciente mostró que diuréticos y betabloqueadores tenían un efecto significativamente inferior a los IECA y antagonistas del calcio para reducir la masa ventricular izquierda. Los resultados del estudio VA multicéntrico se cree que tuvieron influenciado por la población estudiada y el probable efecto de los diuréticos sobre la HTA sistólica.

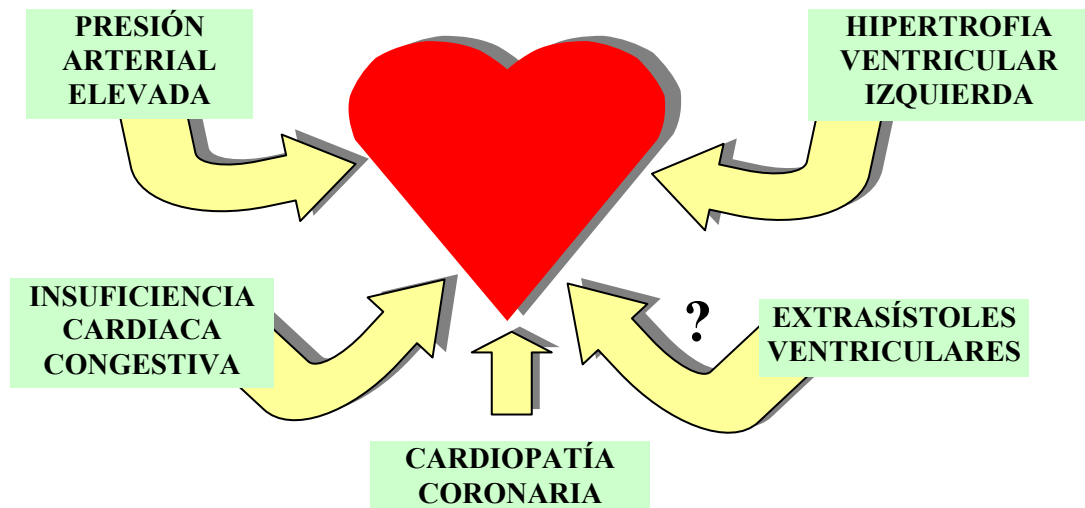
FIGURA 24.2
LOS DIURÉTICOS Y EL CORAZÓN HIPERTENSO.



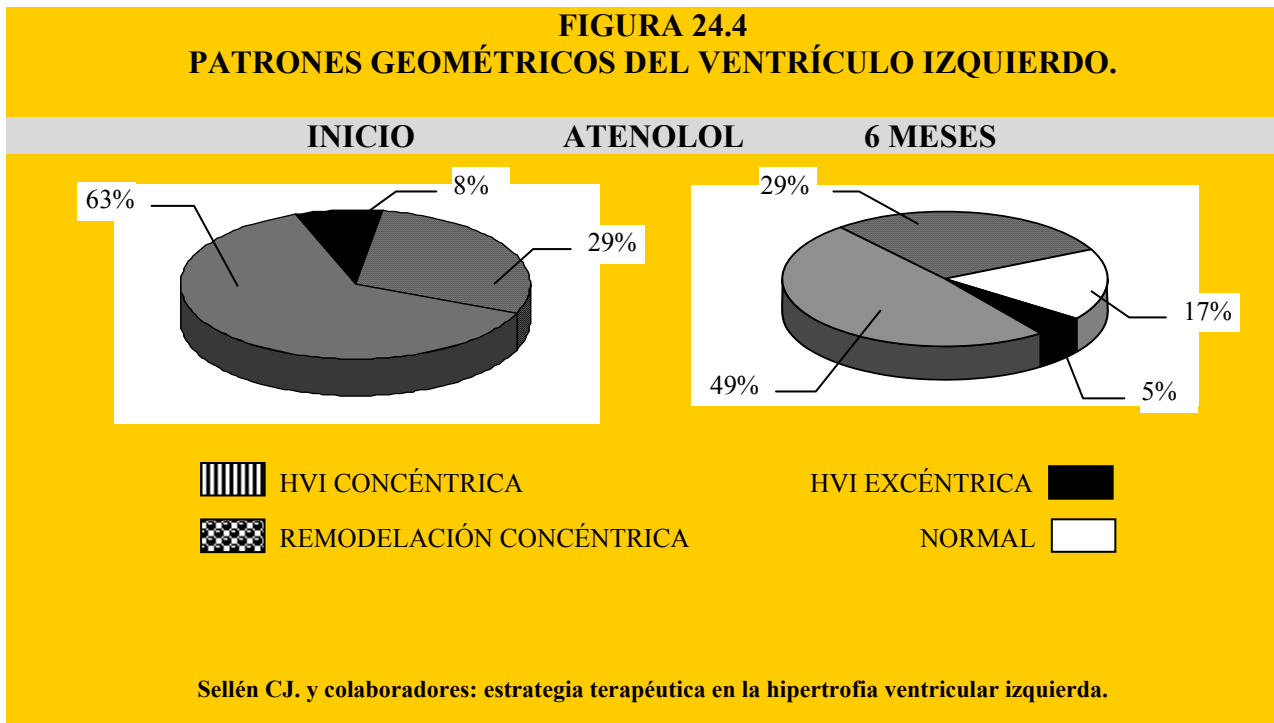
Beta-bloqueadores y regresión de HVI

Los beta-bloqueadores disminuyen la presión, mejoran la HVI, no sabemos como actúan frente a los extrasístoles ventriculares y en ocasiones se observa ritmo ideoventricular. Por supuesto que se pueden administrar en caso de cardiopatía coronaria pero no deben administrarse en insuficiencia cardíaca congestiva debido a su acción inotrópica negativa (Figura 24.3).

FIGURA 24.3
LOS BETA-BLOQUEADORES Y EL CORAZÓN HIPERTENSO.



Los beta-bloqueadores inhiben la estimulación simpática de los receptores beta adrenérgicos que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardiaca, por lo que el principal mecanismo de acción de estos fármacos será el bloqueo de dichos receptores. Sin embargo, se han propuesto otras teorías, entre ellas se menciona que contrarresta el efecto del sistema simpático sobre el aparato yuxtaglomerular renal provocando liberación de renina la cual es bloqueada por los antagonistas beta adrenérgicos.



Además de su efecto sobre el gasto cardíaco, los beta-bloqueadores controlan la función de neuronas adrenérgicas y controlan los centros nerviosos centrales que regulan la PA, así como la sensibilidad de los barorreceptores y la síntesis de prostaglandinas.

Entre los mecanismos por los que los beta-bloqueadores logran regresión del crecimiento miocárdico se señalan: la disminución de la liberación de la noradrenalina (factor de crecimiento tisular) y descenso de la actividad plasmática de renina.

Por tanto, a estos fármacos se les atribuye un papel cardioprotector debido a sus efectos beneficiosos: antiadrenérgicos, antiarrítmicos, antihipertensivos y reductores de la HVI. Figura 24.4.

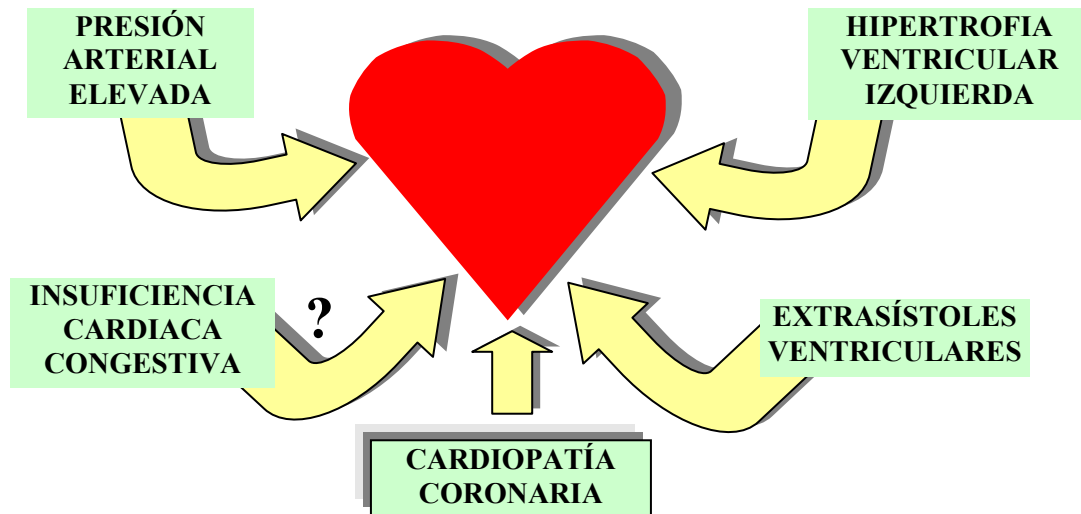
Alfa-bloqueadores y regresión de HVI

Los fármacos adrenérgicos alfa reducen la presión arterial y regresan la HVI por lo que mejoran las extrasistolias ventriculares pero no actúan sobre la cardiopatía coronaria y respecto a la

insuficiencia cardíaca congestiva la situación varía: la metildopa tiene poco efecto para reducir la precarga.

La clonidina, por otra parte, tiene algunas propiedades inotrópicas negativas y las dosis altas pueden llevar al enfermo a la insuficiencia cardíaca congestiva (Ver Figura 24.5).

FIGURA 24.5
LOS FÁRMACOS ANTI-ADRENÉRGICOS Y EL CORAZÓN HIPERTENSO.



Los alfa-bloqueadores se indican en pacientes que tienen algunos trastornos metabólicos: del perfil de lípidos sanguíneos o en diabéticos y en varones con hipertrofia prostática benigna. Se combinan bien con los beta bloqueadores, los diuréticos y con los anticálcicos pudiendo provocar hipotensión excesiva con estos últimos. Se sabe poco sobre su asociación con IECA.

Antagonistas del Calcio y Regresión de HVI

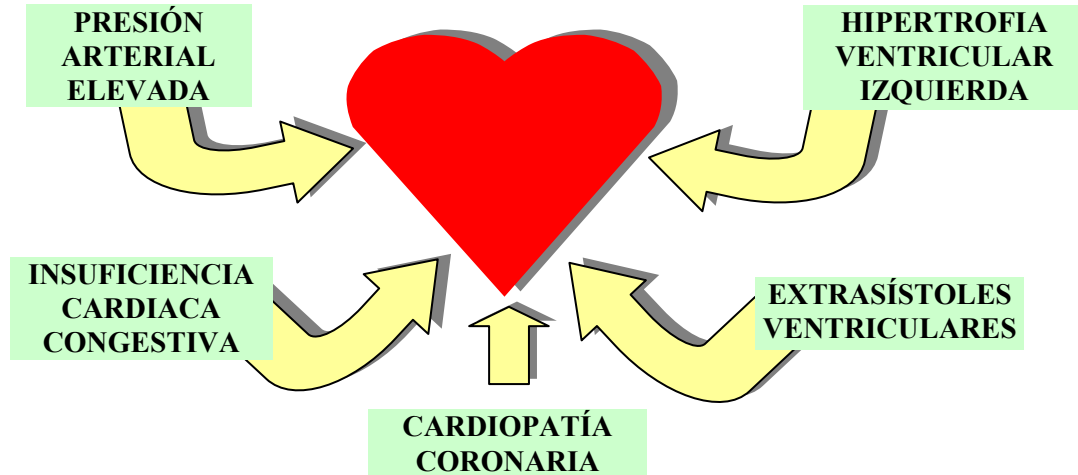
Los antagonistas del calcio como el verapamilo tienen más ventajas que otros de su propia familia para reducir, gradualmente, la presión arterial, proteger los órganos diana e incrementar su flujo sanguíneo; regresan la HVI y disminuyen los extrasístoles ventriculares producidas por la propia HVI (Figura 24.6).

Se señala que los antagonistas del calcio son reductores de la HVI al mermar el contenido miocitario de calcio ya que se postula que el aumento de calcio intracelular es uno de los mecanismos que estimulan la síntesis de proteínas en los miocitos y conduce a su hipertrofia.

Otros efectos beneficiosos de los antagonistas del calcio, además de la regresión de la HVI, incluyen: prevención o mejoría de la función renal en la HTA al aumentar el flujo renal, supresión de arritmias supraventriculares, acción antianginosa al aumentar el flujo coronario, disminución de la demanda de oxígeno por el miocárdio y mejoran el espasmo coronario. Poseen acción

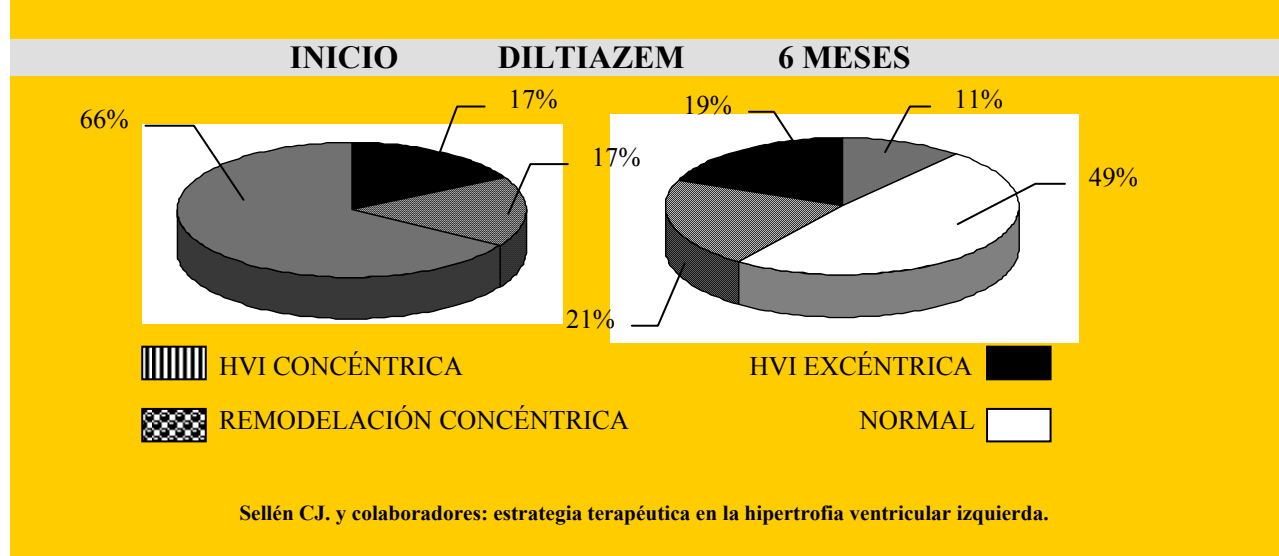
antiaterosclerótica al inhibir los efectos deletéreos que presentan los iones de calcio en la génesis del daño endotelial, la agregación plaquetaria y las alteraciones de la capa íntima.

FIGURA 24.6
ANTAGONISTAS DEL CALCIO E INHIBIDORES ECA
EN EL CORAZÓN HIPERTENSO.



En nuestra experiencia con diltiazem administrado durante seis meses obtuvimos los resultados de la figura 24.7

FIGURA 24.7
PATRONES GEOMÉTRICOS DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.



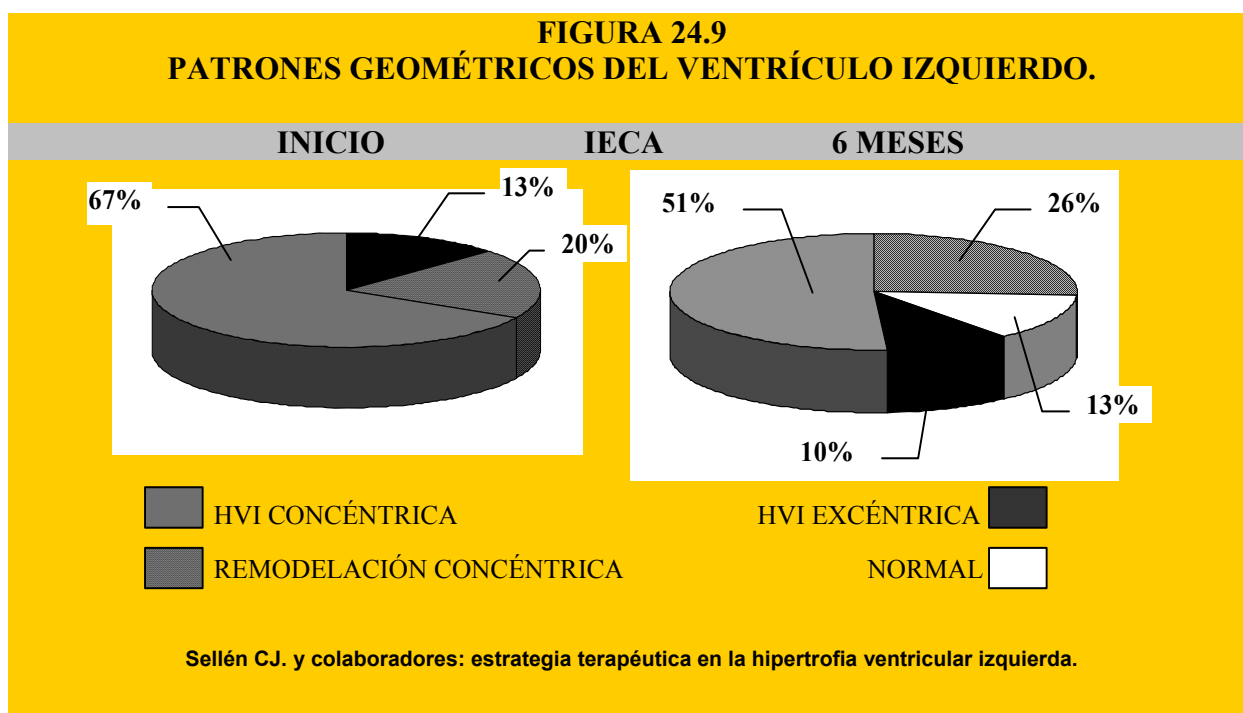
IECA y regresión de HVI

Los cambios anatómicos que se aprecian, a través del ecocardiograma, en la pared posterior, grosor del septum intraventricular, grosor relativo de la pared, masa de ventrículo izquierdo e índice de MVI están reportados como indicadores de regresión de HVI después del tratamiento con IECA y otros fármacos.(Ver Cuadro 24.8)

CUADRO 24.8
CAMBIOS SIGNIFICATIVOS DE LA GEOMETRÍA
VENTRICULAR IZQUIERDA (IECA).

ÍNDICE DE MASA			
MESES			
6	12	18	24
6 %	24 %	34 %	41 %
GROSOR DE LA PARED POSTERIOR Y DEL SEPTUM DE VI			
8 %	26 %	25 %	25 %
INCREMENTO DE LA CAVIDAD DE VI			
15 %	26 %	39 %	42 %
P ≤ 0.001			

La angiotensina-II actúa como un factor de crecimiento miocárdico. En un estudio reciente del autor el patrón geométrico que se halló en mayor frecuencia fue la HVI concéntrica, anomalía más frecuentemente observada en la sobrecarga de presión. En este ensayo clínico realizado durante seis meses hubo cambios de los patrones geométricos del ventrículo izquierdo y regresión de la HVI según muestra la figura 24.9.



Las modificaciones estructurales que aparecían a los seis meses del tratamiento obedecían a cambios significativos del IMVI y la tendencia hacia la normalización del grosor relativo de la pared de VI, todos ellos indicadores sensitivos del patrón anatómico en la HVI.

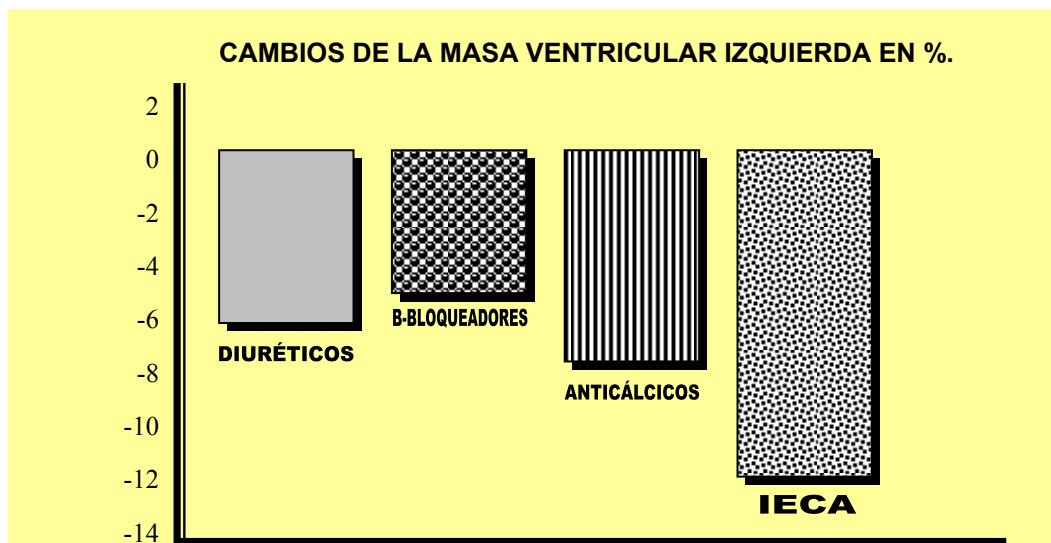
El advenimiento de los IECA ha permitido una mejor comprensión del papel que el sistema renina angiotensina juega en la génesis y mantenimiento de la enfermedad hipertensiva. En su mecanismo de acción en la regresión de la HVI se plantea la inhibición de la producción de angiotensina-II, la cual actúa como factor de crecimiento, demostrado en la correlación positiva entre la actividad de la renina plasmática y el peso del corazón en ratas hipertensas espontáneas.

Por otro lado, a los IECA se les atribuye un papel cardioprotector debido a sus efectos beneficiosos que incluyen:

- Regresión de la HVI y del remodelado vascular.
- Reducen la HTA y el consumo de O₂ miocárdico.
- Inhiben el remodelado ventricular pos IMA y mejora la función ventricular.
- Retrasa la evolución de la insuficiencia cardíaca.
- Modifican la lesión renal y retardan la aparición de nefroangiosclerosis.
- Inhiben las arritmias por isquemia-reperusión.
- Inhiben la progresión de la placa de ateroma.

Cuando se comparan los IECA con un beta-bloqueador cardiosselectivo como el atenolol la diferencia en la calidad de vida es trivial. Igual sucede con los distintos IECA entre sí, pero al compararse con los antagonistas del calcio los efectos indeseables podrían diferir: en el caso de los IECA la tos y algunas reacciones inmunológicas puede obligar a suspender su administración mientras que la cefalalgia y los edemas en miembros inferiores en pacientes que consumen anticálcicos pueden ser el motivo de supresión del fármaco.

CUADRO 24.10
REGRESIÓN DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA
(METANÁLISIS DE 39 ESTUDIOS ALEATORIZADOS).



Informes recientes de dos metanálisis se inclinan a favor del concepto de que los agentes más efectivos para lograr la regresión de la HVI son los IECA y los antagonistas del calcio más que los beta-bloqueadores y los diuréticos.

En nuestra experiencia la monoterapia con IECA, diltiazem y atenolol fue efectiva para controlar la HTA y producir regresión significativa de la HVI en un período de tiempo relativamente corto con modificación de los patrones geométricos del ventrículo izquierdo. Los IECA provocaron elevación discreta del potasio sérico, mientras que el diltiazem mejoró el perfil lipídico y el atenolol lo deterioró. Los efectos indeseables fueron infrecuentes en los tres fármacos evaluados.

CUADRO 24.11
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS QUE INDICAN REGRESIÓN
DE LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.

VARIABLES DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	IECA N = 39		DILTIAZEM N = 47		ATENOLOL N = 35	
	t = 0	t = 6	t = 0	t = 6	t = 0	t = 6
PP	11.9 (1.6)	10.9 ^a (1.6)	11.5 (1.4)	9.4 ^b (1)	11.3 (1.3)	10.6 ^b (1.5)
SEPTUM	12.4 (2.2)	11.3 ^a (2)	11.5 (1.5)	9.3 ^b (1)	11.5 (1.5)	10.6 ^b (1.5)
GRP	0.53 (0.1)	0.51 ^c (0.1)	0.52 (0.1)	0.40 ^a (0.1)	0.53 (0.1)	0.51 ^c (0.1)
ÍNDICE DE MASA	144.4 (44)	127.7 ^a (33)	137.8 (40)	98.9 ^a (22)	127.1 (29)	112.2 ^a (23)

PP- Pared posterior GRP- Grosor relativo de pared
()- Desviación standard t- Tiempo a- p < 0.0001 b- p < 0.001 c- p < 0.05

Sellén CJ. y colaboradores: estrategia terapéutica en la hipertrofia ventricular izquierda.

ARA-II y regresión de HVI

Los ARA-II son una familia de fármacos recién llegados al arsenal terapéutico de HTA. Su primer miembro fue el losartan, menos potente para reducir la PA que los IECA, no así el resto de su grupo (valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan y eprosartan) que han demostrado efectos similares. Los ARA-II bloquean los receptores AT₁, de la A-II y modulan los AT₂ que tienen actividad antiproliferativa y vasodilatadora.

Muchos autores los indican cuando aparece intolerancia a los IECA y otros indistintamente en lugar de los IECA. En la práctica médica y en modelos experimentales los ARA-II reducen, en forma significativa, la masa ventricular izquierda y han mostrado mejor eficacia que el atenolol para regresar la HVI y está por estudiarse si este efecto reductor es superior al que se obtiene con los IECA.

Por otro lado, se sabe que no sólo los fármacos regresan la HVI sino también las medidas no farmacológicas que participan en el control de la HTA. Por tanto, la regresión de la HVI se considera un éxito terapéutico del tratamiento antihipertensivo y se relaciona con un mejor pronóstico.

REPERCUSIÓN CARDIACA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL. FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA. TRATAMIENTO

En la hipertensión arterial (HTA), uno de los órganos más afectados es el corazón. Se establece una relación directa entre la HTA y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), la cual es detectada por diferentes métodos diagnósticos como electrocardiograma (ECG), vectocardiograma, telecardiograma, resonancia magnética nuclear y ecocardiograma (ECO). Este último constituye el de elección en el diagnóstico de las alteraciones anatómicas y funcionales del corazón aunque la resonancia magnética aporta mayor precisión y reproducibilidad para detectar la HVI, pero aún es muy cara.

En un estudio reciente, de tres ensayos clínicos en hipertensos esenciales donde los pacientes se incluían por presentar HVI en el ecocardiograma, se hallaron los siguientes resultados:

CUADRO 25.2
HALLAZGO ELECTROCARDIOGRÁFICO (ECG) EN PACIENTES CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI) POR ECOCARDIOGRAFÍA.

ECG	n	%
Normal	51	42.15
HVI	14	11.57
TRV	28	23.14
HVI+TRV	11	9.09
Bloqueos	7	5.79
Otros	10	8.26
Total	121	100

Sellén CJ. y colaboradores: estrategia en la regresión de la HVI.

La HVI suele cambiar el sentido de la repolarización ventricular y retardar su conducción en dependencia de la masa ventricular izquierda (HVI), y habitualmente en los casos ligeros y moderados del crecimiento del VI pueden hallarse ECG normales.

CUADRO 25.3
ÍNDICE DE VOLTAJE ELECTROCARDIOGRÁFICO EN PACIENTES CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA POR ECOCARDIOGRAFÍA.

Ensayo clínico	1		2		3	
Índice	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Sokolow-Lyon (mm)	29	8(a)	25	10(a)	25	8(a)
Cornell (mm)	15	6(b)	12	6	13	7
Total de pacientes	39		47		35	

Pacientes tratados con IECA (1), diltiazem (2) y atenolol (3)

a = $p < 0.001$ b = $p < 0.05$ DS = desviación estándar

Sellén CJ. y colaboradores. Estrategia en la regresión de la HVI.

En la aparición de alteraciones de la repolarización ventricular ST-T (TRV) intervienen dos factores: grado de lesión y años de duración de la enfermedad hipertensiva.

De los muchos criterios diagnósticos de HVI basado en conclusiones anatómicas y/o ecocardiográficas el del índice de Sokolow-Lyon es el que aporta una mayor especificidad (>95%) y una sensibilidad del 50% (ver Cuadro 25.3).

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de HVI en un ECG es un signo de mal pronóstico.

Existen modificaciones en el ECG que se aceptan en los pacientes hipertensos como indicadores tempranos de cambios a nivel del VI, entre los cuales los TRV y el bloqueo de la transmisión del impulso eléctrico, tanto derecho como izquierdo, son los más significativos, aunque esto último es posible pero a veces resulta difícil. En nuestra experiencia al realizar un ensayo clínico con IECA, se detectaron nueve pacientes con TRV y sin HVI antes de recibir la terapéutica y aumentaron a doce al finalizar la misma, y de igual forma sucedió en el grupo 3 (atenolol) que de 5 hipertensos aumentaron a 8 los portadores de TRV. En ambos grupos obedece a que los sujetos que previamente presentaban HVI asociada a TRV al regresar la MVI disminuyeron los índices de voltaje pero no se modificaron los TRV. Por otra parte la asociación entre HVI y TRV observada en el grupo 1 (IECA) 13 % disminuyó a 8 %, en el grupo 2 (diltiazem) desapareció y en el último grupo (atenolol) de un 11 % descendió a un 3 %, a expensas de la regresión de la hipertrofia cardiaca.

La disminución de la MVI justifica el descenso de los valores de los índices de voltaje electrocardiográficos que indican HVI por regresión de los vectores.

Ecocardiografía.

En el estudio de Ganau, Devereux (1992) en HTA no tratados hallaron los siguientes resultados:

CUADRO 25.4
PATRONES DE ADAPTACIÓN VENTRICULAR EN HTA
(>140-90) SIN TRATAMIENTO.

➡	1. Normal	52 %
➡	2. Remodelación	13 %
➡	3. HVI Excéntrica	27 %
➡	4. HVI Concéntrica	8 %
➡	RPT más alta: remodelación concéntrica	
➡	Riesgos más altos: HVI concéntrica en 10 años: 21% muerte cardíaca. 31% eventos mórbidos.	

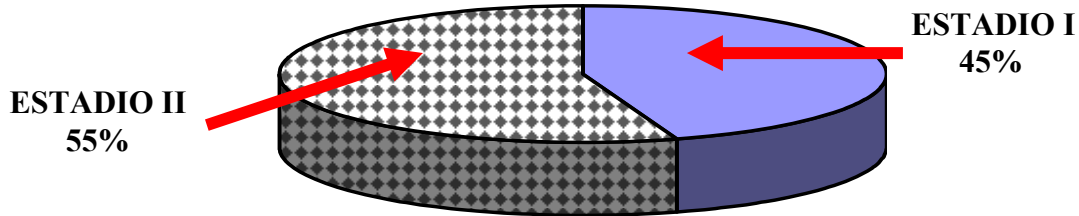
Ganau, Devereux, Roman et. al, 1992.

Mientras que nosotros en un estudio de población hallamos los siguientes patrones geométricos de VI:

CUADRO 25.5: PATRONES GEOMÉTRICOS DEL VI.

Normal	22%
Remodelación	29%
HVI Excéntrica	20%
HVI Concéntrica.....	29%

FIGURA 25.1: REPERCUSIÓN ORGÁNICA DE LA HTA.



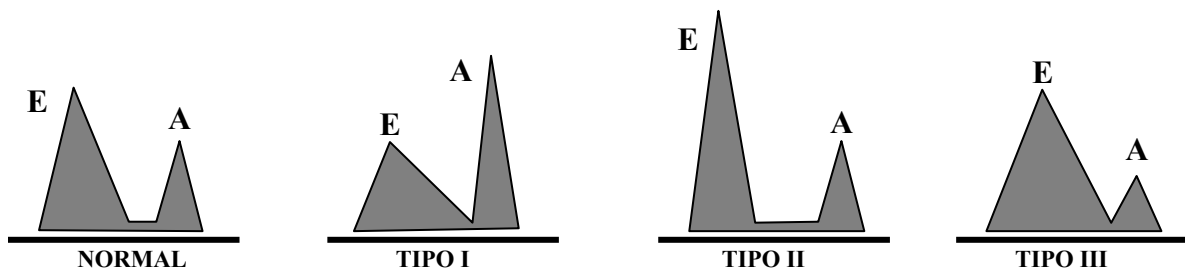
Estos pacientes se distribuyeron según estadio de repercusión orgánica de la HTA: (Repercusión orgánica de la HTA: Sellén Crombet J. y colaboradores)

Medición de la función diastólica

- . Ecocardiografía Doppler (Cuadros 25.6-7)
- . Gammagrafía

Durante la diástole se produce un flujo de sangre que va de aurícula a ventrículo y recibe el nombre de flujograma AV o mitral, el cual puede ser medido, con precisión la velocidad y los intervalos de tiempo y establecer los volúmenes y las presiones de estas cavidades.

FIGURA 25.3: PATRONES DE FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DE VI.



Comentarios terapéuticos

La mayoría de los grupos de drogas, menos los vasodilatadores directos, han mostrado ser capaces de reducir la masa de VI y la PA; la mayor información proviene de los IECA, anticálcicos, alfabloqueadores, betabloqueadores y diuréticos; y más recientemente de los antagonistas de los

receptores de la angiotensina-II (ARA-II) y los antagonistas de la aldosterona que han sido comparados con distintos fármacos confirmando sus excelentes condiciones para el control y regresión no sólo de la HVI sino también del remodelado vascular, aumento de la reserva coronaria, disminución de lesiones cardíacas y no cardíacas como los IECA en los procesos vasculocerebrales y renales, y en las complicaciones cardiovasculares como la ICC y las arritmias cardíacas que se presentan en la cardiopatía hipertensiva y en la isquemia miocárdica aguda o crónica como expresión del daño vascular y cardíaco.

Finalmente, la HTA es una de las principales causas de FA, arritmias cardíacas e insuficiencias cardíacas las cuales tienen alta prevalencia y comorbilidad. La mayoría de las investigaciones concluyen que una regresión de la masa ventricular izquierda reduce los diámetros de la aurícula izquierda y esto disminuye consecuentemente la prevalencia de FA intermitente. Esto puede ser explicado por una mejor función diastólica de VI seguida de un descenso de la resistencia vascular y extravascular de las arterias coronarias.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17: 151-83.
- Adler G, Williams G H. Aldosterone: Villain or Protector? *Hypertension* 2007; 50:31-32.
- Aksnes A, Kjeldsen E, Rostrup M, Omvik P, Hua A, Julius S. Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Cardiac Outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial Population. *Hypertension* 2007; 50: Published online before print, 6 August 2007.
- Álvarez Batard G, Ruso R, Pérez Caballero M D, Fernández Arias M A. Manual clínico del monitoreo ambulatorio de la presión arterial . *Rev cub med* 2006; 45 (4).
- Anuario Estadístico del MINSAP 2000: 74 -75.
- Anuario Estadístico del MINSAP 2005: 87.
- Anuario Estadístico del MINSAP 2006: 87.
- Arguellas Quesada JA. Hipertensión Arterial en el Embarazo. www.ampmd.com Agosto 2007; 75:1-6.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201– 1208.
- Bazzano L, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension* 2007; 50:417-423.
- Beilin L, Puddey B. Alcohol and Hypertension: An Update. *Hypertension* 2007; 50: Published online before print, 6 August 2007.
- Ben-Dov I, Kark J, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of All-Cause Mortality in Clinical Ambulatory Monitoring: Unique Aspects of Blood Pressure During Sleep. *Hypertension* 2007; 49(6):1235-1241.

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25:951-958.
- Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard M, Elston R, et al. Plasma Aldosterone Is Independently Associated With the Metabolic Syndrome. *Hypertension* 2006; 48:239-245.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L, Hypertension in the Very Elderly Trial Workin Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409-2417
- Cabrera IR, Cabrera SA, Cabrera CC, Sellén CJ, Padrón R. Valor del electro y vectorcardiograma combinados en la estimación de la masa ventricular izquierda en la tercera edad. *Acta Científica Venezolana* 1992; 43: 360 - 367.
- Cabrera RI, Sellén CJ, Arjona RI, Leal BE, Gallardo MOG, et al. Prevalencia de Hipertensión Arterial en los trabajadores del Hospital Universitario "General Calixto García". Primera parte. 2006. <http://www.sld.cu>.
- Cabrera RI, Sellén CJ, Arjona RI, Leal BE, Gallardo MOG, et al. Prevalencia de Hipertensión Arterial en los trabajadores del Hospital Universitario "General Calixto García". Segunda parte. 2006. <http://www.sld.cu>.
- Cabrera RI. Fisiopatología de la hipertensión arterial. *Rev. Cub. Cardiol Cir Cardiovascular*. 1996; 10(1):25-8.
- Carey, Robert M. Angiotensin Receptors and Aging. *Hypertension* 2007; 50:33-34.
- Castillo JA, Hidalgo PC, Heredero L, Fernández - Brito JE. Factores genéticos involucrados en la génesis de la Hipertensión Arterial Esencial. *Acta Médica* 1997; 7(1): 25-28.
- Cestari J, Vinicius M, Compagno L. Training-Induced Pressure Fall in Spontaneously Hypertensive Rats Is Associated With Reduced Angiotensinogen mRNA Expression Within the Nucleus Tractus Solitarii. *Hypertension* 2007; 50: Published online before print, 6 August 2007.
- Chow Wing-Sun, Cheung B, Tso A, Xu A, Wat N, Fong C, Ong L, Tam S, et al. Hypoadiponectinemia as a Predictor for the Development of Hypertension: A 5-Year Prospective Study. *Hypertension* 2007; 49(6):1455-1461.
- Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; 15:198-206.
- Cingolani H, Villa-Abrille M, Cornelli M, et al. The Positive Inotropic Effect of Angiotensin II: Role of Endothelin-1 and Reactive Oxygen Species. *Hypertension* 2006; 47:727-734.
- Cipolla, Marilyn J. Cerebrovascular Function in Pregnancy and Eclampsia. *Hypertension* 2007; 50:14-24.
- Coca A. et al. Prevalencia de Síndrome Metabólico en la Hipertensión Arterial. Estudio DICOPRES 2006. *Hipertensión* 2006; 23(1):148-56.
- Colagiuri S, Lee C, Huxley R, Woodward M. Metabolic Syndrome and Early Death. *Hypertension* 2007;50(1):e5.
- Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. *J Hipertens* 2001; 6: 83- 110.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. 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.
- David B. Young. Potassium Depletion and Diastolic Dysfunction. *Hypertension* 2006; 48:201-202.

- De Simone G, Devereux R, Chinali M, et al. for the Strong Heart Study Investigators. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adults With Initial Optimal Blood Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:162-167.
- Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens* 1996; 14 (2): 95-102.
- Devereux RB. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1997; 95: 1983 - 1985.
- Dhingra R, Pencina M, Wang T, Nam BH, Benjamin E, Levy E, Larson M, Kannel W, D'Agostino R, Vasan RS. Electrocardiographic QRS Duration and the Risk of Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:861-867.
- Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G, on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:29-38.
- Dohlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281- 1295.
- Dohlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95 - 110.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46:156-161.
- Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86-92.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207.
- Eriksson J, Forsen T, Kajantie E, Osmond C, Barker D. Childhood Growth and Hypertension in Later Life. *Hypertension* 2007; 49(6):1415-1421.
- Ernest ME, et al. Comparative antihypertensive effects of Hydrocloro-thiazide and Chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *J Hypertens* 2006 47: 352 -58.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:459-464.
- Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey DR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265: 489 - 495.
- Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy B. Hypertension: A Disease of the Microcirculation? *Hypertension* 2007;48(6):1012-1017.
- Filippone J, Bisognano J. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2007; 16(5):403-408.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremiera B, Laks T, Kotalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in

- Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22:847–857.
- Franks Paul W, Olsson Tommy. Metabolic Syndrome and Early Death: Getting to the Heart of the Problem. *Hypertension* 2007; 49(1):10-12.
- Friday G, Altger M, Lai SM. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002; 33: 2652 - 7.
- Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, et al., for the Systolic Hypertension in the Elderly Research Group. Serum lipids and incidence of coronary heart disease: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation* 1996; 94: 2381 - 2388.
- Fu Qi, Levine Benjamin D. Hypertension and Anti-hypertensive Therapy in Elderly Women: How Much Do We Really Know? *Hypertension* 2007; 50: Published online before print, 6 August 2007.
- Fujita M, Ando K, Nagae A, Fujita T. Sympathoexcitation by Oxidative Stress in the Brain Mediates Arterial Pressure Elevation in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension* 2007; 50:360-367.
- G, Schillaci G, De Caterina R. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2007; 50:325-332.
- Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, Choi L, Pohar B, Jordan J, Paranjape S, Farley G, Biaggioni I. Contribution of Endothelial Nitric Oxide to Blood Pressure in Humans. *Hypertension* 2007;49(1):170-177.
- Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7): 1550 - 1558.
- Gangwisch J, Heymsfield S, Boden-Albala B, et al. Short Sleep Duration as a Risk Factor for Hypertension: Analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006; 47:833-839.
- Granger JP, LaMarca BB, Cockrell K, Sedeek M, Balzi C, Chandler D, Bennett W. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. *Methods Mol Med*. 2006; 122:383-392.
- Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young israeli adults. *Hypertension* 2006; 48:254-259.
- Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C, Burt V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. *Circulation* 2006; 113:213-21.
- Haider A, Larson MG, Benjamín EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1988; 32: 454 – 1459.
- Handles J. Hypertension urgency. *J Clin Hypert*. 2006; 8:61-69.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 243–250.
- Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, Joyner M, Eisenach J H. Baroreflex Sensitivity Inversely Correlates With Ambulatory Blood Pressure in Healthy Normotensive Humans. *Hypertension* 2007; 50:41-46.
- James M, Tullett J, Hemsley A, Shore A. Effects of Aging and Hypertension on the Microcirculation. *Hypertension* 2006; 47:968-974.
- Jones Daniel, Hall John E. World Hypertension Day 2007. *Hypertension* 2007; 49(5):939-940.
- Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 851 - 931.

- Kaplan NM. Systemic Hypertension: mechanisms and diagnosis in: Braunwald. E. Heart disease 4th ed. Philadelphia: WB Saunder company 1992; Chapter 28: 817-851.
- Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2005; 22:863–869.
- Kaplan Norman M. Is There an Unrecognized Epidemic of Primary Aldosteronism? (Con). *Controversies in Hypertension*. *Hypertension* 2007; 50: Published online before print, 6 August 2007.
- Kazuomi K. Vascular Damage in Exaggerated Morning Surge in Blood Pressure. *Hypertension* 2007; 49(4):771-772.
- Kimura T, Yokoyama T, Matsumura Y, Yoshiike N, Date C, Muramatsu M, anaka H. NOS3 genotype - dependent correlation between blood preassure and physical activity. *Hypertension* 2003; 41: 335 - 60.
- Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, paril S, Snapinn S, Wedel H, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491–1498.
- Klungle OH, Kaplan RC, Keckbert ST, et al. Control of blood pressure and risk of stroke among pharmacologically treated hypertensive patients. *Stroke* 2000; 31: 420 - 424.
- Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007; 49:55–61.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345 - 352.
- Kostis JB, Berge KG, Davis BR, Hawkins CM, Probstfield J. Effect of atenolol and reserpine on selected events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *Am J Hypertens* 1995; 8: 1147 - 1153.
- Krakoff Lawrence R. Cost-Effectiveness of Ambulatory Blood Pressure: A Reanalysis. *Hypertension* 2006; 47: 29-34.
- Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensinaldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; 25:25–35.
- Kuwasako K, Kitamura K, Kangawa K, Ishiyama Y, Kato J, Eto T. Increased plasma proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in patients with essential hypertension. *Ann Clin Biochem* 1999; 36 (5): 622-8.
- Laurent Stephane, Boutouyrie Pierre. Recent Advances in Arterial Stiffness and Wave Reflection in Human Hypertension. *Hypertension* 2007; 49(6):1202-1206.
- Law MR, Wald MJ, Morris K et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427-1434.
- Lee J, Kim Y-G, Choi Y-H, et al. Serum Uric Acid Is Associated With Microalbuminuria in Prehypertension. *Hypertension* 2006; 47:962-967.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561 - 1566.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.

- Lillie Elizabeth O, O'Connor Daniel T. Early Phenotypic Changes in Hypertension: A Role for the Autonomic Nervous System and Heredity. *Hypertension* 2007; 50: Published online before print, 6 August 2007.
- Macías CI, Cordiés JL, Landrove RL, Pérez CD, Vázquez VA, Alfonso GJ, Navarro DD, Agramante PS, Dueñas HA, Sellén CJ, et al. MINSAP. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial. Servimpres. La Habana. 1998.
- Macías CI. Epidemiología de la Hipertensión Arterial. *Acta Médica* 1997; 7(1): 15-24.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano F, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension* 2007; 49(1):40-47.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846–853.
- Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25:1087–1094.
- McNiece K.; Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, Sorof J, Portman R. Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Adolescents: Analysis of Risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group Staging Criteria. *Hypertension* 2007;50:392-395.
- Mehta S, Rame J E, Khera A, Murphy S, Canham R, Peshock R, et al. Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation. *Hypertension* 2007; 49(6):1196-1201.
- Mellen P, Bleyer A, Herrington D. Response to Treatment of Hyperuricemia in Essential Hypertension. *Hypertension* 2007; 49(6):e46.
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47:149–154.
- Ministerio de Salud Pública. Propósitos de la Salud Pública para el 2015. MINSAP, La Habana, 2006. <http://www.sld.cu>.
- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Buenos Aires, 2004.
- Mitchell G, Guo Chao-Yu, Kathiresan S, Vasan R S, Larson M. et al. Vascular Stiffness and Genetic Variation at the Endothelial Nitric Oxide Synthase Locus: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2007; 49(6):1285-1290.
- Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439.
- Modesti P, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Mancia G, Gensini GF, Parati GF. Weather-Related Changes in 24-Hour Blood Pressure Profile: Effects of Age and Implications for Hypertension Management. *Hypertension* 2006; 47:155-161.
- Molé G, Ceráosla G. The metabolic syndrome and its relationship to hypertension target organ damage. *J Clin Hypert* 2006; 8:195-201.

- Mora-Maciá J. Variabilidad de la presión arterial. En: Cronoterapia de la hipertensión. Ediciones Ergón: Madrid, 1998: 99-124.
- Moser M, Ozzo JJ. Hypertension emergencies. *J Clin Hypert*. 2006; 8:275-81.
- Mulrov C. Evidence-based hypertension. London: BMJ books, 2001.
- Multiple Risk factor Intervention Trial Research Group. Mortality rates after 10.5 years for participants in the multiple risk factors. Intervention trial (MRFIT): findings related a prior hypotheses of the trial. *JAMA* 1990; 263: 1795 - 1801.
- Muthumala A, Montgomery H, Palmen J, Cooper J, Humphries S. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype Interacts With Systolic Blood Pressure to Determine Coronary Heart Disease Risk in Healthy Middle-Aged Men. *Hypertension* 2007; 50:348-353.
- Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L, Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409-2417.
- Nagata D, Takahashi M, Sawai K, Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Hirata Y, Naruse. Molecular Mechanism of the Inhibitory Effect of Aldosterone on Endothelial NO Synthase Activity. *M. Hypertension* 2006; 48:165-171.
- Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart background and current application Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:181-204.
- Norman R, Campbell C, Karen Tu, Rollin Brant, Minh Duong-Hua, Finlay A. McAlister for the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. The Impact of the Canadian Hypertension Education Program on Antihypertensive Prescribing Trends. *Hypertension* 2006; 47:22-28.
- O' Brien E, Sheridan J, O Malley K. Dipper and non-dippers. *Lancet* 1998; 2: 397-405.
- O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi - automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 607-619.
- O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren Reduces Blood Pressure and Suppresses Plasma Renin Activity in Combination With a Thiazide Diuretic, an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, or an Angiotensin Receptor Blocker. *Hypertension* 2007;49(2):276-284.
- O'Brien Eoin. Is the Case for ABPM as a Routine Investigation in Clinical Practice Not Overwhelming? *Hypertension* 2007; 50:284-286.
- OMS Informe sobre la salud en el mundo 2006. Ginebra 2006; 1-16.
- Ong KL, Cheung B, Man YB, Lau CP, Lam K. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49(1):69-75.
- Opie LH. Fármacos en cardiología. Parke-Daves: Boston. 1995.
- Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005; 23:1203-1209.
- Pearce SH, Merriman TR. Genetic progress towards the molecular basis of autoimmunity. *Trends Mol Med*. 2006; 12:90-98.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, García-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816.

- Pérez CMD, Dueñas HA, Alfonso GJ, Vázquez VA, Navarro PD, Hernández CM, Landrove RD, Sellén CJ, et al. Guía cubana de HTA 2006. <http://www.sld.cu>.
- Pessina AC, Casiglia E. Isolated systolic hypertension: epidemiologic aspects, prevention, and risk. *Cardiologia* 1994; 39 12: 235-239.
- Pickering T, Eguchi K, Kario K. Masked Hypertension: A Review. *Hypertension Research* 2007; 30(6):479-488.
- Pickering T, for American Society of Hypertension ad hoc panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 9: 1-11.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006; 354:2368–2374.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al., for the ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study. ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747 - 752.
- Psaty BM, Lumley T, Furber CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
- Response to Sympathetic Activity, Heart Failure, Obesity, and Metabolic Syndrome: Is There Any Role for Sleep Apnea? *Hypertension* 2007; 49(6):e39.
- Reudelhuber T, Bernstein K, Delafontaine P. Is Angiotensin II a Direct Mediator of Left Ventricular Hypertrophy? Time for Another Look. *Hypertension* 2007; 49(6):1196-1201.
- Ridker P, Danielson E, Rifai N, Glynn R for the Val-MARC Investigators. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein: Primary Report of the Val-MARC Trial. *Hypertension* 2006; 48:73-79.
- Rosel EA, Salvetti M. Treatment of hypertensive urgencias and emergencias. ESH. Scientific Newsletter. 2006; 7: no.8.
- Rosendorff C, Black H R, Cannon C P, Gersh B, Gore J, Izzo J, Kaplan N M, O'Connor C, O'Gara P, Oparil S. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2007; 50(2):e28-e55.
- Sáez T, et al. Hipotensión ortostática en la población anciana y su relación con el tratamiento antihipertensivo. *Med Clin* 2000; 114 (14): 525-9.
- Safar, Michel E. Mechanism(s) of Systolic Blood Pressure Reduction and Drug Therapy in Hypertension. [Sixth International Workshop on Structure and Function of the Vascular System]. *Hypertension* 2007; 50:167-171.
- Salas S, Giacaman A, Romero W, Downey P, Aranda E, Mezzano D, Vio C. Pregnant Rats Treated With a Serotonin Precursor Have Reduced Fetal Weight and Lower Plasma Volume and Kallikrein Levels. *Hypertension* 2007;50: Published online before print, 6 August 2007.
- Salas S, Marshall G, Gutiérrez B, Rosso P. Time Course of Maternal Plasma Volume and Hormonal Changes in Women With Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension* 2006;47: 203-208.
- Sata M, et al. Adrenomedullin and nitric oxide inhibit human endothelial cell apoptosis via a cyclic GMP-independent mechanism. *Hypertension* 2000; 36: 83-87.
- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham study. *Circulation* 1987; 75 (I): I 26 - I33.
- Savoia C, Touyz R, Endemann D, Pu Q, Ko E, De Ciuceis C, Schiffrin E. Angiotensin Receptor Blocker Added to Previous Antihypertensive Agents on Arteries of Diabetic Hypertensive Patients. *Hypertension* 2006; 48:271.

- Schillaci G, Pirro M, Pucci G, et al. Different Impact of the Metabolic Syndrome on Left Ventricular Structure and Function in Hypertensive Men and Women. *Hypertension* 2006; 47:881-886.
- Schillaci Giuseppe, Pirro Matteo. Hypoadiponectinemia: A Novel Link Between Obesity and Hypertension? *Hypertension* 2007; 49(6):1217-1219.
- Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006; 24:S3 (abstract).
- Schultz, Harold D, Li Yu L, Ding Yanfeng. Arterial Chemoreceptors and Sympathetic Nerve Activity: Implications for Hypertension and Heart Failure. *Hypertension* 2007; 50:6-13.
- Sellén CJ, Cabrera RI, Gallardo MOG, Díaz PL, Peláez HI, García HL. Estrategia Terapéutica en la Regresión de la Hipertrofia Ventricular Izquierda. Premio al Mejor Trabajo Científico del Año 1996. Ministerio de Salud Pública. Ciudad de La Habana, 1996: 1-47.
- Sellén CJ, Cabrera RI, Gallardo MOG, Díaz PL. Repercusión Orgánica de la Hipertensión Arterial. Premio al Mejor Trabajo Científico del Año 1994. Ministerio de Salud Pública. Ciudad de La Habana 1994:1-40.
- Sellén CJ, Cabrera I, Díaz L, Gallardo G, Sueiro M. Regresión de hipertrofia ventricular izquierda con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. *Rev. Cubana Invest Biomed* 1996; 15: 16 -20.
- Sellén CJ. Calidad de la atención sentida en personas mayores residentes en Pamplona. Departamento de Bienestar Social, Deporte y Juventud. Gobierno de Navarra, Pamplona 1999; 1-38.
- Sellén CJ. El síndrome de hipertensión arterial en la tercera edad. Convención Gerontovida 99. III Congreso del Comité Latinoamericano de la Asociación Internacional de Gerontología. La Habana, 27 de Septiembre al 1 de Octubre de 1999.
- Sellén CJ. Estrategia para el control de la hipertensión arterial en Ciudad de La Habana. Primer Congreso Cubano de Hipertensión Arterial. IV Jornada Caribeña. La Habana 2001.
- Sellén CJ. Hipertensión arterial. Diagnóstico, tratamiento y control. Editorial "Felix Varela" Ciudad de La Habana. 2002: 10-329.
- Sellén CJ. Manual de Hipertensión Arterial - I. Ciencias Médicas, La Habana 1997; 1-56.
- Serne E, de Jongh R, Eringa E, Izerman R, Stehouwer C. Microvascular Dysfunction: A Potential Pathophysiological Role in the Metabolic Syndrome. [Sixth International Workshop on Structure and Function of the Vascular System]. *Hypertension* 2007;50(1):204-211.
- SHEP cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991; 265: 3255- 3264.
- Shibao C, Gamboa A, Abraham R, Raj SR, Diedrich A, Black B, Robertson D, Biaggioni I. Clonidine for the Treatment of Supine Hypertension and Pressure Natriuresis in Autonomic Failure. *Hypertension* 2006; 47:522-526.
- Spence David. Individualized Therapy for Hypertension. *Hypertension* 2006; 47: e11.
- Srinivasan S, Myers L, Berenson G. Changes in Metabolic Syndrome Variables Since Childhood in Prehypertensive and Hypertensive Subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2006; 48:33-39.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 350: 757 - 764.
- Sutton-Tyrrell K, Mackey RH., Holubkov R Vaitkevicius PV, Spurgeon HA, Lakatta EG. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly *Am J Hypertens* 2001; 14: 463-468.

- Task Force, ESH, ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1105-87.
- Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H, ONTARGET/ TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148:52–61.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid - Lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high - risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid - Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981 -97.
- 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.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Inter Med* 1997; 157: 2413 -2446.
- Vademecum Internacional. Edición 47. Madrid: Medicom, 2006.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual life-time risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002; 287:1003-1010.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet*. 2001; 358:1682.
- Vaughan CJ, Delante N. Hypertensive Emergencies. *Lancet* 2000; 356(9227): 411-17.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203–208.
- Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23: 2055–2061.
- Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006; 24:1681–1682.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
- Waeber B, Brunner H. R. Registro ambulatorio de la presión arterial. Basilea, ediciones Roche 1994.
- Wajngarten M, Gebara O. Hipertensión en los ancianos: ¿por qué, cuándo y cómo tratarlos? *Cardiovascular* 1998; 19(5): 218-221.
- Wallace S, Yasmin McEniery C, Maki-Petaja K, Booth A, Cockcroft J, Wilkinson I. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. Sixth International Workshop on Structure and Function of the Vascular System. *Hypertension* 2007; 50(1):228-233.

- Williams SM. et al. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 2-6.
- Xia Y, Ramón S, Kellems. Potential Roles of Angiotensin Receptor-Activating Autoantibody in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Hypertension* 2007; 50:269-275.
- Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G, et al. Status of Uric Acid Management in Hypertensive Subjects. *Hypertension Research* 2007; 30:549-554.
- Yamasaki S, et al. Effects of bradykinin on prostaglandin I₂ synthesis in human vascular endothelial cell. *Hypertension* 2000; 36: 201-205.
- Yamashita T, Yamamoto E, Kataoka K, Nakamura T, Matsuba S, Tokutomi Y, Dong Y, Ichijo H, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Apoptosis Signal-Regulating Kinase-1 Is Involved in Vascular Endothelial and Cardiac Remodeling Caused by Nitric Oxide Deficiency. *Hypertension* 2007;50: Published online before print, 6 August 2007.
- Zhang Y, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population based sample: the strong heart study. *Hypertension* 2006; 47:410-414.
- Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Xia L, Abbasi S, Hewett PW, Sun CX, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin II induces soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circ Res.* 2007; 100:88-95.
- Zimmet P, George K, Alberti MM, Serrano RM. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: Fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1371-1376.