

## Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México

Martín Rosas-Peralta *et al.*

### Artículos de revisión

#### Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente

Martín Rosas-Peralta *et al.*



#### Complicaciones cardiovasculares de la crisis hipertensiva

Martín Rosas-Peralta *et al.*



#### Hipertensión arterial sistémica en el adulto mayor. Recomendaciones para la práctica clínica

Martín Rosas-Peralta *et al.*



#### Tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica

Silvia Palomo-Piñón *et al.*



#### Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa

Martín Rosas-Peralta *et al.*



**DIRECTOR GENERAL**

Mikel Andoni Arriola Peñalosa

**DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS**

José de Jesús Arriaga Dávila

**JEFA DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN,  
INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE  
SALUD**

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

**COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN  
SALUD**

Salvador Casares Queralt

**JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN  
EDUCATIVA**

Norma Magdalena Palacios  
Jiménez

**EDITORES EMÉRITOS**

Francisco Olvera Esnaurrizar  
Juan Manuel Saucedo García  
Francisco Espinosa Larrañaga

**JEFE DE EDITORES**

Manuel Ramiro H.

**EDITORES ASOCIADOS**

Arturo Fajardo Gutiérrez  
María Gabriela Liceaga Craviotto  
Laura del Pilar Torres Arreola  
Olga Lidia Vera Lastra

**CONSEJEROS EMÉRITOS**

Silvestre Frenk Freund  
Jesús Kumate Rodríguez  
Alberto Lifshitz

**CONSEJO EDITORIAL**

Héctor G. Aguirre Gas  
Petróleos Mexicanos  
César Athié Gutiérrez  
Secretaría de Salud  
Víctor Hugo Borja Aburto  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
José Halabe Cherem  
Academia Nacional de Medicina  
Carlos Lavalle Montalvo  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Abraham Majluf Cruz  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Marco Antonio Martínez Ríos  
Instituto Nacional de Cardiología  
Guillermo J. Ruiz Argüelles  
Academia Nacional de Medicina  
Arturo Zárate Treviño  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL**

Australia  
Paul Z. Zimmet  
Colombia  
Hugo Castaño Ahumada  
España  
Carlos Campillo Artero  
Estados Unidos  
Jaime Davison  
Horacio Jinich Brook  
Erlo Roth  
Luis Horacio Toledo Pereyra  
Finlandia  
Jaakko Tuomilehto  
Inglaterra  
Graham R. V. Hughes  
Uruguay  
Blanca Stéffano de Perdomo

**COMITÉ EDITORIAL NACIONAL**

Octavio Amancio Chassin  
Secretaría de Salud  
Roberto Arenas Guzmán  
Secretaría de Salud  
Lilia Patricia Bustamante Montes  
Universidad Autónoma del Estado de México  
Alfonso Martín Cueto Manzano  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Adolfo Chávez Negrete  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Juan Carlos de la Fuente Zuno  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
María del Carmen García Peña  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Gerardo Guinto Balazar  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Oscar Arturo Martínez Rodríguez  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Haiko Nellen Hummel  
Colegio Mexicano de Medicina Interna  
Rafael Rodríguez Cabrera  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Javier Santacruz Varela  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Carlos Viesca Treviño  
Academia Mexicana de Historia de la Medicina  
Miguel Ángel Villasis Keever  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Arturo Viniestra Osorio  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Niels Wachter Rodarte  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Lydia Estela Zerón Gutiérrez  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**VERSIÓN ELECTRÓNICA**

Gabriela Ramírez Parra

**CUIDADO DE LA EDICIÓN**

Iván Álvarez Hernández  
Omar Vivas Medrano

**REVISIÓN Y CORRECCIÓN DEL IDIOMA  
INGLÉS**

Iván Álvarez Hernández  
Omar Vivas Medrano

**DISEÑO GRÁFICO**

Mylene Araiza Márquez  
Tannia Y. Juárez Rivera

**BIBLIOTECÓLOGOS**

David J. Espinosa Almaguer  
Ana María López Jasso

**ASISTENTE EDITORIAL**

Ivón Luna Robles

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices Redalyc, MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbio-med, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 18 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 1 de junio de 2016. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

Impresa en México. Dat@ Color Impresores, S. A. de C. V. Avena 201, Granjas México, Delegación Iztacalco, Ciudad de México, C.P. 08400, Tel. 58037695. Correo: datacolor@prodigy.net.mx

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883  
CARACTERÍSTICA: 229441116 ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54 Supl 1:S1-112  
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores  
Teléfono y fax: (55) 5761 2325  
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

## En este número In this issue



### Las imágenes

En portada: *Mi corazón hace "Tic Tac"*

Por: Tannia Y Juárez Rivera

En artículo destacado: *Alertas en el embarazo*

Por: Tannia Y Juárez Rivera

### Editoriales

#### Editorials

#### S3

##### La hipertensión arterial sistémica en México. Un consenso para combatirla

*Systemic arterial hypertension in México. A consensus to mitigate its comorbidities*

Gilberto Pérez-Rodríguez

#### Aportaciones originales Original contributions

#### S6

##### Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México

*Consensus on Systemic Arterial Hypertension in México*

Martín Rosas-Peralta,

Silvia Palomo-Piñón,

Gabriela Borrayo-Sánchez,

Alejandra Madrid-Miller,

Eduardo Almeida-Gutiérrez,

Héctor Galván-Oseguera,

José Antonio Magaña-Serrano,

Guillermo Saturno-Chiu,

Erick Ramírez-Arias,

Efrén Santos-Martínez,

Enrique Díaz-Díaz,

Selene Janette Salgado-Pastor,

Gerardo Morales-Mora,

Luz Elena Medina-Concebida,

Olivia Mejía Rodríguez,

Claudia Elsa Pérez-Ruiz,

Luis Raúl Chapa Mejía,

Cleto Álvarez Aguilar,

Gilberto Pérez-Rodríguez,

María Guadalupe Castro-Martínez,

Joaquín López-Bárcena,

Ramón Paniagua-Sierra

### Artículos de revisión

#### Review articles

#### S52

##### Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente

*Systemic arterial hypertension in child and adolescent*

Martín Rosas-Peralta,

Luz Elena Medina-Concebida,

Gabriela Borrayo-Sánchez,

Alejandra Madrid-Miller,

Erick Ramírez-Arias,

Gilberto Pérez-Rodríguez

#### S67

##### Complicaciones cardiovasculares de la crisis hipertensiva

*Cardiovascular complications of hypertensive crisis*

Martín Rosas-Peralta,

Gabriela Borrayo-Sánchez,

Alejandra Madrid-Miller,

Erick Ramírez-Arias,

Gilberto Pérez-Rodríguez

#### S75

##### Hipertensión arterial sistémica en el adulto mayor. Recomendaciones para la práctica clínica

*Systemic arterial hypertension in the elderly. Recommendations for clinical practice*

Martín Rosas-Peralta,

Gabriela Borrayo-Sánchez,

Alejandra Madrid-Miller,

Erick Ramírez-Arias,

Gilberto Pérez-Rodríguez

#### S78

##### Tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica

*Treatment of hypertension in chronic kidney disease*

Silvia Palomo-Piñón,

Martín Rosas-Peralta,

José Ramón Paniagua-Sierra

Clic  
en los títulos



### Artículo de revisión

#### S90

##### Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa

*Hypertension during pregnancy: the challenge continues*

Martín Rosas-Peralta, Gabriela Borrayo-Sánchez, Alejandra Madrid-Miller, Erick Ramírez-Arias, Gilberto Pérez-Rodríguez

## La hipertensión arterial sistémica en México. Un consenso para mitigarla

### Systemic arterial hypertension in México. A consensus to mitigate its comorbidities

Given that systemic arterial hypertension (SAH) is the most common illness presented by the adults who come to primary care in México, in this supplement a group of cardiologists, as well as other specialists, from the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) offer a systematic review, a critical analysis, and a national consensus of guidelines as a frame of reference to the daily clinical practice in order to mitigate SAH in México.

**Keywords:** Hypertension, Comorbidity, Evidence-based medicine

Dado que la hipertensión arterial sistémica (HTAS) es el padecimiento más común que aqueja al adulto que acude a atención primaria en México, en este suplemento un grupo de cardiólogos (y otros especialistas) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ofrecen una revisión sistemática, un análisis crítico y un consenso nacional de lineamientos que servirán como un marco de referencia para la práctica clínica diaria a fin de atenuar el problema de la HTAS en México.

**Palabras clave:** Hipertensión, Comorbilidad, Medicina basada en la evidencia

La hipertensión arterial sistémica es la condición más común que padece el adulto que acude a atención primaria; suele causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y muerte si no se detecta a tiempo y no se trata adecuadamente.

Esta revisión sistemática de actualización, análisis crítico y consenso nacional de los lineamientos en relación con la hipertensión arterial sistémica toma en cuenta las características geodemográficas de la población hipertensa en México y su entorno con otras comorbilidades frecuentes; representa un esfuerzo importante de un grupo de cardiólogos interesados en el tema, los cuales pertenecen al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Estos cardiólogos se dieron a la tarea no solo de hacer la revisión sistemática, sino que también organizaron el consenso nacional utilizando el método de Delphi.

Los conceptos aquí vertidos buscan ser un apoyo para el marco de referencia de la práctica clínica diaria y engloban aspectos básicos, clínicos, fisiopatológicos, epidemiológicos y sociomédicos. Nuestras recomendaciones no deben ser tomadas en forma dogmática sino que los conocimientos del médico y el buen juicio clínico, así como la individualización de cada caso, darán su mayor relevancia a las presentes recomendaciones. Así, aunque se sugieren ciertos lineamientos para el tratamiento farmacológico, no debe olvidarse la idiosincrasia de la per-

Recibido: 15/10/2015

Aceptado: 23/11/2015

La urgente necesidad de atender de manera específica y práctica los principales problemas de salud pública en nuestro país hace necesaria la participación de todas las entidades relacionadas con la salud de México.

Datos epidemiológicos nacionales recientemente publicados ratifican y dan cifras preocupantes de la prevalencia de las enfermedades crónicas esenciales del adulto (ECEA) o también llamadas enfermedades crónicas no transmisibles. En general, se puede afirmar que la prevalencia de todas las ECEA denota un crecimiento porcentual importante, sobre todo cuando se compara con las enfermedades que han sido recabadas en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993 (ENEC), en la ENSA 2000, en la ENSANUT 2006, o en la ENSANUT del 2012.<sup>1,2,3</sup> Una grave consecuencia del aumento en la prevalencia de esas ECEA es el incremento exponencial en la tasa de sus complicaciones, pues son ya la primera causa de morbilidad y mortalidad del adulto mayor de 20 años en México.<sup>3</sup>

Una fracción muy importante del presupuesto económico destinado al sector salud es, sin duda, principalmente absorbido por las ECEA y sus complicaciones (por ejemplo, aterotrombosis, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía aterosclerosa o isquémica, diabetes, obesidad, insuficiencia renal terminal, insuficiencia cardiaca, ceguera, amputaciones, trastornos neuropsiquiátricos degenerativos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular cerebral, entre otras). Estas complicaciones son, además, las principales generadoras de invalidez, puesto que incapacitan tanto al grupo poblacional económicamente activo como al grupo de la tercera edad. El costo de su atención es multimillonario y, al tratarse de padecimientos no curables, sino únicamente controlables, requerirán generalmente de mayor atención médica y tratamiento farmacológico de por vida.

Por lo anterior, fueron convocados los expertos de áreas básicas, clínicas y epidemiológicas del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI para participar en la actualización científica para la detección, el control y el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica (HTAS). Asimismo se utilizó un cuestionario con preguntas clave aplicadas a más de 70 expertos procedentes de toda la república. Se hizo un abordaje simple y práctico para todo aquel médico que tenga que enfrentar a las personas con HTAS, sin sacrificar, desde luego, los conocimientos científicos de vanguardia. La finalidad de este consenso consistió en tomar el contexto sociomédico y ambiental de la población hipertensa de México.

Se enfatizó la necesidad de medidas preventivas. Por ejemplo, la importancia del manejo no farmaco-

lógico (la nutrición, el ejercicio y los cambios en el estilo de vida, que idealmente deben iniciarse desde edades muy tempranas) es crucial para la prevención clínica de cualquier enfermedad crónica esencial del adulto y la hipertensión no escapa a este aspecto:

solo si se sistematizan medidas de cambios en el estilo de vida [que sean] sanos y continuos, con el reforzamiento y la participación activa por parte de todos los organismos relacionados con la salud y la educación poblacional, así como el compromiso social de todos, habremos de confrontar de manera real y preventiva esta pandemia de enfermedades crónicas.<sup>4</sup>

En esta nueva edición de lineamientos se amplifica la información e importancia al respecto. La cardiología preventiva debe contribuir en la vinculación multidisciplinaria.

Con base principalmente en datos nacionales y en lo informado en el resto del mundo, se generó un sistema propio de clasificación y estratificación de riesgo para las personas portadoras de HTAS denominado HTM (Hipertensión Arterial en México), el cual tiene como finalidad recordar que el abordaje de la HTAS es y será siempre multidisciplinario.

El comité de expertos se dio a la tarea de revisar de manera crítica y exhaustiva, bajo los principios de la medicina basada en evidencia, la información más destacada vertida en la literatura médica nacional e internacional, con la finalidad de adecuar los conceptos y lineamientos para un mejor control y tratamiento de la HTAS en México. Una de las conclusiones más relevantes de este grupo de trabajo consistió en reconocer que la HTAS no es un ente aislado, sino que debe abordarse en el contexto de la prevalencia e interacción con otras ECEA, así como de otros factores de riesgo, como la obesidad, la diabetes, las dislipidemias y el tabaquismo, entre otros. Se enfatiza la necesidad urgente de abordar de forma concatenada los diversos factores de riesgo cardiovascular, ya que independientemente de que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, su adecuada identificación y control afectará sin duda la historia natural del otro factor de riesgo concatenado. Por supuesto que a mayor participación de factores, mayor será el riesgo cardiovascular; sin embargo, jamás se debe soslayar el peso específico que cada uno tiene sobre el riesgo cardiovascular global.

En esta edición contamos con la participación de un editor experto externo al Hospital de Cardiología, quien amablemente coordinó la serie de artículos que se anexan al presente consenso y que tiene que ver con situaciones especiales del paciente con hipertensión arterial. Se amplifica de forma práctica el abor-

daje clínico ante la sospecha de HTAS tanto esencial como secundaria y se enfatiza la HTAS en la mujer con menopausia y la hipertensión del embarazo. También se abordan algunos aspectos relacionados con las urgencias hipertensivas y otras situaciones especiales. Por primera vez aparecen en estas guías recomendaciones para el abordaje en niños y adolescentes.

Por último, agradezco infinitamente a los coordinadores de estas guías y a todos y cada uno de los que participaron de forma entusiasta ya sea directa o indirectamente para el logro de estas recomendaciones del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional

tuto convocó a actualizar y consolidar más los lineamientos sobre colesterol (ATPIV), hipertensión arterial sistémica (JNC-8)<sup>12</sup> y obesidad en adultos, a partir del impulso de un enfoque integral; lo mismo sugieren los recientes lineamientos europeos (2014).<sup>13,14</sup>

#### Referencias

1. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012. Cuernavaca, Morelos, México: Secretaría de Salud; 2012.
2. Velázquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Sánchez-Castillo C, Attie F et al. [Prevalence and interrelations of non-communicable chronic diseases and cardiovascular risk factors in Mexico. Final outcomes from the National Health Survey 2000]. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73(1):62-77.
3. Córdova Villalobos JA. Políticas Públicas en Salud para el Desarrollo de México. Academia Nacional de Medicina. 14 Febrero 2007.
4. Attie F, Rosas PM. Pasado, Presente y Futuro de la Cardiología. Academia Nacional de Medicina. 2005.
5. Jatos Group. Principal Results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31:2115-27.
6. Julius S, Nesbitt S, Egan B, Kaciroti NS, Grozinski M, Michelson E; for the TROPHY study group. Trial of Preventing Hypertension. Design and 2-Year Progress Report. *Hypertension*. 2004;44:146-51.
7. ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in High-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or Calcium channel blocker versus diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treat-

Siglo XXI. Se integran los resultados de los principales estudios internacionales, como el JATOS,<sup>5</sup> TROPHY,<sup>6</sup> ALLHAT,<sup>7</sup> PHARAO,<sup>8</sup> CAFE,<sup>9</sup> ASCOT-BLA,<sup>10</sup> entre otros, así como algunos aspectos vertidos en las guías canadienses, estadounidenses y europeas.<sup>11-14</sup>

Serán bienvenidas todas las críticas y comentarios a este consenso, mismo que permitirá, sin duda, enriquecer y mejorar los futuros trabajos que habremos de actualizar en la medida que se requiera. En Estados Unidos recientemente The National Heart Lung and Blood Institute hizo público un documento donde reconoce que el enfoque primordial debe ser hacia la reducción del riesgo cardiovascular global y ese insti-

ment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-96.

8. Pharaoh Study. 29th Annual Meeting. Fukuoka, Japan; 2006.
9. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical out-comes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
11. Campbell NRC, Tu K, Brant R, Duong-Hua M, McAllister FA. The Impact of the Canadian Hypertension Education Program on Antihypertensive Prescribing Trends for the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. *Hypertension*. 2006;47:22-8.
12. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 guide based on the evidence for the management of Arterial hypertension in adults report of the members of the panel appointed the whole Eighth National Committee (JNC 8) *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31:1281-357.
14. NICE clinical guideline 127. Clinical management of primary hypertension in adults. 2011; Disponible en [guidance.nice.org.uk/cg127](http://guidance.nice.org.uk/cg127). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>

# Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México

Martín Rosas-Peralta,<sup>a</sup> Silvia Palomo-Piñón,<sup>b</sup> Gabriela Borrayo-Sánchez,<sup>c</sup> Alejandra Madrid-Miller,<sup>d</sup> Eduardo Almeida-Gutiérrez,<sup>e</sup> Héctor Galván-Oseguera,<sup>f</sup> José Antonio Magaña-Serrano,<sup>g</sup> Guillermo Saturno-Chiu,<sup>h</sup> Erick Ramírez-Arias,<sup>i</sup> Efrén Santos-Martínez,<sup>j</sup> Enrique Díaz-Díaz,<sup>k</sup> Selene Janette Salgado-Pastor,<sup>l</sup> Gerardo Morales-Mora,<sup>l</sup> Luz Elena Medina-Concepción,<sup>m</sup> Oliva Mejía Rodríguez,<sup>n</sup> Claudia Elsa Pérez-Ruiz,<sup>n</sup> Luis Raúl Chapa Mejía,<sup>o</sup> Cleto Álvarez Aguilar,<sup>p</sup> Gilberto Pérez-Rodríguez,<sup>q</sup> María Guadalupe Castro-Martínez,<sup>r</sup> Joaquín López-Bárcena,<sup>s</sup> Ramón Paniagua-Sierra<sup>b,t</sup>

## Consensus on Systemic Arterial Hypertension In México

This Consensus National de Hipertensión Arterial Sistémica (National Consensus on Systemic Arterial Hypertension) brings together experiences and joint work of 79 specialists who have been in contact with the patient affected by systemic arterial hypertension. All concepts here presented were outlined on the basis of the real world practice of Mexican hypertensive population. The consensus was developed under strict methodological guidelines. The Delphi technique was applied in two rounds for the development of an appropriate statistical analysis of the concepts exposed by all the specialists, who posed key questions, later developed by the panel of experts of the Hospital de Cardiología, and specialists from the Centro Médico Nacional. Several angles of this illness are shown: detection, diagnosis, pathophysiology, classification, treatment and prevention. The evidence analysis was carried out using PRISMA method. More than 600 articles were reviewed, leaving only the most representative in the references. This document concludes with practical and useful recommendations for the three levels of health care of our country.

### Key words Palabras clave

Hypertension	Hipertensión
Consensus development conference	Conferencia de consenso
Risk factors	Factores de riesgo
Cardiovascular diseases	Enfermedades cardiovasculares
Mexico	México

Recibido: 15/10/2015

Aceptado: 23/11/2015

La hipertensión es el factor de riesgo modificable más común para enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte. El mayor riesgo asociado con la elevación de la presión arterial (PA) puede reducirse considerablemente por el tratamiento con fármacos antihipertensivos que disminuya tanto la PA como el riesgo de daño del órgano blanco. Un total de 69 medicamentos de 15 clases diferentes, muchos de los cuales también están disponibles en combinaciones de píldora, han sido aprobados para el tratamiento de la hipertensión en Estados Unidos.<sup>1</sup> A pesar de esta plétora de opciones de tratamiento, un estimado de 10 a 15 % de la población general hipertensa tiene hiper-

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud, Hospital de Cardiología

<sup>b</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades/Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación, Unidad de Educación, Investigación y Políticas en Salud

<sup>c</sup>Dirección Médica, Hospital de Cardiología

<sup>d</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica, Hospital de Cardiología

<sup>e</sup>Promoción y Seguimiento de la Investigación, División de Desarrollo en la Investigación, Coordinación de Investigación en Salud

<sup>f</sup>División Médica, Hospital de Cardiología

<sup>g</sup>División de Insuficiencia Cardíaca, Hospital de Cardiología

<sup>h</sup>Servicio de Hospitalización Adultos, Hospital de Cardiología

<sup>i</sup>Jefatura de Urgencias, Hospital de Cardiología

<sup>j</sup>Jefatura del Departamento de Hipertensión Pulmonar y Función Ventricular Derecha, Hospital de Cardiología

<sup>k</sup>Jefatura de Hospitalización Adultos, Hospital de Cardiología

<sup>l</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Cardiología

<sup>m</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital de Cardiología

<sup>n</sup>Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI), Morelia, Michoacán

<sup>o</sup>Unidad de Medicina Familiar 61, Delegación Veracruz Norte, Veracruz, Veracruz

<sup>p</sup>Jefatura de Departamento Clínico, Unidad de Medicina Familiar 33, Ciudad Reynosa, Tamaulipas

<sup>q</sup>Coordinación de Auxiliar Médico en Investigación en Salud, Delegación Michoacán, Morelia, Michoacán

<sup>r</sup>Dirección General, Hospital de Cardiología

<sup>s</sup>Dirección General, Escuela de Medicina, Universidad La Salle

<sup>t</sup>Dirección del Programa Universitario de Investigación en Salud, Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>u</sup>Grupo de Consenso y Estudio del Diagnóstico, Control, Tratamiento y Prevención de Hipertensión Arterial Sistémica en México (GECHTAS-CIMSS)

<sup>a-m,q</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI

<sup>a,q</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social

<sup>a-m,q,r,s,t</sup>Ciudad de México

México

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta

Correos electrónicos: martin.rosas@imss.gob.mx,

mrosas\_peralta@hotmail.com

Este Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Sistémica reúne las experiencias y el trabajo conjunto de 79 especialistas que han estado en contacto con el paciente que padece hipertensión arterial sistémica. Todos los conceptos aquí presentados se plantearon con base en la práctica del mundo real de la población hipertensa de México. El consenso se desarrolló bajo lineamientos metodológicos estrictos. La técnica de Delphi se aplicó en dos vueltas para el desarrollo de un análisis estadístico apropiado de los conceptos vertidos por todos los especialistas con preguntas

clave que desarrolló el panel de expertos del Hospital de Cardiología y especialistas del Centro Médico Nacional. Se presentan los aspectos de detección, diagnóstico, fisiopatología, clasificación, tratamiento y prevención. El análisis de la evidencia en la literatura se hizo utilizando el método de PRISMA para análisis de evidencia. Se revisaron más de 600 artículos y se dejaron en la bibliografía solo los más representativos. Este documento concluye con recomendaciones prácticas y de utilidad para los tres niveles de atención en salud de nuestro país.

## Resumen

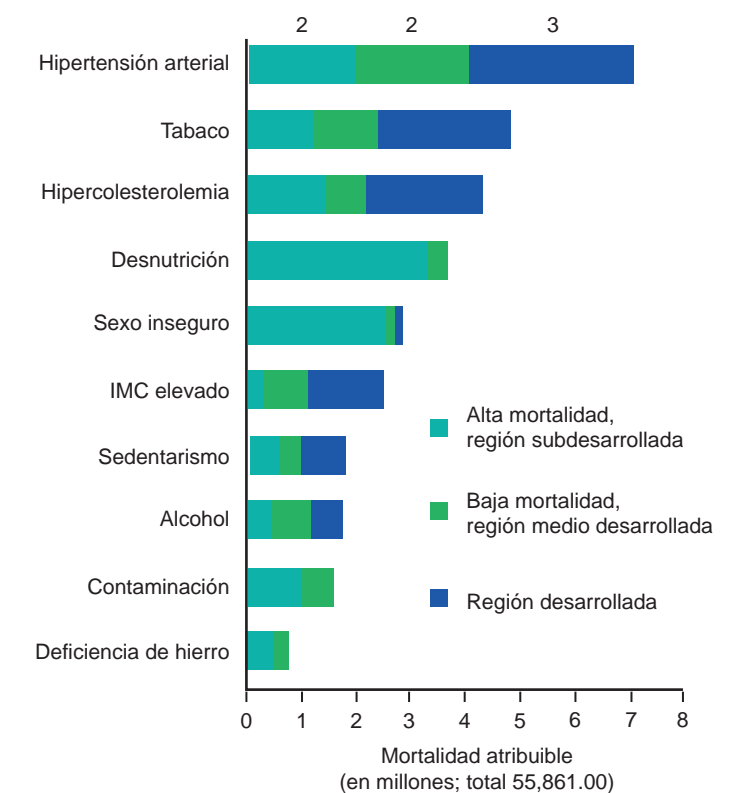
tensión resistente, definida como PA incontrolada ante el uso de tres fármacos antihipertensivos de clases diferentes (incluido un diurético no ahorrador de potasio a dosis óptimas), la cual se puede controlar con el uso de más de cuatro drogas.<sup>2,3</sup> Además, aproximadamente 0.5 % de los pacientes hipertensos tiene hipertensión refractaria, que se define como la PA que no se puede controlar a menos que se usen más de cinco drogas.<sup>4</sup>

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo independiente de la enfermedad arterial coronaria (EAC) para todos los grupos de edad, raza y sexo. Tomando como criterio más de 140/90 mm Hg, se estima que hay 65 millones de adultos estadounidenses, o casi un cuarto de la población adulta de los Estados Unidos, con hipertensión arterial sistémica (HTAS). Otra cuarta parte de la población tiene prehipertensión, que se diagnostica con una presión arterial sistémica (PAS) de 120 a 139 mm Hg o una presión arterial diastólica (PAD) de 80 a 89 mm Hg. En México el estimado poblacional para 2015 por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) es de 121 millones de habitantes, de los cuales 76.4 millones tendrán 20 años o más y una prevalencia de 31 % de HTAS; el estimado global de población hipertensa para 2015 es de 23.7 millones y se estima una cifra similar de población prehipertensa. En general, cada aumento de la PAS de 20 mm Hg (o cada 10 mm Hg de aumento de la presión arterial diastólica —PAD—) duplica el riesgo de un evento coronario fatal (figura 1).

Mucho más pacientes hipertensos no se controlan debido al incumplimiento o la intolerancia a los agentes antihipertensivos disponibles. Estudios de monitoreo de drogas recientes han puesto de manifiesto que es el incumplimiento a la terapia hipotensora en 25 a 65 % de los supuestos pacientes con aparente hipertensión resistente al tratamiento (HRT).<sup>5-9</sup> En un rango que oscila del 24 al 34.5 % de estos individuos, que fueron prescritos con tres, cuatro o cinco

medicamentos antihipertensivos, no se detectó medicación antihipertensiva en muestras de sangre u orina. La necesidad de controlar la tensión arterial (TA) en estos pacientes de alto riesgo puede resolverse, en parte, mediante el desarrollo de nuevos medicamentos, dispositivos y procedimientos que están diseñados para tratar la hipertensión y sus comorbilidades, como la insuficiencia cardíaca (IC), la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus.

Figura 1 Proporción de muertes atribuibles a los principales factores de riesgo en el mundo (2000)<sup>10</sup>



Fuente: Ezzati M. *et al.*<sup>10</sup>

### La transición epidemiológica de la HTAS en México en el entorno de otras enfermedades crónicas

El crecimiento desmesurado en la prevalencia de las enfermedades crónicas esenciales del adulto (ECEA), como la hipertensión arterial sistémica (HTAS), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), las dislipidemias, la obesidad, el síndrome metabólico y la aterosclerosis, entre otras, ha permitido que estas entidades nosológicas hayan superado la prevalencia de las enfermedades transmisibles, lo cual ha contribuido de manera considerable a la carga de los gastos en el sector salud.<sup>1</sup> A esta transformación, que está ocurriendo en muchos países desarrollados y en aquellos en vías de desarrollo, se la ha llamado transición epidemiológica. Pero tal vez el mayor valor de este concepto (como problema de salud pública mundial) es que ahora se reconoce a las ECEA de riesgo cardiovascular (RCV) como la primera causa mundial de morbilidad en el adulto. El impacto económico-social de las ECEA de RCV es devastador para cualquier sistema de salud en el mundo, ya que se trata de entidades no curables, con secuelas que en su mayoría serán incapacitantes. Las enfermedades cardiovasculares, y en especial la cardiopatía isquémica, son consideradas dentro del rubro de enfermedades de gastos catastróficos.

La hipertensión arterial es la ECEA de RCV que tiene mayor prevalencia mundial (figura 1).<sup>2</sup> En 1993 se reportó en México una prevalencia del 25 %; sin embargo, para el año 2000 la prevalencia informada

de HTAS entre los 20 y los 69 años fue del 30.05 %, es decir, más de 15 millones de mexicanos de dicho grupo de edad la padecían.<sup>3,4</sup> La Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2010 reportó que 31 % de los mexicanos tenía hipertensión arterial, es decir, para 2014 se estimó que aproximadamente 24 millones de adultos mayores de 20 años fueron portadores de HTAS.<sup>5</sup>

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se reportaron en 2012 los resultados de la carga por enfermedad en 2010; según estos, el 27 % del total de mortalidad fue secundario a enfermedades cardiovasculares (figura 2).

En cuanto a la prevalencia de hipertensión, los estados del norte de nuestra república alcanzan cifras de prevalencia aún mayores. Aunque definitivamente se ha mejorado la detección, lamentablemente el 61 % de las personas detectadas con HTAS en la encuesta nacional 2000 desconocían ser portadores del mal, situación que es de extrema importancia, ya que, en general, en México el paciente acude al médico cuando han transcurrido varios años desde el inicio de su HTAS y, probablemente, ya habrá en su mayoría algún grado de daño a algún órgano blanco.<sup>4</sup> Además, de los pacientes que sabían que tenían HTAS, solo la mitad estaba bajo tratamiento farmacológico antihipertensivo, y de estos, solo el 14.6 % mostró cifras consideradas de control (< 140/90 mm Hg).<sup>4</sup> Lo anterior sin contar que el criterio reciente para control en la persona diabética o con daño renal debe ser más estricto (< 130/80 mm Hg). De manera que, de forma rigurosa, se estima que solamente 10 % de la población hipertensa en México está realmente en control óptimo. Lo anterior podría contribuir a explicar por qué nuestra tasa de urgencias hipertensivas y eventos vasculares cerebrales, diabetes, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y retinopatía hipertensiva, entre otros, van en aumento y no en reducción como en otros países.<sup>1,5-8</sup>

La prevalencia de HTAS guarda estrecha relación con la edad, el medio ambiente, el estilo de vida, el género y los factores comórbidos, como la diabetes, la obesidad, las dislipidemias, el tabaquismo y la predisposición genética.<sup>9,11,12</sup> Además, no solo es la gravedad de la HTAS en términos de mm Hg, sino su interacción con estos factores lo que determina la magnitud y la velocidad de progresión de daño a órgano blanco, situación que debe considerarse primordial para la indicación de un tratamiento médico racional. Es por ello que durante la lectura de estas recomendaciones no se deben perder de vista todas las características individuales de la persona con HTAS.<sup>11-14</sup> Es importante reconocer que la mayoría de los lineamientos internacionales (cuyo impacto en la práctica diaria no se ve del todo reflejado)<sup>15</sup> están basados en estudios

realizados en población anglosajona o caucásica.<sup>14-16</sup> Así, en general, esos estudios incluyen a personas de más de 55 años. Sin embargo, en México la distribución poblacional es aún de tipo piramidal, es decir, la mayor parte de la población adulta se ubica entre los 20 y 54 años. Por lo tanto, si bien es cierto que la prevalencia de la HTAS en términos porcentuales se relaciona de manera directa con la edad, al cuantificar el número absoluto de pacientes portadores de HTAS, se encontró que en México aproximadamente el 75 % de los hipertensos tienen menos de 54 años de edad (figura 3). Por lo tanto, debemos desmitificar que la HTAS es una enfermedad de gente adulta mayor de 60 años.<sup>16,17</sup>

En general, la HTAS en sus inicios es asintomática, o bien, produce síntomas inespecíficos que difícilmente se asocian a la misma. Así, en el año 2000 se encontró que el 20 % de los enfermos entre 20 y 35 años de edad sabían que eran portadores de HTAS, mientras que casi el 50 % de ellos entre 55 y 69 años de edad lo reconoció.<sup>16,17</sup> Por todo lo anterior, el abordaje de nuestras recomendaciones se hará en relación con grupos de edad y género, contemplando simultáneamente la coexistencia de otros factores de riesgo; de esta manera aplicaremos el método denominado *consolidación conjunta*.<sup>18</sup> Este modelo de análisis multicategorico enfatiza que el abordaje clínico-terapéutico del enfermo con HTAS debe hacerse en razón de sus características individuales y en el contexto de la presencia o no de otros factores de riesgo. Este método es aplicable también a cualquiera de las ECEA de RCV (figura 4).

Es conveniente enfatizar que el presente documento y sus recomendaciones son elementos auxiliares sugeridos por un comité institucional para la práctica clínica diaria, mas no determinantes únicos, normativos ni dogmáticos. Así, será el juicio clínico del médico tratante el que deberá siempre prevalecer ante un análisis integral del paciente portador de HTAS.

### Métodos

El consenso de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que se presenta sobre detección, diagnóstico y tratamiento de la HTAS, está basado en una revisión sistemática de la literatura nacional e internacional. En él se aplica el método de Delphi para consenso y la estrategia PRISMA para la revisión sistemática de ensayos clínicos. El abordaje utilizado fue delineado por un grupo interdisciplinario de trabajo que analizó de forma exhaustiva la evidencia científica disponible utilizando sistemas de búsqueda electrónica (Internet) y libros del área relacionada y sus referencias, así como los resultados de sus propias

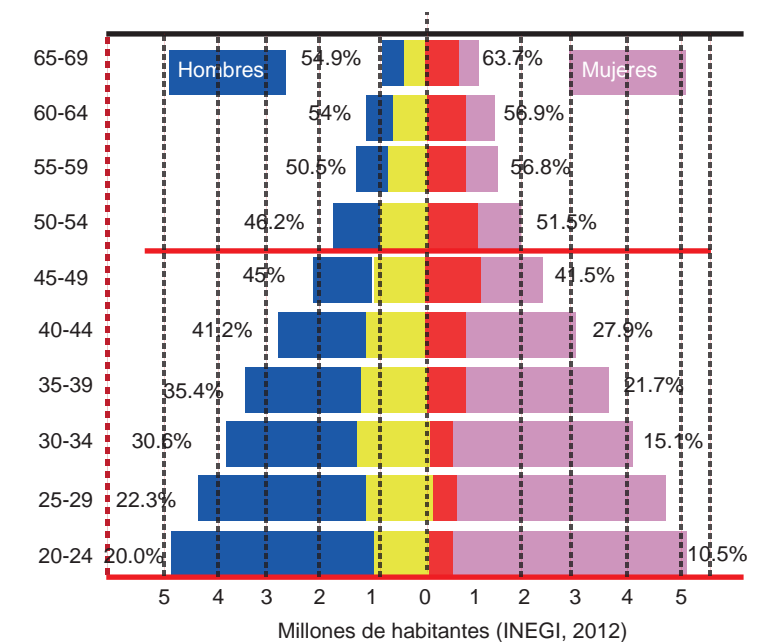


Figura 3 Prevalencia de hipertensión arterial por grupos etarios

investigaciones. El método de Delphi<sup>19</sup> consistió en dos fases: un primer envío electrónico de cuestionario con preguntas clave relacionadas, las cuales fueron reunidas y analizadas. Una segunda fase consistió en la evaluación de la primera fase y la enunciación de las recomendaciones apoyadas en el consenso.

El grupo de trabajo tomó en cuenta diversos tópicos para lograr una revisión amplia, sistemática y dirigida a resolver interrogantes específicas. Nuestro enfoque al respecto consistió en revisar y sintetizar las revisiones publicadas para los conceptos establecidos, además de hacer un análisis de artículos originales y datos epidemiológicos propios para el establecimiento de conceptos nuevos. El nivel de impacto de las recomendaciones fue graduado de acuerdo con el nivel de evidencia de la fuerza científica. El sistema de clasificación y las recomendaciones de estas guías fueron también analizados de manera independiente por revisores externos, además del grupo de trabajo interno.

La revisión sistemática consistió en la consulta de fuentes bibliográficas de más de 600 artículos, de los cuales 133 fueron artículos originales tabulados y graduados según cuatro niveles de fuerza científica: 1) tamaño del estudio, 2) aplicabilidad, 3) factibilidad del uso generalizado de la información y 4) calidad metodológica dependiendo del tipo de estudio. También se tomó en cuenta el análisis crítico de las recientes recomendaciones del Comité Conjunto de Estados Unidos de Norteamérica (EUA) (JNC-8)<sup>20</sup> y de los lineamientos propuestos por el Comité Canadiense<sup>21</sup> y el Europeo.<sup>22</sup> Se realizó una selección de 123 citas que a juicio de los autores daban el soporte científico a

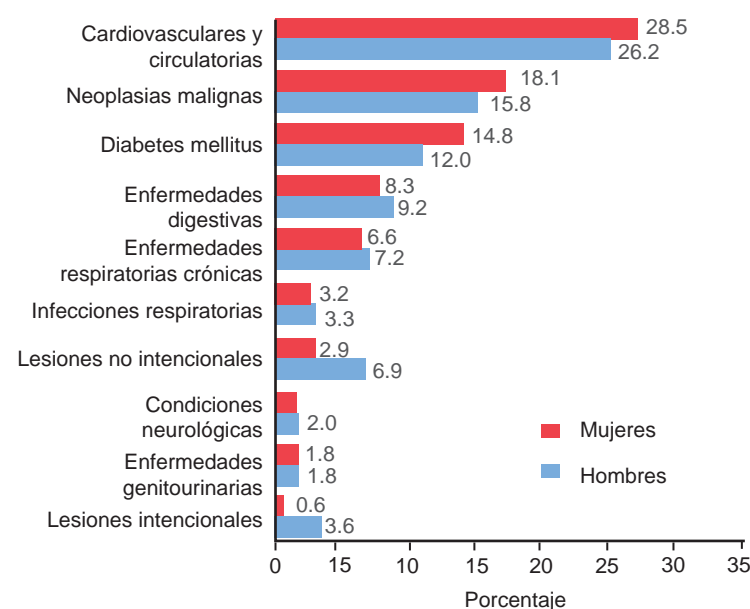


Figura 2 Causas principales de muerte en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2010

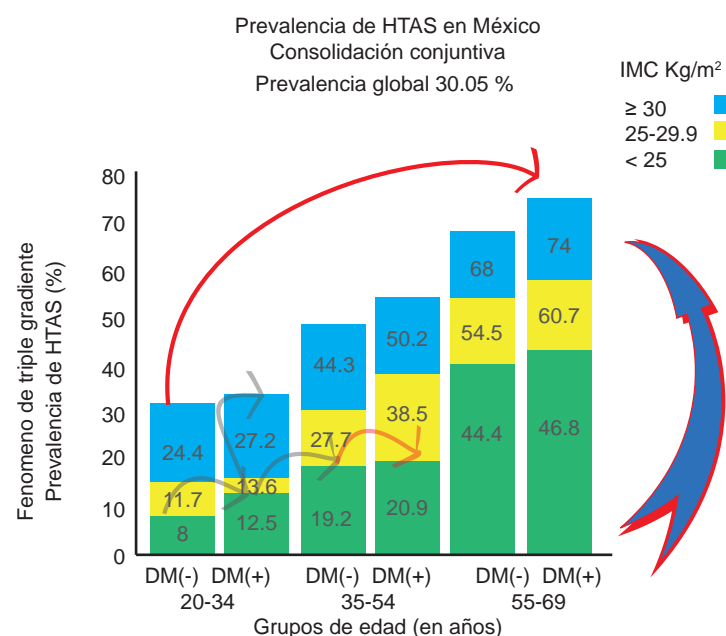


Figura 4 Concatenación de algunos factores de riesgo cardiovasculares y su impacto en la prevalencia de hipertensión arterial en México. Se empleó el método de consolidación conjuntiva

estas guías; sin embargo, el lector puede solicitar a los autores la bibliografía completa.

La técnica de Delphi consistió en 20 preguntas prediseñadas y enviadas a los expertos. Los resultados anotados se basaron principalmente en las recomendaciones fundamentadas en sus conocimientos y en su experiencia en la clínica diaria. Participaron 70 expertos de diferentes puntos de la República Mexicana.

La propuesta para el abordaje terapéutico-farmacológico tomó en cuenta los niveles operacionales de atención en salud, de acuerdo con los programas de atención del sector salud vigentes en nuestro medio. Las recomendaciones también fueron basadas de común acuerdo con el nivel de evidencia científica, y se proponen alternativas secundarias de tratamiento para situaciones en las que por diversas circunstancias no se cuente con el fármaco respaldado por el más alto nivel de fuerza científica.<sup>23</sup> Estas guías no son reglas coercitivas, sino, por el contrario, representan tan solo una herramienta para el médico tratante, quien deberá usarlas únicamente como marco de referencia a su buen juicio clínico.<sup>24</sup>

La presente actualización del Consenso y Lineamientos para la Detección, Control y Tratamiento de la HTAS en México toma en cuenta las características geodemográficas, antropométricas y socio-médicas de nuestro entorno. Los betabloqueadores, por ejemplo, han sido ampliamente penalizados en Europa; sin embargo, en población joven (menor de

40 años), sin trastornos del metabolismo de carbohidratos, no obesa y con fuerte componente hiperreactor, continúan, en opinión de los autores, siendo terapéutica de primera línea.

#### Impacto de la prevalencia y concatenación de otras enfermedades crónicas esenciales y factores de riesgo cardiovascular

Tratar solo la hipertensión arterial sistémica y no controlar otros factores que, bien se sabe, pueden incrementar el riesgo cardiovascular puede reducir de manera dramática los resultados esperados a mediano y largo plazo del tratamiento antihipertensivo.

Por lo anterior es crucial conocer la prevalencia de otros factores y cómo hacen sinergia e inciden en el daño cardiovascular, a medida que su número es mayor. En México, la prevalencia de otras ECEA, que a la vez son factores de riesgo cardiovascular como la DM2 y las dislipidemias, se ha incrementado de manera notable en la última década. Así, para la DM2 se informó una prevalencia nacional de 10.8 a 16%.<sup>4,5</sup> La obesidad y el tabaquismo también han aumentado su prevalencia (30.4 y 36.6%, respectivamente).<sup>5</sup> El conocimiento de estos datos es relevante, ya que se encontró una fuerte asociación con la presencia de HTAS. Lo anterior apoya la hipótesis de que existen interacciones subyacentes entre las ECEA que incrementan la morbimortalidad cardiovascular en el adulto (figura 4). Por ello es recomendable que el abordaje clínico-terapéutico de las ECEA y otros factores de riesgo como la obesidad y el tabaquismo sean vistos de forma integral y no por separado.<sup>15</sup> La encuesta nacional ENSA-NUT 2010, cuyos resultados se dieron a conocer de manera global en forma reciente, confirma que las enfermedades crónicas no transmisibles continúan en ascenso y probablemente la obesidad y el sobrepeso destacan por su incremento notable. La hipertensión en general mantuvo su prevalencia y se destacó un incremento en el porcentaje de detección.<sup>5</sup>

#### Definición y clasificación de la hipertensión arterial sistémica

Nuevos conocimientos en relación con la HTAS indican que no solo es el nivel numérico en mm Hg lo que establece el riesgo, sino que existen otros factores que deben ser tomados en cuenta al estratificar el riesgo del enfermo. Desde luego que las cifras de presión arterial siguen siendo una piedra angular en la estratificación de riesgo, pero nuestro enfoque debe ser integral. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el límite para definir a una persona como hipertensa es de más de 140 mm Hg en la

presión sistólica o una elevación  $\geq 90$  mm Hg en la diastólica.<sup>25</sup> Sin embargo se deben tener en cuenta algunas recomendaciones antes de catalogar a una persona como portadora de HTAS:

1. Confirmación del diagnóstico: es preciso confirmar que la elevación de la presión arterial sea genuina, es decir, se debe descartar que algunos factores externos pudieran ocasionar la elevación transitoria de la presión arterial en un momento dado (esfuerzo físico o mental previo reciente, ingesta de café, té, o cualquier otra sustancia estimulante en por lo menos una hora previa a la toma de la presión arterial); el tipo de personalidad también debe considerarse (hay personas muy ansiosas o aprehensivas que al llegar al consultorio, el simple hecho de estar ahí, y ver o hablar con el médico les condiciona tal estrés que puede favorecer una elevación transitoria de la presión arterial, sin que necesariamente se trate de HTAS sostenida; por ejemplo, la hipertensión de bata blanca). Por lo anterior en pacientes con hipertensión estadio I (cuadros I y II), o límite, es preferible realizar varias mediciones (dos o tres por semana en condiciones ideales, de preferencia por la mañana) antes de establecer el diagnóstico definitivo de hipertensión arterial sistémica.
2. Cifras límite: sin embargo, cuando se detecten cifras de presión arterial límite o levemente elevadas, independientemente de la causa, esto debe ser, *per se*, un motivo de búsqueda intencionada del diagnóstico de HTAS. Inclusive es recomendable la búsqueda de otros factores de riesgo, ya que el "impacto clínico" de las cifras de pre-

sión arterial límite o normales altas no será el mismo en un sujeto joven (mayor de 35 años) sin otros factores de riesgo, que en otro (del mismo grupo de edad) en quien se detecte la existencia de otros factores de riesgo (por ejemplo, diabetes, obesidad, dislipidemias, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, micro o macroalbuminuria). Así, la llamada prehipertensión (según JNC VII),<sup>18</sup> con un rango de 135-139 mm Hg en la presión sistólica, o bien de 85-89 mm Hg en la diastólica, puede ser catalogada como hipertensión genuina en el contexto de un paciente diabético con nefropatía. Además, el estudio TROPHY destaca que más del 50% de los pacientes con presión arterial sistémica normal alta detectada en monitoreo ambulatorio se volverá hipertenso en el transcurso de un año.<sup>26</sup>

3. El monitoreo ambulatorio de la presión arterial es una alternativa útil para los casos límite o con sospecha de HTAS de bata blanca o reactiva. Asimismo, la enseñanza de la automedición de la presión arterial al paciente ha demostrado ser de utilidad; sin embargo, en algunos individuos puede despertar actitudes de ansiedad y obsesión.<sup>27-29</sup> En este consenso los autores enfatizan la gran utilidad de este método de evaluación.

#### Clasificación por cifras de la presión arterial

El nivel de presión arterial es un importante parámetro para el diagnóstico y el abordaje terapéutico, siempre y cuando se tome en cuenta el contexto del enfermo. En el cuadro I se demarca la clasificación según el nivel de presión arterial en mm Hg.

Cuadro I Valores de referencia para la presión arterial sistémica en el humano

Categoría	Presión sistólica (en mm Hg)	Presión diastólica (en mm Hg)
Nivel óptimo	< 120	< 80
Normal	De 120 a 129	De 80 a 84
Normal alta*	De 130 a 139	De 85 a 89
Hipertensión	140 o más	90 o más
Hipertensión en DM2 o con daño renal establecido	135 o más	85 o más
Hipertensión sistólica pura	140 o más	< 90
Hipertensión diastólica pura	< 140	90 o más

DM2 = diabetes mellitus 2

\*Si se trata de un paciente diabético con nefropatía (albuminuria) o hay retinopatía hipertensiva  $\geq$  II, o hipertrofia del ventrículo izquierdo, estas cifras deben ser consideradas como hipertensión y esto requiere considerar el tratamiento farmacológico con bloqueadores del sistema renina-angiotensina. Es recomendable también observar su comportamiento en una prueba de esfuerzo (hiperreactor). Un estudio de monitoreo ambulatorio de presión arterial sistémica (MAPA) es también recomendable. El nivel de presión más alto, ya sea la sistólica o la diastólica define el grupo al que pertenece

**Cuadro II** Estadios de hipertensión arterial sistémica<sup>30\*</sup>

Categoría	Sistólica (en mm Hg)	Diastólica (en mm Hg)
Estadio I	De 140 a 159	De 90 a 99
Estadio II	De 160 a 179	De 100 a 110
Estadio III	180 o más	> 110

\*Modificada de la International Society of Hypertension (ISH). Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, *et al.* La categoría es de acuerdo con el valor más alto. Habitualmente los estadios II y III requieren tratamiento combinado desde un inicio. Si hay sintomatología neurovegetativa asociada o papiledema en fondo de ojo, debe considerarse urgencia y derivarse a clínica-hospital de segundo nivel para su observación. Si hay datos de focalización neurológica o crisis convulsiva, debe derivarse a hospital de tercer nivel. Si el paciente está asintomático, no recurra a medidas bruscas para bajar súbitamente la presión arterial sistémica (sublingual o intravenosa). Si en un lapso de 4 a 6 horas de haber dado tratamiento combinado a dosis óptimas no baja o está más alta, es preferible enviar a clínica-hospital para su observación y tratamiento. Los descensos bruscos suelen ser contraproducentes en pacientes coronarios, con coartación de aorta, con estenosis de arterias renales, en insuficiencia aórtica o bien en feocromocitoma

### Nivel óptimo

En general se acepta que presiones < 120/80 mm Hg representan las cifras con menor riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, de ahí que reciban el término de óptimo. La prevalencia en México informada en el año 2000 de sujetos con cifras de nivel óptimo fue tan solo del 21 %.<sup>4,6</sup> ¿Esto quiere decir que el 79 % de la población entre 20 y 69 años debería recibir algún tipo de recomendación o intervención terapéutica? La respuesta más probable sería negativa; sin embargo, se debe insistir en que el enfermo debe ser abordado de manera integral. Así, es el contexto del individuo el que determinará si las cifras limítrofes representan o no algún tipo de riesgo. El término prehipertensión debe usarse con mucha cautela, pero nunca debe ser menospreciado.

### Nivel normal-aceptable

Se cataloga como presión normal cuando la sistólica oscila entre 120 y 129 o la diastólica entre 80 y 84.

### Nivel limítrofe-prealto

Esta categoría es reconocida en Estados Unidos como prehipertensión y la integran los individuos que tienen valores de presión sistólica entre 130 y 139 mm Hg, o diastólica de 85 a 89 mm Hg. Este grupo merece especial importancia, ya que si se asocia diabetes con proteinuria o daño renal incipiente, el enfermo debe ser considerado como equivalente a hipertenso estadio I y requiere de tratamiento farmacológico. Cifras mayores de 140 mm Hg en la sistólica o mayores de 90 mm Hg en la diastólica de forma sostenida establecen el diagnóstico de HTAS.

### Respuesta hipertensiva exagerada al esfuerzo físico moderado

No es tan infrecuente que sujetos jóvenes que acuden al consultorio para un chequeo despierten respuesta hipertensiva a los pocos minutos de comenzar a hacer ejercicio, incluso cuando sus cifras en reposo habían sido normales o incluso óptimas. Aunque existe poca información al respecto, algunos autores<sup>31</sup> han clasificado esta respuesta como anormal e incluso la han asociado mayormente con la probabilidad de desarrollar hipertensión en la siguiente década. Nuestro grupo sugiere que a estos pacientes, sobre todo si tienen otros factores de riesgo, se les debe dar seguimiento con más frecuencia y ante la mínima sospecha de daño a órgano blanco; la presencia de proteinuria o bien la de hipertrofia ventricular se debe monitorizar o incluso medicar si así se considera necesario. En general suelen (si no hay contraindicación) responder a dosis bajas de betabloqueador. Esta respuesta también es frecuente entre pacientes con sobrepeso u obesos que no hacen ejercicio y la simple disminución de peso y cambio en el estilo de vida sedentaria puede normalizar esta respuesta hiperreactora. No hay que olvidar que algunos tumores de células cromafines (feocromocitoma o paraganglioma) pueden incluso preceder a la crisis hipertensiva de hipotensión. Por otra parte, ante el caso de un paciente que acude porque le dijeron que su presión arterial sistémica salió muy elevada y cuando nosotros la tomamos resulta que era normal u óptima, no se debe descartar la HTAS por el simple hecho de pensar que quien la tomó lo hizo mal o con un aparato descalibrado; si bien, es lo más común, una prueba de esfuerzo o tomas seriadas pueden ser una medida oportuna.

### Clasificación de la hipertensión arterial sistémica por estadios

La clasificación por estadios se basa en las cifras de presión arterial sistémica en mm Hg registrados tanto en la diastólica como en la sistólica. Si una persona hipertenso de acuerdo con las cifras de presión detectadas cae en una categoría con la sistólica y en otra con la diastólica, se debe clasificar de acuerdo con el valor más alto de las dos. Los estadios se muestran en el cuadro II.

#### HTAS estadio I

Se cataloga al paciente como hipertenso estadio I cuando la presión sistólica está entre 140 y 159 mm Hg o la presión diastólica está entre 90 y 99 mm Hg. Sin embargo, si el enfermo tiene diabetes o daño renal con proteinuria, debe ser catalogado como hipertenso estadio II y es indicación formal de tratamiento farmacológico obligado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II), solos o en combinación con otros fármacos (incluyendo diuréticos o calcioantagonistas) para el logro de cifras de presión arterial óptimas (< 130/80 mm Hg).

#### HTAS estadio II

A este estadio pertenecen aquellos enfermos cuya presión sistólica es mayor de 160 mm Hg o cuya presión diastólica es mayor de 100 mm Hg. En general, este grupo difícilmente responde a un solo medicamento, por lo que la terapia inicial puede ser con tratamiento combinado, y es recomendable un diurético tiazídico a dosis habituales en mayores de 55 años o bien un calcioantagonista, sobre todo en sujetos jóvenes. Es conveniente señalar que si el enfermo es además diabético, tiene proteinuria, o bien hay evidencia de daño renal o a otro órgano blanco, se le debe considerar de riesgo mayor.

#### HTAS estadio III (elevación extrema de la presión arterial)

Este grupo de enfermos merece especial atención, ya que es poco frecuente que un individuo hipertenso inicie o acuda con cifras de presión sistólica > 180 mm Hg o con presión diastólica mayor de 110 mm Hg, sobre todo si tiene menos de 54 años, no así en el paciente añoso.<sup>7</sup> La persona amerita estudios especiales y debe ser valorada por un especialista. Por lo general difícilmente responden a un solo fármaco y no es raro que se requiera la combinación de más de dos fármacos.

En sujetos que súbitamente cambian su patrón de hipertensión de nivel I o II hacia una hipertensión de muy difícil control, la posibilidad de un factor endocrino, metabólico o bien estructural, como estenosis de arterias renales por aterosclerosis, siempre debe tenerse en mente. Por lo tanto, más que continuar agregando antihipertensivos se debe descartar un componente agregado.

### Clasificación de la HTAS según la presión sistólica o diastólica y la presión de pulso<sup>32-35</sup>

Cualquiera de las dos cifras, ya sea la sistólica o la diastólica, que alcancen o superen las cifras mencionadas como límites (140/90 mm Hg), es suficiente para establecer el diagnóstico, es decir, no se requiere que forzosamente las dos estén elevadas. Así, se puede hablar de hipertensos de predominio diastólico, o incluso hipertensos diastólicos puros (con más de 90 mm Hg con presión sistólica normal); también se puede hablar de hipertensión de predominio sistólico o incluso hipertensión sistólica aislada pura (con valores de más de 140 mm Hg con la presión diastólica normal). El término hipertensión sistólico-diastólica debe reservarse a los casos en que ambas cifras se encuentran elevadas. La importancia de esta clasificación está en relación con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que son diferentes y podrían en un momento dado determinar el tipo de tratamiento antihipertensivo. La edad es un factor que se asocia al predominio sistólico o diastólico de hipertensión arterial. Así, es mayor la prevalencia de predominio diastólico en los sujetos de más de 50 años. En México, por sus características de distribución poblacional, donde aún la mayor parte de la población entre 20 y 69 años está conformada por sujetos de más de 50 años (distribución piramidal), la mayor prevalencia de HTAS es de predominio diastólico. Así, a diferencia de los países desarrollados, cuya distribución por grupos de edad muestra un predominio de sujetos con edad mayor de 50 años, la prevalencia de tipo sistólico aislado es más común (más del 30 % de todos sus hipertensos).

En años recientes la relación directa simple del riesgo cardiovascular con la presión sistólica y diastólica se ha vuelto más compleja por el hecho de que debe verse al paciente en su contexto integral de comorbilidad y no solo sus cifras numéricas; asimismo, la presión de pulso (sistólica menos diastólica) ha mostrado también ser un determinante pronóstico.<sup>35,36</sup>

### Evaluación diagnóstica inicial

Los procedimientos diagnósticos deben ser encaminados a establecer los niveles de presión; identificar



las posibles causas de HTAS secundaria; y evaluar el riesgo cardiovascular total al investigar otros factores de riesgo, daño a órganos blanco, enfermedades concomitantes o condiciones clínicas acompañantes.

Los procedimientos diagnósticos implican determinaciones repetidas de la presión arterial, historia clínica, exploración física y exámenes de laboratorio y gabinete, de los cuales algunos deben ser considerados como rutina en toda persona con presión arterial elevada.

### Medición de la presión arterial

La presión arterial se caracteriza por grandes variaciones en un mismo día o entre días.<sup>18,22,36</sup> Por lo tanto, el diagnóstico de HTAS se debe basar en la toma de varias mediciones efectuadas en ocasiones separadas. Si la presión sanguínea se encuentra solo ligeramente elevada, de manera ocasional, se recomienda establecer un sistema de vigilancia más frecuente (semestral). No hay que olvidar, sin embargo, que 40 % de estas personas se volverán hipertensas genuinas en un lapso no mayor a 5 años, sobre todo si no se modifican otros factores de riesgo.

Los profesionales de la salud que toman medidas de la presión arterial necesitan el entrenamiento inicial adecuado y la revisión periódica de su funcionamiento.<sup>23</sup>

Los abastecedores de equipos deben asegurarse de que los dispositivos para medir la presión arterial estén validados correctamente, mantenidos y vueltos a calibrar regularmente según las instrucciones de los fabricantes y la autorización de la Secretaría de Salud.

En lo posible, estandarice el ambiente cuando mida la presión arterial: provea de un ambiente relajado, templado, con el paciente sentado y su brazo apoyado cómodamente (tome en cuenta que los principios de la buena técnica para medir la presión arterial son claves. Si la primera medida excede 140/90 mm Hg, tome una segunda lectura confirmativa al final de la consulta).

Mida la presión arterial en ambos brazos del paciente con el valor más alto que identifica el brazo de la referencia para la medida futura. Los enfermos cuya presión arterial disminuye cuando están de pie, es decir aquellos que padecen hipotensión (caída de la presión sistólica al estar de pie de 20 mm Hg o más) y síntomas (caída o vértigo postural) son pacientes que deben ser remitidos a un especialista (cuadro III).

### Valores inesperados

Refiera inmediatamente con el especialista a pacientes con HTAS acelerada (presión de más de 180/110 mm Hg con sospecha de papiledema o hemorragia retiniana), o bien, a aquellos con sospecha de causa secundaria, como feocromocitoma o hipertensión renovascular.<sup>22</sup>

### Definición de un sujeto como hipertenso

Para definir a un sujeto como portador de hipertensión (presión arterial elevada, persistente, arriba de 140/90 mm Hg), pida que el paciente vuelva por lo menos dos

ocasiones subsecuentes en las que la presión arterial se determine a partir de dos lecturas en condiciones que sean mejores y más favorables para la toma.

### Intervalos de tiempo para medir la respuesta

Las medidas se deben hacer normalmente en los intervalos mensuales. Sin embargo, los pacientes con una hipertensión más severa (estadio II o III) deben ser reevaluados de manera más temprana.

### Supervisión ambulatoria

El uso rutinario de la supervisión de la presión arterial en el hogar o de manera ambulatoria con los dispositivos que se emplean en cuidado primario se recomienda actualmente porque su valor se ha establecido adecuadamente; sin embargo, el paciente debe ser muy bien seleccionado (no debe ser ansioso y sí debe ser cooperador). El uso apropiado de los dispositivos en cuidado primario sigue siendo tema para una investigación adicional.

Considere la necesidad de revisar las investigaciones acerca de pacientes con registros o síntomas inusuales, o bien cuando las variaciones sean muy amplias entre una toma y otra en diferentes días y circunstancias.

### Medición de la presión por personal médico<sup>37</sup>

De preferencia deberá utilizarse un esfigmomanómetro de mercurio o su equivalente digital o electrónico en buen estado, validado y calibrado. O bien, un manómetro anerode validado con uno de mercurio, de preferencia cada seis meses, es decir, estos aparatos deben reunir los requerimientos de los protocolos de estandarización. Los procedimientos para la medición de la presión sanguínea que se va a realizar por parte del personal médico se enlistan en el cuadro III.

Medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA)<sup>28</sup>

Muchos aparatos (oscilométricos, la mayoría) se encuentran disponibles y permiten el monitoreo automático de la presión mientras la persona efectúa sus actividades habituales. Estos sistemas aportan información sobre el perfil de 24 horas o periodos más restringidos, tales como horas diurnas, nocturnas y matutinas. Aunque esta información no debe suplir a la registrada en el consultorio, muchos estudios han mostrado que la determinación de la presión en el consultorio tiene poca relación con la registrada durante 24 horas.<sup>28</sup> Estos estudios han demostrado también que la presión arterial ambulatoria a) correlaciona con el daño a órganos blanco mejor que la presión de consultorio, b) predice mejor el riesgo cardiovascular y c) mide con más precisión la reducción en la presión arterial debida al tratamiento.

Como consecuencia la presión arterial ambulatoria favorece la eliminación del efecto "bata blanca" y del placebo, además de que tiene una alta reproducibilidad en el tiempo.<sup>36,37</sup>

Al medir la presión arterial durante 24 horas debe tenerse cuidado con

- Utilizar solo aparatos validados y estandarizados, protocolizados internacionalmente.
- Utilizar brazaletes de tamaño apropiado, comparando el primer dato obtenido con el del esfigmomanómetro del consultorio y cuidando que la diferencia no sea mayor de 6 mm Hg.
- Programar las lecturas a intervalos no mayores de 60 minutos para obtener un adecuado número de valores y tener más horas representativas, tomando en cuenta las lecturas que serán rechazadas por artefactos.
- Instruir al individuo en estudio a que realice sus actividades habituales, pero que se abstenga de

#### Cuadro III Procedimientos para la medición de la presión arterial sistémica

En condiciones ideales, la persona debe abstenerse de fumar, tomar café o hacer ejercicio, al menos 30 minutos antes de la medición. Asimismo, deben considerarse las variaciones debidas al dolor o la ansiedad. Establezca una plática cordial y rompa el estado de ansiedad que generalmente tiene el enfermo al llegar al consultorio

Debe estar sentado de manera confortable y con un buen soporte para la espalda, su brazo descubierto, semiflexionado y apoyado en una mesa que permita al brazo mantenerse a la altura del corazón. Palpe los pulsos e identifique su amplitud e intensidad

Es recomendable, además, que en toda evaluación inicial se tome también la presión en ambos brazos, en posición supina, y de pie

Tomar al menos dos mediciones separadas entre 1 y 2 minutos, en ambos brazos y hacer una adicional, cinco minutos después, si hubo una diferencia sustancial entre las dos primeras. Si se encuentran valores elevados, se recomienda medir también en ambas extremidades inferiores

Utilizar un brazalete estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo). En el caso de los obesos (> 35 cm de circunferencia del brazo), hay que utilizar un brazalete de 20 cm de ancho y 40 cm de largo. La cámara de aire debe cubrir al menos 80 % de la circunferencia del brazo. En personas muy delgadas o adolescentes se recomienda brazalete de 12 x 18 cm

Usar la fase I y V de los ruidos de Korotkoff para identificar las presiones sistólica y diastólica, respectivamente. No ejerza presión con el estetoscopio sobre la arteria y no coloque la campana del estetoscopio por debajo del brazalete. Un pulso amplio o presión diastólica muy baja (> 40 mm Hg) con sistólica normal o alta, debe hacerle sospechar de la presencia de insuficiencia aórtica o estado hiperdinámico

Medir la presión arterial en ambos brazos durante la primera visita y tomar el valor más alto como referencia. Diferencias de más de 15 mm Hg entre brazos sugieren la posibilidad de obstrucciones o malformaciones

Medir la presión uno y 5 minutos después de asumir la posición de pie en sujetos con medicación antihipertensiva, en ancianos, diabéticos y a sujetos en otras condiciones en las cuales se sospeche de hipotensión ortostática

Determinar la frecuencia cardíaca 30 segundos después de la segunda medición en posición sentado

#### Cuadro IV Umbrales de presión arterial sistémica (mm Hg) para la definición de hipertensión con diferentes tipos de mediciones

	PAS	PAD
Consultorio*	140	90
Ambulatorio (24 horas)†	125	80
Hogar‡	135	85

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica

\* Presión de 135/85 mm Hg en diabéticos o nefrópatas

† Cerciorarse de que no hay elevaciones súbitas que al promediarse se oculten

‡ En dos ocasiones diferentes y en reposo, sin haber tomado café o estimulantes

La medición ambulatoria se recomienda en casos de duda, en pacientes con sospecha de HTAS de bata blanca, para la evaluación del tratamiento, cuando hay cambios del patrón de la presión del paciente, para el diagnóstico y monitoreo en hipertensión del embarazo, cuando se sospeche que exista crisis de hipotensión o en pacientes con apnea obstructiva del sueño

ejercicios extenuantes y que mantenga el brazo extendido al momento de la lectura.

- Obtener otro registro ambulatorio si la primera determinación tuvo menos del 70 % de los valores esperados debido a un alto número de artefactos.
- Recordar que la presión ambulatoria es usualmente menor que la obtenida en el consultorio.<sup>37</sup>

Como se muestra en el cuadro IV, la presión arterial sistémica en la población no hipertensa, los valores de consultorio de 140/90 mm Hg corresponden aproximadamente a valores promedio de 125/80 mm Hg de presión promedio ambulatoria de 24 horas.

#### Medición de la presión arterial en el hogar

Las automediciones de la presión arterial en el hogar, aunque no proporcionan la extensa información del monitoreo ambulatorio de las 24 horas (registros durante el trabajo y en horas nocturnas), pueden proporcionar valores de diferentes días en condiciones muy cercanas a las habituales de la vida diaria. Cuando se promedian estos valores, comparten algunas de las ventajas de la monitorización ambulatoria (como la eliminación del efecto de la “bata blanca”), son igualmente reproducibles y predictivas en cuanto a la presencia de daño a órganos blanco, más que la presión registrada en el consultorio.<sup>37</sup> Por lo tanto, determinaciones de la presión arterial en el hogar por periodos razonables (pocas semanas), antes y durante el tratamiento también pueden ser recomendables debido a su bajo costo y a que favorecen una mayor adherencia al tratamiento. La desventaja se podría atribuir al tiempo empleado (semanas), en comparación con el monitoreo de tan solo 24 horas. Cuando se decide la automedición en el hogar, se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- Utilizar solo los aparatos validados internacionalmente e instruir al paciente (o a la persona que se va a hacer la medición) para que mantenga el brazo extendido en el momento de la lectura. Ningún aparato de muñeca ha sido validado.

- Recomendarle los aparatos semiautomáticos para personas con problemas de audición.
- Instruirle que debe permanecer sentado varios minutos antes de efectuar la primera lectura e informarle que las mediciones pueden diferir debido a variaciones espontáneas de la presión arterial.
- Evitar que haga múltiples mediciones y hacerle ver que algunas de estas se deben hacer antes de que tome su medicina antihipertensiva, lo que le proporcionará al médico información sobre la duración del efecto farmacológico de su medicamento.
- Como sucede con la medición de la presión arterial ambulatoria, hacerle notar que las mediciones en el hogar pueden ser inferiores a las registradas en el consultorio.
- Darle al paciente instrucciones claras sobre la necesidad de proveer al médico información de datos verídicos, con lo que evitará alteraciones autoinfligidas con respecto a los regímenes de tratamiento.

#### Hipertensión de bata blanca o del consultorio

En algunas ocasiones la presión arterial registrada en el consultorio se puede encontrar persistentemente elevada durante el día, en tanto los valores de monitoreo de 24 horas son normales. Esta condición es ampliamente conocida como *hipertensión de bata blanca*.<sup>37</sup> Aproximadamente el 10 % de la población general puede padecer esta condición; hay evidencia de que el riesgo cardiovascular es mayor en este grupo de población. Sin embargo, muchos estudios, aunque no todos, han reportado que esta condición se puede asociar con daño a órgano blanco y anormalidades metabólicas, lo cual puede sugerir que este no es un fenómeno completamente inocente.

Los médicos deberán diagnosticar HTAS reactiva aislada (cuadro V), siempre y cuando registren presiones  $\geq 140/90$  mm Hg en varias visitas al médico, en tanto en el monitoreo ambulatorio durante 24 horas la presión sea  $\leq 125/80$  mm Hg. El tratamiento médico deberá ser instituido si hay evidencia de daño a órganos blanco o si se tiene un perfil de riesgo cardiovascular. Los cambios en el

estilo de vida y un seguimiento cercano deberán ser llevados a cabo en personas con HTAS reactiva aislada, en quienes no se decidió iniciar tratamiento farmacológico.

Menos frecuente es encontrar a individuos con presión normal en el consultorio, pero con el monitoreo ambulatorio de 24 horas son positivos para HTAS (hipertensión enmascarada). Sin embargo, en este grupo de enfermos se ha encontrado una prevalencia mayor de lo normal de daño a órganos blanco.

#### Abordaje clínico integral

Deben recabarse los antecedentes familiares con especial atención a HTAS y enfermedades asociadas como diabetes, dislipidemias, enfermedad coronaria prematura, enfermedad vascular cerebral y enfermedad renal. La historia clínica debe incluir lo siguiente:

1. Duración y niveles previos de hipertensión.
2. Datos que sugieran causas secundarias de HTAS, así como ingesta de drogas o sustancias que puedan elevar la presión (bebidas alcohólicas, cocaína, anfetaminas, esteroides, anticonceptivos orales, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina y ciclosporina).
3. Los estilos de vida, por ejemplo, excesos en la dieta (grasa animal), sal, alcohol, tabaco; si el paciente realiza actividad física; si tiene sobrepeso, además de si tiene una vida sedentaria y si hay cambios en su actividad laboral.
4. Historia pasada o actual de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral o periférica, enfermedad renal, diabetes mellitus, gota, dislipidemia, broncoespasmo y drogas utilizadas para tratar estas condiciones.
5. Terapia antihipertensiva previa, resultados y efectos adversos.
6. Factores personales o ambientales que pudieran influenciar en la presión arterial, riesgo cardiovascular, curso y evolución de la terapia.

#### Exploración física

Además de la historia clínica, el examen físico debe encauzarse a investigar evidencias de factores de riesgo adicional (en particular obesidad abdominal, cintura  $> 90$  cm en el hombre o  $> 85$  cm en la mujer, figura 5), signos de HTAS secundaria (con posible causa conocida) y daño a órganos blanco (cuadro VI).

Un aspecto interesante es que al analizar diferentes puntos de corte de la cintura en hombres y mujeres mexicanos para conocer la prevalencia de hipertensión y diabetes, se establece un comportamiento

muy interesante, pues si bien los puntos de corte son útiles para cuestiones de tipo epidemiológico, en la práctica clínica se deben considerar otros aspectos, como la presencia o no de comorbilidad asociada (diabetes, dislipidemias, aterosclerosis, enfermedad renal, entre otras), ya que el impacto que puede tener la obesidad central suele ser diferente. Por lo tanto, nuestra recomendación es no tomar de manera dogmática los puntos de corte internacionalmente mencionados, además de que debe ser más útil utilizar rangos de riesgo. Así, cinturas por debajo de 80 en ambos sexos se asocian a baja prevalencia y cinturas de 85 en adelante incrementan la probabilidad de tener otras enfermedades crónicas no transmisibles; si se superan los 90 cm en ambos sexos, la probabilidad crece de forma importante, sin embargo en la mujer joven el impacto es menor que en la postmenopáusicas (figura 5 A, B, C, D). Otro aspecto notable es que cinturas muy grandes ( $> 140$ ) no guardan relación proporcional con los niveles séricos de glucosa y muchos no tienen hipertensión; es probable que aspectos genéticos participen en este sentido, ya que para llegar a tener obesidad mórbida se requiere de una reserva pancreática notable.

#### Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio (cuadro VII) están dirigidos a encontrar evidencia de factores de riesgo adicional, HTAS secundaria a una posible causa conocida y determinar si hay lesión a órganos blanco. El mínimo de exámenes requeridos es materia de debate; sin embargo, existe el consenso de que deberá irse de lo más simple a lo más sofisticado. Mientras más joven sea la persona en estudio, más alta será la presión y más rápido su desarrollo; por lo tanto, más detallado deberá ser el trabajo diagnóstico.

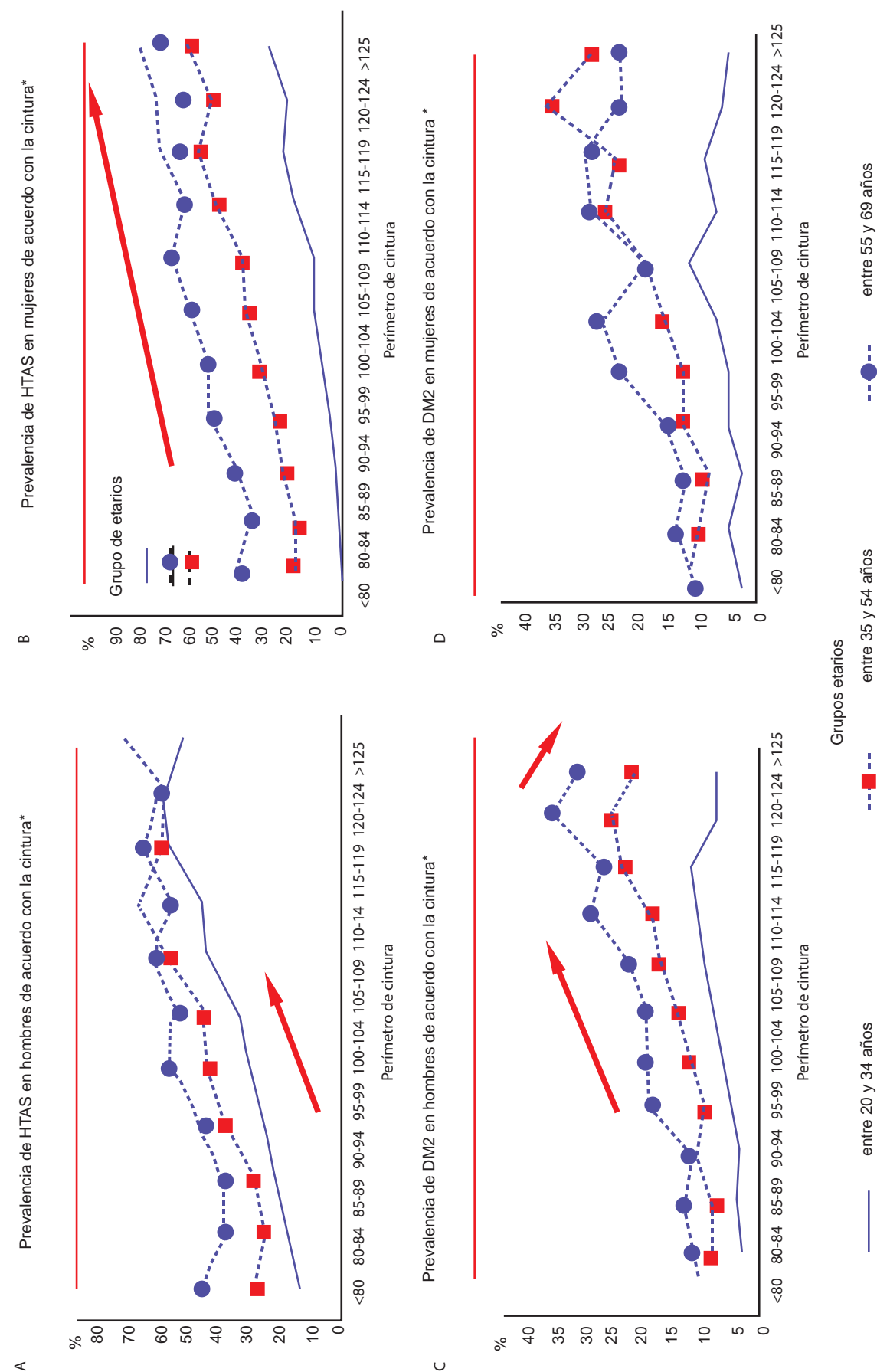
En términos generales, los exámenes rutinarios deberán incluir glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, biometría hemática completa, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos, calcio, fósforo, ácido úrico, examen general de orina con examen del sedimento, un electrocardiograma y una telerradiografía de tórax. Si el paciente es diabético, hay que solicitar un examen de hemoglobina glucosilada. Por otra parte y con base en evidencias epidemiológicas recientes, se sugiere que, de ser posible, se incluya la determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad como parte de la prevención primaria.<sup>38,39</sup> Esta deberá ser medida particularmente en enfermos con síndrome metabólico.<sup>40</sup> Recientemente el uso de la cardiobioimpedancia ha comenzado a dar evidencia de utilidad en el seguimiento.

**Cuadro V** Hipertensión aislada en consultorio o hipertensión de bata blanca

Diagnóstico	PA consultorio $\geq 140/90$ mm Hg en varias visitas; presión ambulatoria 24 horas $< 125/80$ mm Hg
Investigar	Posibles factores de riesgo metabólico, daño a órganos blanco*
Tratamiento	Cambios en estilo de vida; tratamiento farmacológico si hay daño a órganos blanco

PA = presión arterial

\*Se trata del riñón, la retina, el cerebro y el corazón. Se recomienda, de ser posible, realizar prueba de esfuerzo para valorar el grado de hiperreactividad vascular y un ecocardiograma para valorar el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo. Se recomienda descartar el uso de medicamentos vasoconstrictores o drogas vasoactivas



**Figura 5** Asociación entre el perímetro de la cintura y la prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HTAS) y diabetes mellitus (DM2). A) HTAS en hombres por grupo de edad; b) HTAS en mujeres por grupo de edad; C) DM2 en hombres por grupo de edad; D) DM2 en mujeres por grupo de edad. Porcentajes ponderados por la distribución poblacional, INEGI 2000 \*Resultados de la ENSA 2000

### Evaluación sistemática integral

Debe reservarse para los casos complejos refractarios o complicados, ante los que el especialista podrá practicar estudios específicos de acuerdo con la sospecha clínica de trastorno subyacente.

### Daño a órganos blanco

Debido a la importancia que reviste la afección a órganos blanco en el riesgo cardiovascular, la evidencia de daño orgánico debe ser investigada cuidadosamente.<sup>41,42</sup> Estudios recientes han demostrado la utilidad del ecocardiograma (hipertrofia ventricular) y el ultrasonido carotídeo<sup>43</sup> (engrosamiento de la pared o placas), para clasificar adecuadamente el riesgo cardiovascular, que de otra manera, hasta el 50 % de personas hipertensas podrían haber sido catalogadas erróneamente como de riesgo bajo o intermedio. Por lo tanto, cuando se tenga el recurso, tanto el ecocardiograma como el ultrasonido carotídeo son estudios de utilidad y deben realizarse. La búsqueda de albuminuria (macro o micro) es indispensable, pues es muy sensible para determinar daño orgánico, no solo en diabetes sino también en HTAS.<sup>44</sup>

### Corazón

La radiografía de tórax siempre deberá incluirse en la evaluación diagnóstica rutinaria, ya que permite obtener información acerca de la silueta cardíaca, así como de las arterias pulmonares. El electrocardiograma (ECG) debe ser parte del estudio rutinario de todo enfermo hipertenso, con la finalidad de detectar isquemia miocárdica, trastornos en la conducción, hipertrofia y arritmias. Aunque la sensibilidad del ECG para detectar hipertrofia ventricular es subóptima, su especificidad es elevada. Así, cuando el índice de Sokolow-Lyons es positivo ( $Sv1 + Rv5, v6 > 38 \text{ mm}$ ), o bien el índice de Cornell es modificado ( $> 2440 \text{ mm} \cdot \text{ms}$ ), su importancia es tal que se ha demostrado que son un factor independiente de riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores.<sup>45</sup> El ecocardiograma tiene indudablemente mayor sensibilidad para detectar hipertrofia del ventrículo izquierdo y predecir el riesgo cardiovascular;<sup>46</sup> desafortunadamente, no es un estudio al que sea tan sencillo tener acceso en áreas rurales.

La evaluación ecocardiográfica debe incluir las mediciones del grosor septal interventricular y la pared posterior, así como el diámetro diastólico, además del cálculo de la masa ventricular. Aunque la relación entre el índice de la masa ventricular y el riesgo cardiovascular es continua, el umbral de  $125 \text{ g/m}^2$  para hombres y  $110 \text{ g/m}^2$  para mujeres es ampliamente usado para

estimaciones conservadoras de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. La clasificación de hipertrofia concéntrica o excéntrica, así como la del remodelamiento concéntrico, utilizando el índice espesor parietal/radio de la cavidad (valores  $> 0.45$  definen al patrón concéntrico) han demostrado también tener valor predictivo de riesgo.<sup>47</sup> Adicionalmente el ecocardiograma permite conocer la función ventricular sistólica, incluyendo la fracción de acortamiento circunferencial, las cuales han sido propuestas como predictores de eventos cardiovasculares. La distensibilidad diastólica ventricular (función diastólica) también puede ser determinada midiendo el radio entre la onda E y la onda A del flujo Doppler transmitral, al igual que la relajación diastólica temprana, evaluando los patrones del flujo venoso pulmonar dentro de la aurícula izquierda.<sup>47,48</sup> Hay actual interés en conocer si los patrones de la llamada “disfunción diastólica” pueden predecir el comienzo de disnea y mala tolerancia al ejercicio, sin evidencia de disfunción sistólica, lo cual frecuentemente ocurre en el adulto joven hipertenso y en el anciano.<sup>48</sup>

En relación con la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP),<sup>49</sup> hoy en día existe suficiente evidencia para definir la ICFEP. La hipertensión arterial es el factor de riesgo más frecuentemente asociado con esta insuficiencia, aunque no es exclusivo. Más allá de definirse como insuficiencia cardíaca diastólica, la evidencia actual confirma que este concepto es mucho más complejo e incluye a la disfunción sistólica anidada. Finalmente, el ecocardiograma puede ofrecer información acerca de alteraciones en la contracción ventricular regional, debidas a isquemia o infarto previos. Otros procedimientos diagnósticos cardíacos, como la perfusión miocárdica nuclear, la resonancia magnética, la prueba de esfuerzo y la coronariografía se reservan para situaciones específicas (enfermedad coronaria, miocardiopatías, etcétera).

### Vasos sanguíneos

El examen de las arterias carotídeas por medio del ultrasonido, con el que se mide el grosor de la íntima y la media, así como la detección de placas,<sup>50</sup> ha demostrado que predice tanto la enfermedad cerebral aterotrombótica como el infarto del miocardio. La relación entre el grosor arterial de la íntima-media en la carótida y los eventos cardiovasculares es lineal. Un umbral  $> 0.9 \text{ mm}$  debe ser tomado como una alteración significativa.<sup>50</sup>

El creciente interés en la presión arterial sistólica y la presión de la onda del pulso como predictores de eventos cardiovasculares, que ha sido estimulado por la evidencia en diferentes publicaciones en cuanto a los efectos benéficos de disminuir la presión arterial en el anciano, así como en el control de la hiperten-

**Cuadro VI** Exploración física en búsqueda de hipertensión secundaria o daño a órganos blanco

## Signos que sugieren hipertensión secundaria y daño orgánico

1. Estigmas dérmicos de neurofibromatosis (feocromocitoma)
2. Riñones palpables (riñones poliquísticos)
3. Soplos abdominales (hipertensión arterial sistémica renovascular)
4. Soplos torácicos o precordiales (coartación de aorta y valvulopatía aórtica)
5. Disminución en la presión femoral (coartación de aorta, valvulopatía aórtica)
6. Fenotipo Marfanoides (insuficiencia aórtica)
7. Contracturas musculares o parálisis por hipokalemia o hipernatremia no farmacológica (¿aldosteronismo primario?)
8. Variaciones extremas del nivel de presión arterial (disautonomía, feocromocitoma)

## Signos de daño orgánico

1. Cerebro: soplos en arterias carótidas, defectos motores o sensoriales
2. Corazón: localización y características del impulso apexiano, ritmos cardiacos anormales, galope ventricular, estertores pulmonares, edema
3. Arterias periféricas: ausencia, reducción o asimetría de los pulsos, extremidades frías, lesiones dérmicas isquémicas
4. Índice de brazo-tobillo
5. Fundoscopia anormal
6. Perímetro abdominal ([mujer > 85 cm; hombre > 95 cm], la grasa visceral es más promotora de daño orgánico)

sión sistólica aislada, ha estimulado el desarrollo de diferentes técnicas para medir la distensibilidad arterial.<sup>48</sup> Una gran e importante información fisiopatológica, farmacológica y terapéutica ha sido acumulada.<sup>51</sup> Dos de estas técnicas han sido desarrolladas para su posible uso como procedimiento diagnóstico: la medición de la velocidad del pulso y el índice de aumento. Ambas son de interés y pueden ser diferentes de la que habitualmente es medida en el brazo, ya que tiene diferentes valores predictivos y puede ser afectada por diferentes drogas antihipertensivas. La disfunción endotelial se ha encontrado como un marcador temprano de daño cardiovascular.<sup>52</sup> Las técnicas utilizadas para investigar la disfunción endotelial son muy laboriosas y consumidoras de tiempo y recursos para la evaluación clínica del enfermo hipertenso. Sin embargo, estudios recientes sobre marcadores circulatorios de actividad endotelial (óxido nítrico y sus metabolitos, endotelinas, citoquinas, moléculas de adhesión, etcétera) podrán muy pronto ofrecer pruebas muy sencillas de disfunción endotelial,<sup>53</sup> como actualmente ocurre con la proteína C reactiva.<sup>41</sup> Estos estudios no están al alcance por ahora de manera rutinaria en la mayoría de los centros de salud de nuestro país. Sin embargo, como ya se mencionó, no se debe perder de vista que otros elementos clínicos siguen siendo vigentes y de mucha utilidad en la estratificación de riesgo del individuo hipertenso (edad, antecedentes personales y heredo-familiares, peso, cintura, género,

diabetes, hiperuricemia, tabaquismo, etcétera).

## Riñón

La hipertensión secundaria a daño renal se basa en el hallazgo de elevación de urea y creatinina en suero, la disminución en la depuración de creatinina y la presencia de proteinuria. Es importante señalar que la relación entre la creatinina sérica y la magnitud del daño renal es tal que pequeñas elevaciones en el nivel sérico de creatinina traducen daño renal considerable; así, cifras de creatinina en suero iguales o superiores a 1.5 mg/dL corresponden a un daño renal importante que se asocia a cifras de depuración inferiores a 40 o 60 mL/min. Es conveniente recordar que en enfermos con HTAS y daño renal pueden observarse elevaciones de creatinina sérica y urato después de haber instituido o intensificado el tratamiento antihipertensivo, lo cual no debe considerarse necesariamente como signo de progresión de daño renal (siempre y cuando no sea más del 20 % del valor basal). La afección renal moderada ha sido definida recientemente al detectar en suero valores de creatinina  $\geq 1.5$  mg/dL en hombres y  $\geq 1.4$  mg/dL en mujeres,<sup>54</sup> o con valores  $< 60$ -70 mL/min de depuración de creatinina estimada. Una estimación de la depuración de creatinina, en ausencia de recolección de orina de 24 horas, se puede obtener basándose en ecuaciones corregidas para la edad, género, estatura y peso corporal.<sup>55</sup> Ligeras elevacio-

nes en la creatinina sérica y el urato pueden observarse después de haber instituido o intensificado el tratamiento antihipertensivo. Esto no debe ser tomado como un signo de daño renal progresivo. La hiperuricemia (definida como nivel de urato por arriba de 5.5 mg/dL) puede verse frecuentemente en enfermos con HTAS no tratados y también se ha correlacionado con la existencia de nefrosclerosis.<sup>56-58</sup>

Encontrar deterioro de la función renal en un individuo hipertenso constituye un potente predictor de eventos cardiovasculares futuros y muerte. Por lo tanto, en todo hipertenso es indispensable determinar la creatinina sérica, la depuración de creatinina, el urato sérico y la proteinuria. En todo enfermo diabético y con HTAS, coexista o no la condición de diabético, debe buscarse la presencia de microalbuminuria. En tanto, una elevación de la creatinina sérica indica reducción en la velocidad de filtración glomerular, y el aumento en la excreción de albúmina o proteína habla de alteración en la barrera de filtración glomerular.<sup>59</sup> La microalbuminuria ha mostrado ser predictiva en el desarrollo de nefropatía diabética, tanto en el tipo 1 como en el 2; en cambio, la presencia de proteinuria generalmente indica la existencia de daño renal parenquimatoso bien establecido.<sup>60</sup> En personas hipertensas no diabéticas la presencia de microalbuminuria, aun por debajo de los valores umbrales actuales, ha demostrado ser predictiva de eventos cardiovasculares.

En cuanto al síndrome cardiorenal, se ha definido como la disfunción simultánea del corazón y del riñón. La hipertensión arterial puede llevar no solo a deterioro de la función cardíaca sino también a deterioro de la función renal. El empeoramiento de esta en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda se ha clasificado como síndrome cardiorenal tipo 1.

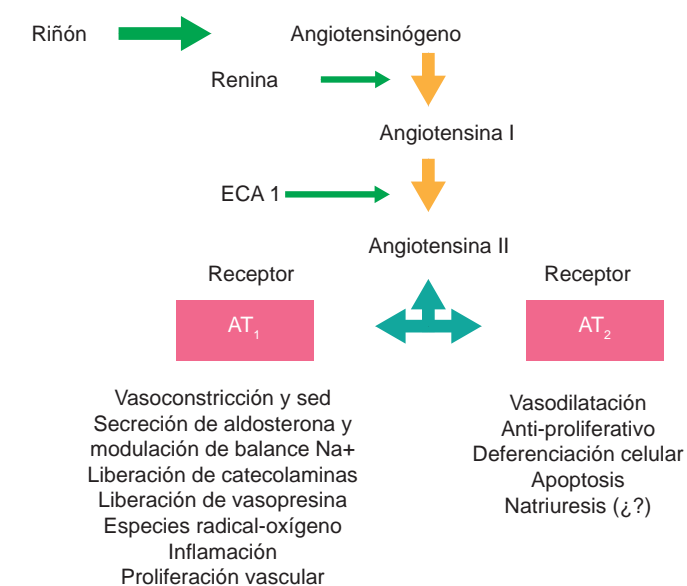
En este contexto, el empeoramiento de la función renal es un hecho frecuente y se produce como resultado de procesos fisiopatológicos complejos, multifactoriales y no del todo conocidos, los cuales incluyen factores hemodinámicos (hipoperfusión arterial renal y congestión venosa renal) y no hemodinámicos. Tradicionalmente, el empeoramiento de la función renal se ha asociado a peor pronóstico; sin embargo, algunas observaciones han puesto de manifiesto unos resultados diversos y heterogéneos y tal vez ello sugiera que un mismo fenotipo puede corresponder a diversas situaciones fisiopatológicas y clínicas. La interpretación de la magnitud y la cronología de las alteraciones renales junto con la situación basal de la función renal, el estado de sobrecarga de líquidos y la respuesta clínica al tratamiento podrían ser útiles para establecer la trascendencia clínica de las alteraciones de la función renal que se producen durante un episodio de descompensación de la insuficiencia cardíaca.

## Fundoscopia (fondo de ojo)

En contraste con los asertos de la década de los treinta del siglo pasado, cuando Keith, Wagener y Baker clasificaron los cambios oculares de la HTAS en cuatro grados,<sup>61</sup> en la actualidad es poco frecuente encontrar enfermos con hemorragias (grado 3) y papiledema (grado 4). Los grados 1 y 2, que consisten en cambios arteriolares, se ven frecuentemente, pero no hay evidencia de que estos cambios tengan valor pronóstico. Por lo tanto, los grados 1 y 2 no pueden ser usados como evidencia de daño a órganos blanco; en cambio, los grados 3 y 4 son ciertamente marcadores de complicaciones graves.

Proteinuria y retinopatía, ¿marcadores de riesgo subestimados?

El riñón tiene un mecanismo de filtración único que permite al glomérulo discriminar moléculas tan pequeñas (de unos 40 armstrongs). La albúmina se filtra de manera muy escasa y la mínima cantidad que logra pasar es reabsorbida, de tal suerte que es casi imposible que una tira reactiva convencional para proteínas en orina la detecte. Es decir, si en una simple tira reactiva convencional se detectan proteínas, la cantidad que se está filtrando supera ya los 200 mg/dL. A menos de que exista una razón obvia (infección, contaminación, tira reactiva caduca, etcétera), la presencia de proteinuria, aunque sea mínima, es un dato indirecto de daño en microcirculación y debe alertar al médico de la necesidad de optimizar o incluso cambiar el tratamiento antihipertensivo. La búsqueda de proteinuria es obligatoria en todo



**Figura 6** Vía clásica de síntesis de angiotensina II

enfermo con HTAS, sobre todo si el paciente tiene diabetes o intolerancia a la glucosa. Si además tiene retención de azoados o si la proteinuria es marcada, el enfermo debe ser referido al especialista. Otra ventana clínica muy importante en la evaluación del enfermo con HTAS es el estudio de fondo de ojo. La presencia de microhemorragias debe alertar que puede haber un daño en microcirculación y aunque su valor pronóstico se ha soslayado, es tan valioso como lo puede ser la proteinuria.<sup>61,62</sup>

#### Cerebro

En pacientes que han sufrido de enfermedad vascular cerebral, las técnicas de imagen con las que en la actualidad contamos permiten mejorar el diagnóstico, la naturaleza y la localización de la lesión.<sup>63,64</sup> La tomografía computada de cráneo es el procedimiento de elección para el diagnóstico de un ataque vascular cerebral, pero, excepto para el reconocimiento temprano de una hemorragia intracraneal, la resonancia magnética ha ido reemplazando poco a poco a la tomografía. Lo anterior ha dado lugar incluso a modificaciones en la toma de decisiones terapéuticas.<sup>62,63</sup> La resonancia magnética es muy superior a la tomografía al identificar infartos cerebrales silenciosos, la gran mayoría de los cuales son pequeños y profundos (infartos lacunares). Por medio de la resonancia magnética es posible identificar infartos cuyo diámetro es de más de 3 mm. A pesar de la relevancia clínica que esto conlleva, el consumo de tiempo y el costo de la resonancia magnética no permite aún su amplio uso.

#### Fisiopatología: tópicos en HTAS

##### Importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>65-67</sup>

Independientemente de los avances en el conocimiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para el tratamiento del paciente con HTAS, además de muchos otros factores, es muy relevante que todo médico que esté en contacto con pacientes hipertensos conozca los principios básicos de este sistema y es por ello que ampliamos de forma resumida esta sección.

Clásicamente la angiotensina II (Ang II), el producto central del sistema renina-angiotensina (SRA) (figura 6), es bien conocida como la responsable de los efectos vasoconstrictivos, de influenciar a los túbulos renales para la retención de sodio y agua, así como de la liberación de aldosterona a partir de la glándula suprarrenal, además de que participa en la regulación del centro de la sed.

En relación con la homeostasis del tono vascular todas estas propiedades han hecho que la evidencia acumulada soporte la percepción de que el sistema renina-angiotensina no solamente juegue un papel central en la etiopatogénesis de la hipertensión arterial sino que participe en los mecanismos de producción de la hipertrofia miocárdica y en la remodelación vascular. El reciente reconocimiento de que la angiotensina II tiene propiedades mitogénicas capaces de inducir cascadas de señalización intracelular que culminan con la modificación y la regulación de la síntesis proteica de las células que tienen receptor para angiotensina, sin duda, ha revolucionado el conocimiento de los mecanismos productores de hipertrofia, fibrosis y síntesis de la matriz extracelular.

Así, en los últimos 10 años importantes avances han ocurrido en el reconocimiento de nuevas funciones de la Ang II. Estos avances han demostrado que es capaz de inducir de manera directa el crecimiento celular, regular la expresión génica de varias sustancias bioactivas (hormonas vasoactivas, factores de crecimiento, componentes de la matriz extracelular, citocinas, activación de múltiples cascadas de señalización intracelular), modificar la actividad de células (como monocitos y plaquetas) e inclusive participar en la modulación de funciones inmunológicas y de la coagulación.

Así, cada vez existe más evidencia que apoya la hipótesis de que la Ang II es capaz de inducir bajo ciertas circunstancias enfermedades cardiovasculares y renales, independientemente de sus funciones sobre la regulación de la presión sanguínea.

Recientes observaciones han sido enfocadas al posible papel del sistema renina-angiotensina como modulador de los mecanismos de aterogénesis que ocurren en la pared arterial.

Esta revisión tiene como finalidad actualizar los conceptos de los mecanismos moleculares y celulares del sistema renina-angiotensina responsables de afección cardiovascular y específicamente analizar los posibles mecanismos en los que participa para el desarrollo del proceso aterogénico.

##### Mecanismos clásicos y vías alternativas en la síntesis de Ang II

La cascada comienza con el corte de un gran polipéptido conocido como angiotensinógeno, cuya síntesis principal ocurre en el hígado, pero es capaz de ser sintetizada por el endotelio. A través de la renina (enzima producida a nivel renal y endotelial) se separa un primer producto de degradación compuesto por 10 aminoácidos, el cual es inactivo y se conoce como angiotensina I. Resulta de interés que la angiotensina I no solamente se produce a través de la renina sino que se han detectado vías alternativas. La angiotensina I, posteriormente a través de la enzima convertidora de angiotensina-1 es

#### Sistema renina-angiotensina-aldosterona: un concepto en evolución

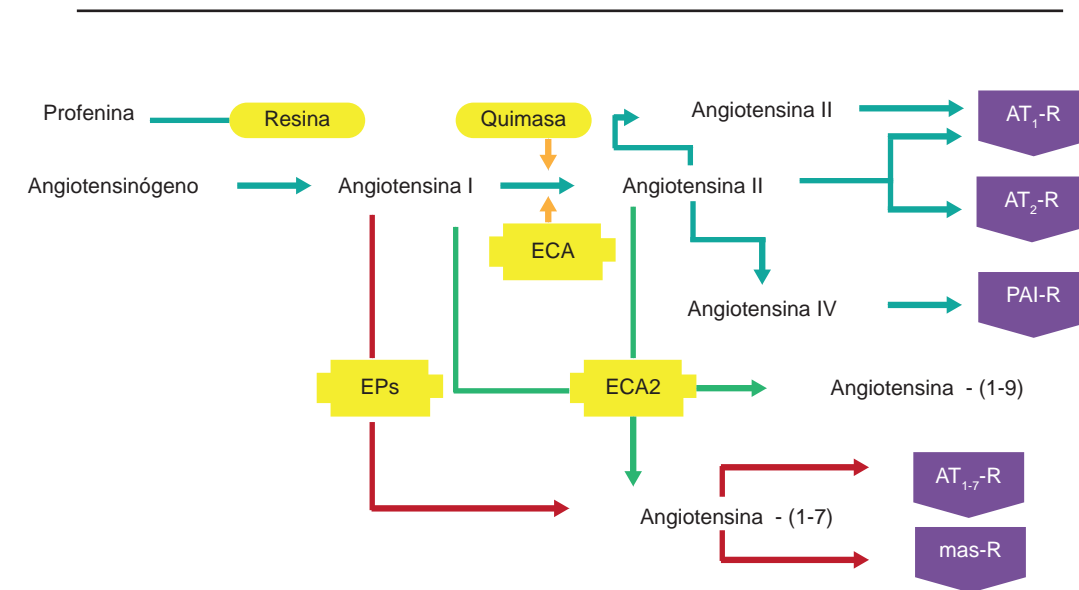


Figura 7 Importancia de la ECA-2 y su participación en la síntesis de la angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7

convertida a un octapéptido muy activo, que ya mencionamos, la angiotensina II. Inicialmente se pensó que la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 se encontraba principalmente a nivel pulmonar, pero hoy se sabe que en todo el endotelio existe la capacidad de producir esta enzima. Recientemente se han descubierto también vías alternativas para la síntesis de angiotensina II a partir de la angiotensina I, las cuales no son mediadas por la ECA (enzima convertidora de la angiotensina). Estas son la tonina, la tripsina, la catepsina y la quimasa. Estas rutas alternativas podrían explicar por qué a pesar de utilizar de manera crónica un inhibidor de la ECA las concentraciones plasmáticas de Ang II no son completamente suprimidas, sino que, por el contrario, se observa una tendencia a recuperarse de los niveles séricos de la misma.

La ECA tiene funciones de cininasa bien reconocidas. Así, se sabe que es capaz de participar en la degradación de sustancias como la bradicinina, de tal suerte que su inhibición permite la acumulación sérica de esta sustancia, lo cual permitiría en teoría contribuir a los efectos hipotensores observados cuando se administra un inhibidor de la ECA. El acúmulo a nivel pulmonar permite la extravasación de líquido y la estimulación de receptores responsables, entre otras cosas, del no tan raro efecto colateral: una tos. Como se muestra en la figura 7, la degradación de la angiotensina continúa.

Así, la Ang II es degradada a lo que se ha llamado como “las otras angiotensinas” y que comprende a la angiotensina IV, a la Ang 1-7, a la Ang-III, cuyas funciones biológicas han comenzado a dilucidarse.<sup>68</sup>

Papel de la endopeptidasa 24.11 (neprilisina) y de la Ang II

La neprilisina es una endopeptidasa endógena que promueve la síntesis de angiotensina 1-7, la cual es considerada el verdadero contrarregulador de la Ang II. La angiotensina 1-7 tiene la ventaja de que también es sintetizada por la ECA-2 (figura 7). Además, la neprilisina es capaz de catalizar los péptidos natriuréticos, por lo que su inhibición para aumentar los niveles de péptidos natriuréticos es un blanco prometedor. Sin embargo, la mayor utilidad ha resultado cuando se combina con un bloqueador del receptor tipo 1 de Ang II, tal como el valsartan, cuya molécula se ha logrado unir al inhibidor de neprilisina, sacubitril, lo cual da origen a un nuevo concepto de moléculas conocidas con la siglas ARNi. El fármaco LZC696 ha resultado ser de alto impacto para la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida y las expectativas permanecen en relación con la ICFEP y la HTAS.

##### Efecto no hemodinámico de la Ang II

Se demostró que independientemente de la presión arterial, la estimulación con Ang II era capaz de provocar hipertrofia ventricular y acúmulo de la matriz extracelular, así como incremento en la capa media de los vasos. Se ha demostrado también que la estimulación continua del endotelio con Ang II provoca la expresión de moléculas de adhesión, como la selectina P y E. Así, la facilitación de la adherencia y la activa-

ción de células y plaquetas de la sangre mediadas por endotelio es factible y la Ang II participa en este tráfico de señalización. Un incremento en la síntesis de quimosinas (proteínas reguladoras del tráfico celular) puede ser estimulado por Ang II. Un aspecto de interés es que el factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI, del inglés *plasminogen activator inhibitor*) puede ser estimulado por la angiotensina IV, por lo que la participación del SRAA en la coagulación ha sido demostrada. Otro aspecto muy novedoso e interesante, es la participación de la Ang II en la aterogénesis. Se sabe que la Ang II no solo favorece la adherencia y la migración de monocitos al endotelio sino que al ser atraídos estos por un gradiente de quimioatracción al espacio subendotelial su contacto con sustancias como los LDL-oxidados requiere de la expresión en la membrana del macrófago y de receptores, conocidos como barredores. La Ang II favorece su expresión. En un estudio reciente en simios a los que se alimentó con dieta rica en grasa, estos se dividieron en dos grupos: un grupo al cual se le dio un bloqueador del SRA y el segundo grupo, a cuyos individuos no se les dio ese bloqueador. Sorpresivamente aquellos simios que no recibieron el fármaco desarrollaron placas de aterosclerosis, mientras que los que recibieron el fármaco no desarrollaron aterosclerosis. Lo anterior confirma que el SRA, si bien no es el único factor, sí participa de alguna manera en el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>66</sup>

#### La enzima convertidora de angiotensina tipo 2<sup>67</sup>

Recientemente una homóloga de la ECA, denominada ECA tipo 2, o ECA-2 ha sido identificada; esta se expresa predominantemente en células del endotelio vascular del corazón y del riñón. A diferencia de la ECA, la ECA-2 funciona como una carboxipeptidasa, la cual separa un solo aminoácido a la angiotensina I, generando un residuo de 9 aminoácidos, la llamada angiotensina 1-9. Además, es capaz de actuar de manera directa sobre la Ang II, retirando también su último aminoácido y dando origen a la angiotensina 1-7 (figura 7). Los mapas génicos de ECA-2 y su relación con la hipertensión ya se conocen y se reconoce además que Ang 1-7 tiene un papel relevante en la fisiopatología de la hipertensión. En modelos murinos se sabe que ocurre una *downregulation* (regulación a la baja) de su expresión cuando hay hipertensión. Los corazones de ratones a los que se les induce una mutación de ACE-2 desarrollan dilatación de cavidades cardíacas e insuficiencia cardíaca. Dado que la ACE-2 compite teóricamente con la ACE por su sustrato y la angiotensina I degrada a la Ang II, se piensa que la ausencia de la ACE-2 provocaría un incremento de los niveles circulantes de Ang II.

El incremento de los niveles de Ang II estimula a endopeptidasas y a la propia ECA-2 para favorecer la síntesis de angiotensina 1-7. Asimismo, un receptor más de esta angiotensina, el receptor AT-1, ejerce efectos opuestos a los que lleva a cabo la Ang II.

#### Angiotensina II y daño renal

A pesar del gran acúmulo de información básica, no fue sino hasta mediados de los ochenta cuando un ensayo clínico aleatorizado logró demostrar que, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y proteinuria, el tratamiento con IECA reducía de forma significativa la probabilidad de progresión a insuficiencia renal terminal en más del 40 % de los casos seguidos a cinco años. Pese a las múltiples críticas iniciales, el mecanismo de nefroprotección no quedó claro, ya que se pudo demostrar que los niveles de Ang II se volvían a incrementar a las dos semanas de tratamiento. Estudios posteriores demostraron que el riñón posee un sistema de regulación intrínseca en la producción de Ang II. Estudios más recientes en los que se utilizaron bloqueadores específicos del receptor AT-1 han confirmado que el mecanismo de daño de la Ang II se da a través de su receptor, pues se logró disminuir de manera notable la progresión del daño glomerular en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con bloqueador AT-1. La gran ventaja de los ensayos clínicos controlados actuales es que su población está más firmemente seleccionada y aunque por el tipo de diseño y tiempo de seguimiento no se demostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, sí se demostró de manera clara la nefroprotección (estudios RENAL, IRMA).<sup>69,70</sup> Estudios más recientes sugieren que si el tratamiento se administra de forma temprana cuando la proteinuria está iniciando, el daño glomerular puede incluso ser reversible. Además, en estudios realizados en riñones de ratas a las que se les retiró 4/5 del riñón para forzar a las nefronas residuales a un estado de hiperfunción, se apreció que la progresión del daño y el desarrollo de hipertensión pueden ser prevenidos si se administra un bloqueador AT-1.

#### Angiotensina e hipertrofia ventricular<sup>44</sup>

La hipertrofia ventricular izquierda es un marcador de daño a órgano blanco secundario a hipertensión arterial, el cual es reconocido desde hace muchos años; sin embargo y a pesar de ello, medidas contundentes para su control y regresión han sido controversiales debido a que no existía un ensayo clínico controlado bien estructurado dirigido a este punto. Así, la hipertrofia ventricular tiene una prevalencia estimada del 10 al 40 % de la población hipertensa y es mayor

conforme avanza la edad. Si tomamos en cuenta que más de la mitad de la población mundial portadora de HTAS ignora que la padece, que de los que ya lo saben menos de la mitad toma adecuadamente su tratamiento, y, además, que de los que toman el tratamiento menos de la mitad tiene la HTAS bien controlada, entonces no nos debe extrañar que se estime que las cifras de hipertrofia ventricular en los sujetos hipertensos mayores de 50 años pueda llegar a más del 90 %. La presencia de hipertrofia ventricular triplica el riesgo de accidente vascular cerebral, duplica el riesgo de infarto e incrementa el riesgo de muerte súbita y muerte cardiovascular en general.

#### Hipertensión arterial sistémica y sensibilidad al sodio

Un término que frecuentemente se usa, pero del cual se sabe poco, es el de la sensibilidad al sodio que desarrollan un buen número de enfermos hipertensos. Evidencia reciente sugiere que en la medida en que un individuo tiene más edad incrementa su riesgo a desarrollar HTAS, entre otras razones porque el riñón va desarrollando un daño progresivo sutil, que es secundario a múltiples factores, entre otros el estrés oxidativo y la predisposición genética.<sup>71</sup>

Así, toda vez que se alcanza el imbalance entre la regulación de la Ang II y la excreción de sodio es el incremento en la sensibilidad al sodio lo que determina el aumento relativo pero suficiente de volumen intravascular, el cual es un mecanismo que contribuye a la elevación de la presión arterial. Es decir, lo que en una etapa inicial es un mecanismo de defensa para incrementar la natriuresis, con el tiempo puede volverse nocivo.

Por otra parte, vale la pena mencionar que no todos los enfermos responden a la restricción de sodio en la dieta y es por ello que algunos autores resaltan que más del 40 % no son sodiosensibles, sobre todo en etapas tempranas. Esto tiene potencialmente un gran impacto para la población hipertensa joven, como la mexicana. Desafortunadamente, la gran mayoría de los hipertensos se detecta en forma tardía (cuando tienen más de 40 años de edad) y hasta que no existan los mecanismos epidemiológicos para detectarlos en forma más temprana, más del 75 % habrá ya desarrollado hipersensibilidad al sodio cuando acuda al médico, por lo que, de manera general, es mejor recomendar la dieta baja en sodio que buscar quiénes son o no sodiosensibles.

#### Resistencia a insulina e hiperinsulinemia en HTAS

Aunque hay evidencia sustancial de que los enfermos con HTAS tienen mayor proporción de resistencia a

la insulina (RI)/hiperinsulinemia comparada con los individuos normotensos,<sup>72-78</sup> algunos estudios epidemiológicos no han logrado discernir una relación significativa entre la resistencia de insulina y la hiperinsulinemia.<sup>79,80</sup> En un esfuerzo por resolver estos resultados al parecer discordantes, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina examinó la relación entre una medida específica de consumo de glucosa mediado por insulina, la concentración de ayuno de la insulina y la presión arterial en 333 individuos normotensos, estudiados en 20 diversos centros de investigación clínica.<sup>80</sup> Los resultados indicaron que la presión arterial sistémica estuvo relacionada directamente tanto con la RI así como con la concentración de la insulina. Además, estas relaciones fueron independientes de diferencias en edad, género y grado de obesidad.

El tamaño del estudio europeo, además del uso de una medida directa de acción de la insulina, según lo propuesto, en contraste con las estimaciones sustitutas, proporciona evidencia de que hay una relación entre la RI, la hiperinsulinemia y la presión arterial sistémica; sin embargo, no se establece necesariamente una relación directa de causa-efecto.

Por ejemplo, es discutible que la HTAS conduce a la RI/hiperinsulinemia. Así, en el nivel más simple, el porcentaje de la RI no aumenta en enfermos con HTAS de causa identificada.<sup>79</sup> Además, la RI/hiperinsulinemia existe en normotensos, parientes de primer grado de individuos con hipertensión esencial.<sup>81-85</sup> Asimismo, se han encontrado importantes correlaciones a partir de resultados de varios estudios previos en los cuales se ha utilizado la hiperinsulinemia como un marcador sustituto de ayuda para inferir resistencia de insulina bajo la visión de que la hiperinsulinemia está ligada al desarrollo de la HTAS esencial.<sup>86-90</sup>

El estudio que parece ser el más relevante en este tema fue realizado por Skarfors *et al.*,<sup>89</sup> que evaluó los factores de riesgo para el desarrollo de la HTAS en 2130 hombres observados en un periodo 10 años. Se encontró que la presión arterial basal era el predictor más fuerte del desarrollo de hipertensión. Además, las características basales de los hombres normotensos que desarrollaron HTAS fueron comparadas con las de individuos que seguían siendo normotensos. El análisis demostró que los individuos que desarrollaron posteriormente HTAS eran aquellos más obesos, tenían una insulina plasmática más alta (en ayunas y después de glucosa intravenosa) y concentraciones elevadas de triglicéridos (TG). Cuando la presión arterial sistémica basal fue excluida del análisis multivariado, los predictores independientes de la progresión a la hipertensión fueron la obesidad (según lo estimado por el índice de masa corporal —IMC—), el nivel en ayuno de insulina plasmática y la prueba de

tolerancia a la glucosa anormal, así como antecedentes familiares de HTAS.

La capacidad predictiva de la insulina respecto a los cambios en la presión arterial sistémica en un cierto plazo también se ha demostrado en los niños y en los adolescentes finlandeses.<sup>89-90</sup> Las edades de la población del estudio fueron de los tres a los 18 años y los individuos objeto de estudio fueron seguidos por un promedio de 16 años. Los resultados de este estudio indicaron que las concentraciones de ayuno de la insulina “parecen regular la presión arterial real dentro de la gama normal y predecir la presión arterial sistémica futura”.

A pesar de la evidencia arriba citada en cuanto al papel que tiene la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en la patogénesis de la HTAS, las interpretaciones de los resultados de análisis estadísticos de estudios poblacionales continúan cuestionando la existencia de esta asociación. Más específicamente,

cuando la técnica estadística denominada análisis factorial<sup>17</sup> se utiliza para evaluar la relación entre la RI y condiciones relacionadas, la presión arterial parece ser un factor independiente que se asocia tanto a la resistencia de insulina como a la hiperinsulinemia.<sup>91</sup> Aunque estos resultados se interpretan generalmente como evidencia en contra de una relación independiente entre la RI/hiperinsulinemia, la heterogeneidad etiológica y clínica de enfermos con HTAS esencial proporciona una razón más obvia para esta conclusión. La resistencia a la captación de la glucosa mediada por insulina y la hiperinsulinemia compensatoria son variables continuas<sup>92</sup> y no dicotómicas; de ahí que no son de ninguna manera fáciles de clasificar para designar a una persona como resistente a la insulina o sensible a esta.

La observación de que solo 50 % de pacientes con HTAS tienen RI/hiperinsulinemia explica por

qué la controversia continúa. En el nivel más simple, no debe sorprender que los estudios basados en poblaciones grandes (en los cuales los marcadores sustitutos de la resistencia de insulina se aplican a los individuos sobre todo normotensos) tuvieran dificultad para discernir una relación entre la resistencia a la insulina y la presión arterial. Sin embargo, estos resultados no hablan del 50 % de los pacientes con HTAS que sí tienen RI/hiperinsulinemia y en estos individuos es muy probable que la anomalía en la disposición de la glucosa mediada por insulina y las consecuencias de este defecto desempeñen un papel importante en la génesis del aumento en la presión arterial, así como en el resultado clínico de pacientes con HTAS.

Debe ser recordado, además, que los resultados de los estudios poblacionales que concluyen que la resistencia de insulina no está relacionada con el desarrollo de la HTAS esencial niegan las observaciones siguientes:

1. El predominio de la RI/hiperinsulinemia aumenta en enfermos con HTAS esencial.
2. Estos cambios se pueden considerar en normotensos que son parientes de primer grado de enfermos con HTAS.
3. La RI/hiperinsulinemia, como se ha demostrado en estudios previos, es un predictor independiente del desarrollo de la hipertensión esencial. El hecho aislado de que la RI/hiperinsulinemia no contribuya a la etiología de la HTAS esencial en algunos individuos no debe oscurecer la conclusión de que está implicada en mecanismos fisiopatológicos

subyacentes que son relevantes. Además, y quizás de mayor importancia, el subconjunto de los enfermos con hipertensión y con resistencia a la insulina están en gran medida con un riesgo mayor de sufrir un padecimiento cardiovascular grave.<sup>92-95</sup>

Aunque de forma indiscriminada, los términos *síndrome cardio-metabólico*, *síndrome metabólico*, *resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa*, *hipertrigliceridemia con niveles de HDL bajos*, *hiperuricemia metabólica* parecieran en el fondo referirse a lo mismo; es importante señalar que no es así.

#### Hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico

La extraordinaria coincidencia en la prevalencia e interacción entre estos sucesos metabólicos, inicialmente denominados como *síndrome X metabólico* por Gerald Reaven,<sup>92,96</sup> o posteriormente “el cuarteto de la muerte” por R. Kaplan, y después “el quinteto de la muerte”, etcétera, hicieron sentar las bases de un componente metabólico común de fondo. Sin bien es innegable que la resistencia a la insulina frecuentemente acompañada de hiperinsulinemia «compensatoria» es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, no todos los enfermos con HTAS son resistentes a la insulina.

Sin embargo, de acuerdo con el método de consolidación conjunta,<sup>17</sup> si una persona ingresa al consultorio y es del género femenino, tiene sobrepeso u obesidad, es mayor de 50 años y se le detectan cifras limítrofes o bien HTAS, su probabilidad de ser diabética es cercana

**Cuadro VII** Exámenes de laboratorio y gabinete

Rutinarios
Glucosa plasmática (preferiblemente en ayuno)
Colesterol total
Lipoproteínas de alta y baja densidad
Triglicéridos (en ayuno)
Ácido úrico sérico
Calcio y fósforo
Nitrógeno uréico
Creatinina sérica
Potasio y sodio séricos
Hemoglobina y hematocrito
Examen general de orina y microalbuminuria
Electrocardiograma
Fundoscopia
Rayos X de tórax
Exámenes recomendados
Ecocardiograma
Cardio-bioimpedancia
Proteinuria cuantitativa (si la microalbuminuria resultó positiva)
Ultrasonido carotídeo y femoral
Proteína C reactiva de alta sensibilidad
Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)
Perfil tiroideo
Hemoglobina glucosilada para pacientes diabéticos
Curva de tolerancia a la glucosa, si el paciente es obeso central y la glucosa en ayuno es $\geq 100$ mg/dL y $\leq 120$ mg/dL

**Cuadro VIII** Clasificación del síndrome cardiorenal (SCR)

Tipos de SRC	Características	Escenarios clínicos
SCR tipo 1 (SCR agudo)	El rápido deterioro de la función cardiaca, el cual conduce a IRA	IC descompensada aguda, IM con shock cardiogénico, insuficiencia valvular aguda
SCR tipo 2 (SCR crónico)	Alteraciones crónicas en la función cardiaca que causan enfermedad renal progresiva crónica	ICC (activación de la SRAA y del SNS; hipoperfusión crónica, a largo plazo)
SCR tipo 3 (síndrome renocardiaco agudo)	Empeoramiento primario de la función renal que lleva a disfunción cardiaca aguda. La sobrecarga de líquidos, las alteraciones electrolíticas, la acumulación de factores depresores del miocardio, la activación neurohormonal y la inflamación sistémica se han postulado para dar lugar a la disfunción cardiaca	Lesión renal aguda (uremia, que causa deterioro de la contractilidad, arritmias de causa de la hiperpotasemia y la sobrecarga de volumen, lo cual origina un edema pulmonar)
SCR tipo 4 (síndrome renocardiaco crónico)	La insuficiencia renal crónica (IRC) es el principal factor que contribuye al deterioro de la función cardiaca y a un incremento de eventos cardiovasculares	La IRC conduce a la disfunción diastólica, a HVI y enfermedad coronaria
SCR tipo 5 (SCR secundario)	Estamos ante el caso de un SCR 5 si la presencia de disfunción cardiaca y renal concomitante se debe a enfermedades sistémicas agudas o crónicas	Diabetes mellitus, vasculitis, amiloidosis, sepsis y choque cardiogénico

IRA = insuficiencia renal aguda; IC = insuficiencia cardiaca; IM = infarto al miocardio; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS = sistema nervioso simpático; HVI = hipertrofia ventricular izquierda

al 30 %, pero la probabilidad de tener resistencia a la insulina es mayor del 75 % (cuadro VIII).

Así, debido a que una manifestación muy frecuentemente asociada al síndrome de resistencia a la insulina es la hipertrigliceridemia con niveles de HDL bajos, esto nos debe hacer reflexionar que la simple exploración física y el interrogatorio son el instrumento más poderoso que tiene el clínico para la detección y el estudio de las ECEA. No hay elementos 100 % probatorios de que la resistencia a la insulina sea la causa de hipertensión arterial, pero no hay duda que es más frecuente en el individuo hipertenso y la existencia de RI debe alertarnos, pues el riesgo de desarrollar algún evento cardiovascular es mayor que en el hipertenso sin resistencia a la insulina.

La ENSANUT 2010<sup>4,15,16</sup> (al igual que otros reportes en la literatura mundial) evidenció que la DM2 puede favorecer de manera notable el desarrollo de HTAS. Así, cerca de la mitad de los enfermos de DM2 son portadores de HTAS y en general más del 75 % de los enfermos de DM2 después de los 60 años serán hipertensos. A su vez, la HTAS incrementa al doble el riesgo de desarrollar DM2. Múltiples estudios están ahora en desarrollo para demostrar que el tratamiento con antagonistas del receptor tipo 1 de Ang II puede reducir el riesgo de desarrollar DM2.

### Hipertensión arterial sistémica y obesidad central

Dos observaciones han sido derivadas de nuestros análisis. Primero, no hay una clara correlación entre el IMC y la cintura abdominal, segundo, la talla baja es un factor de riesgo independiente y, tercero, los puntos de corte para cintura publicados por la Organización Mundial de la Salud no se aplican en nuestro país. La Federación Internacional de Diabetes publicó de forma reciente que los mexicanos debemos basarnos en los criterios asiáticos para circunferencia abdominal; pues bien: no hay nada más erróneo que eso.

La manera correcta de medir la cintura es con el paciente de pie y recargado levemente sobre un muro que le permita tener la forma más erecta posible, sin oponer resistencia con los músculos rectos anteriores del abdomen; así, se mide sin presionar a la altura media entre el borde costal lateral más bajo y la cresta iliaca ipsilateral. A veces en el paciente muy obeso es difícil palpar el borde costal inferior y lateral. En estos casos se le puede pedir que flexione su cuerpo un poco de forma lateral hacia el lado contrario que se está palpando y toda vez que se sienta el borde costal se le pide que regrese a su posición completamente erecta y así se demarca el punto buscado. Posteriormente, se palpa la cresta iliaca y justo en la parte central de la distancia de ambos puntos es por donde pasará la cinta métrica. El

mismo procedimiento es realizado en el lado contrario. Videos ilustrativos pueden ser vistos en Internet.

En el cuadro IX se describe la prevalencia de perímetro abdominal en México, según datos de la ENSANUT 2000. Nuevamente se enfatizan las grandes diferencias con los europeos, los asiáticos y los anglosajones. En el mismo cuadro se pueden observar las importantes diferencias por grupo de edad y género con respecto a los parámetros internacionales. Además se observa cómo la cintura de 102 cm en el hombre da un porcentaje muy bajo que subestima la prevalencia de enfermedades como HTAS o DM2 en México (cuadro IX, figura 5A-D).

### Importancia del ácido úrico en la HTAS

El ácido úrico es un producto de degradación de las purinas y es degradado principalmente por una enzima hepática, la urato-oxidasa. En sujetos con obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemias (síndrome metabólico), la hiperuricemia frecuentemente ocurre, ya que la insulina estimula la reabsorción no solo de sodio, sino también de ácido úrico. Se estima que hasta el 25 % de la población hipertensa no tratada, el 50 % de la población tratada con diuréticos y el 75 % de aquellos que padecen la llamada hipertensión maligna presentan hiperuricemia. La hiperuricemia se asocia con la HTAS, enfermedad vascular, enfermedad renal y con eventos cardiovasculares. Aun cuando el mecanismo fisiopatológico comienza a dilucidarse, es importante tener en cuenta su papel, ya que frecuentemente olvidamos medir sus niveles con cierta regularidad (dos veces por año), sobre todo en el contexto del enfermo hipertenso. Además del potencial daño directo ocasionado por la elevación del ácido úrico, la hiperuricemia es un marcador de posible actividad inflamatoria, daño en membrana celular e incremento en la producción de radicales libres de oxígeno. Estudios recientes sugieren que el tratamiento de la hiperuricemia (que se diagnostica con más de 7 mg/dL, en el hombre y más de 6 mg/dL en la mujer) contribuye de forma significativa al buen control del enfermo con HTAS. Además, como elemento importante que debemos recordar, después de la menopausia la mujer frecuentemente incrementa los niveles de ácido úrico, situación a la que en la práctica clínica no suele dársele la importancia que merece; sin embargo, hoy sabemos que debe reconocerse como un factor crítico de riesgo cardiovascular. Así, no se debe soslayar este aspecto en todo enfermo en quien se decida usar un diurético tiazídico como monoterapia.<sup>56,57</sup>

### Genética e hipertensión arterial sistémica<sup>97</sup>

Las variantes genéticas que contribuyen a la hipertensión humana han sido preservadas por la selección

natural (y el proceso que se deriva genéticamente), pero es altamente inverosímil que en un contexto evolutivo haya genes para la hipertensión. Así, es probable que la hipertensión sea un resultado de las variantes genéticas preservadas para otras funciones y es factible que esas funciones puedan rendir penetraciones en los genes que contribuyen a la presión sanguínea elevada.<sup>98</sup>

Puesto que las funciones que contribuyen a la hipertensión son complejas, no sorprende que la hipertensión esencial sea también una entidad genético-proteómica compleja (son muchos genes que obran recíprocamente de maneras imprevisibles). Actualmente, incluso la naturaleza general de las interacciones gen-gen y proteína-proteína, y la manera como se relacionan con las enfermedades poligenéticas, es mal entendida, de ahí el deseo comprensible de reducir la complejidad del problema, limitando la atención a las solas variantes del gen.<sup>98</sup>

Encontrar variantes individuales con un defecto importante sobre la presión arterial sistémica ha probado ser difícil, pues aunque era de esperarse, la elevación sostenida de la presión arterial (HTAS) es una enfermedad poligénica compleja. Sin embargo, conforme vamos detectando variantes en cada vez más genes, podemos ahora entender nuevas interconexiones del cómo esos genes y sus proteínas cooperan en los caminos biológicos que subyacen a la HTAS.

Actualmente, los estudios de la genética de la HTAS son dominados por acercamientos reduccionistas que son a menudo pensamientos que señalan los aspectos bioquímicos o celulares aislados que están dirigidos a los mecanismos que promueven la hipertensión. Los métodos apropiados para el estudio de la hipertensión humana, por lo tanto, pertenecen a la disciplina de la biología de los sistemas.

Así, mientras que los modelos animales han sido de importancia indudable para entender la bioquímica y la fisiología de la HTAS, dichos modelos no son tan eficaces en el descubrimiento del gen o los genes involucrados, porque mientras que las tensiones hipertensas innatas imitan la hipertensión esencial, fallan como modelos verdaderos (representaciones simplificadas de sistemas más complejos). Sin embargo, aunque los estudios genéticos son más difíciles en seres humanos que en animales, debemos centrarnos cada vez más en el hombre al buscar los determinantes genéticos de la HTAS.<sup>99-100</sup>

Finalmente, la hipertensión resulta de la interacción de genes y del ambiente. Mientras que se indica comúnmente que cerca del 40 % de la HTAS es atribuible a los genes, es realmente imposible separar componentes genéticos y ambientales.

Genes implicados en la hipertensión arterial sistémica

La presión sanguínea es un rasgo cuantitativo con la variación continua del punto bajo a los altos valores,

**Cuadro IX** Prevalencia de obesidad abdominal en México por subgrupos de edad y género con base en la ENSANUT 2000

Grupos de perímetro abdominal (en cm)	Grupos de edad (en años)			Total
	De 20 a 34	De 35 a 54	De 55 a 69	
	%	%	%	%
<b>Sexo femenino</b>				
< 80	26.9	9.6	5.6	17.6
De 80 a 84	15	9.3	5.3	11.6
≥ 85	58.1	81.1	89.1	70.8
OMS ≥ 88	47.4	71.4	82.2	61
n (millones)	12.8	9.8	3.3	26
<b>Sexo masculino</b>				
< 80	22	8.3	6.9	14.9
De 80 a 84	46.6	37.1	33.1	41.2
≥ 95	31.2	54.7	60	43.9
OMS ≥ 102	13.8	27.3	35.3	21.7
n (millones)	11.5	9.1	3	23.7

OMS = Organización Mundial de la Salud

\*Los porcentajes muestran la distribución de las prevalencias de grupos de circunferencia abdominal proyectadas con base en la distribución poblacional de México en el año 2000 (INEGI)



sin punto de desempate obvio en la distribución de la población. Tales rasgos cuantitativos son generalmente poligénicos (el producto de muchos genes). De hecho, cuando la heredabilidad de la HTAS fue establecida en comparaciones de los valores de presión arterial en gemelos idénticos y no idénticos, los patrones de la transmisión de la presión arterial sistémica en familias extendidas y las medidas seccionadas transversalmente de presión arterial en niños adoptados y biológicos dentro de las familias eran los más constantes con herencia poligénica. Las estimaciones de la contribución de factores genéticos derivados de tales estudios sugieren que menos que la mitad de la variación de la presión sanguínea poblacional se puede atribuir a los genes; sin embargo, según lo ya mencionado, comprender la variación fenotípica en componentes genéticos y ambientales se puede realizar solamente en un sistema particular de circunstancias ambientales, pues toda la hipertensión es el resultado de las interacciones del gen-ambiente.<sup>100-103</sup> Los genes contribuyen a la hipertensión si tienen variantes alélicas que den lugar a presión arterial sistémica creciente. El modelo estándar sostiene que los efectos de estos alelos múltiples son aditivos; cada variante genética puede contribuir ya sea a un incremento o a un decremento pequeño del nivel de presión arterial sistémica. La situación es indudablemente más compleja, con las interacciones en la genómica, la expresión del gen, la postraslación y la proteína que nivela. Incluso después de que sean estos factores comprendidos, según lo observado arriba, los resultados del complejo genético de la hipertensión ayudarán a comprender ciertas diferencias que afecten las funciones integradas de la regulación cardiovascular y renal de la presión arterial sistémica.

#### Interacciones de gen-medioambiente<sup>103</sup>

George Rose primero precisó que cuando una enfermedad es definida por un valor de umbral arbitrario (por ejemplo, 140 mm Hg de TA sistólica para la hipertensión), el predominio de la hipertensión es una función del medio de la población, con quizás una contribución adicional de sesgar la distribución de la población. Las poblaciones abarcan a individuos con los complementos genéticos que diferencian y cuando estos exponen a una población de individuos a un sistema común de influencias ambientales, algunas responden más vigorosamente que otras basadas en cómo sus sistemas de genes obran recíprocamente con el ambiente.

Esto se conoce como norma de la reacción. En poblaciones grandes, si la mayoría de los individuos tiene por lo menos cierta respuesta, la distribución de la población entera cambia de puesto a otro de más alta

complejidad. Si solamente responden algunos individuos, la distribución se separa y se sesga. En cualquier caso, las exposiciones universales dan lugar a un aumento en la proporción de individuos con la hipertensión. Las diferencias ecológicas en el ambiente de las poblaciones que diferencian el fenotipo de la hipertensión pueden sugerir factores causales; los factores ecológicos mejor estudiados que se asociaron a la hipertensión son producto de la obesidad y de mecanismos dietéticos del sodio. Los factores ambientales se pueden también sugerir por estudios de exposiciones de individuos intrapoblacionales a los factores que siguen con el fenotipo de interés; el uso del alcohol es un ejemplo para la hipertensión.

A continuación explicamos algunos ejemplos del aserto anterior. La GNB3 (proteína de G beta-3, el alelo 825 de la subunidad T) demuestra un gradiente latitudinal particularmente de pulso y con datos a partir de 35 poblaciones en el estudio internacional del sodio, el potasio y la presión arterial (INTERSALT), y los genotipos de la diversidad humana del genoma, proyectan una asociación muy fuerte del alelo de GNB3 825T con la hipertensión. Así GNB3 es un gen probable para el cual la selección natural de un alelo que favorece la conservación del sodio y de la vasoconstricción en nuestros antepasados ahora promueve una susceptibilidad de la hipertensión en el ambiente moderno. Puesto que GNB3 825T es solamente uno de varios genes reconocidos para haber adaptado los alelos, el impacto de ambientes progresivamente más fríos con la migración lejos del ecuador puede ser una de las fuerzas más importantes que forman una predisposición genética a la hipertensión.

#### Papel de la variación genética en la génesis de la HTAS<sup>102-105</sup>

El sistema cardiovascular es complejo e integrado; la HTAS es un efecto inesperado del sistema en su totalidad. Al usar una variedad de modelos experimentales, Guyton *et al.* desarrollaron un modelo de la fisiología circulatoria que describe la relación del producto del sodio y del agua sobre la regulación de la presión arterial sistémica. En este modelo, los numerosos mecanismos que afectan la presión arterial sistémica, el volumen y la homeostasis a largo plazo de la presión arterial son alcanzados por la natriuresis y la diuresis efectuadas por el riñón. La natriuresis inducida por la presión arterial es un sistema negativo clásico de la regeneración o compensación. Cuando se eleva la presión arterial sistémica, la excreción renal del sodio y del agua sobreviene y continúa hasta que la presión arterial sistémica se restaura a un punto en el cual se emparejan el producto y la salida del volumen. Así, sin una alteración en el punto de ajuste de la natriure-

sis renal de la presión, no debe haber aumento sostenido en la presión arterial sistémica.

Hay un número de maneras de cambiar el punto de ajuste de la presión-natriuresis; el más obvio es un cambio en la función del riñón (por ejemplo, una disminución del índice de filtrado glomerular). Si baja el índice de filtrado glomerular como resultado de una enfermedad o de la senectud normal se compromete la capacidad del riñón de excretar cantidades normales de sodio, y el sistema se adapta para continuar funcionando en un punto más alto de presión arterial.

Además de las mutaciones que causan formas monogénicas de hipertensión, hay un número de otros genes con los alelos relacionados con la HTAS. El ejemplo de GNB3 se ha descrito arriba. Así, un alelo de sodio-retención que afecta al promotor del gen del angiotensinógeno (AGT) demuestra un dominio latitudinal similar. El alelo ancestral (el que está presente en nuestro ancestro africano) se asocia con la sensibilidad del sodio de la presión arterial y al igual que el caso para las variantes AGT y GNB3, hay un gradiente latitudinal llamativo para los alelos de CYP 3A5, de modo que las poblaciones ecuatoriales tienen un alto predominio del alelo funcional mientras que las poblaciones norteañas tienen un alto predominio de la forma derivada y no funcional. Además, hay una correlación fuerte de esos alelos de CYP 3A5 y AGT que favorece la sensibilidad al sodio, lo cual sugiere que ambos alelos respondieron a las mismas fuerzas selectivas creadas por la migración a las latitudes norteañas.

Por último, varios informes han observado una asociación de variantes del receptor adrenérgico beta-2 y aspectos de la hipertensión, incluida la sensibilidad del sodio. Otros genes del candidato que podrían afectar la dirección renal del sodio pueden afectar el canal epitelial tubular distal del sodio. En conclusión, todos estos hallazgos de orden genético apoyan fuertemente la hipótesis de que los genes que contribuyen a las diferencias en la dirección tubular renal del sodio están implicados íntimamente en la predisposición a la hipertensión esencial.<sup>106-110</sup>

#### Hipertensión arterial resistente<sup>111</sup>

La hipertensión resistente o hipertensión no controlada con tres o más antihipertensivos es cada vez más común en la práctica clínica. Los médicos deben excluir la hipertensión seudoresistente, que resulta del incumplimiento a los medicamentos o de la presión arterial elevada relacionada con el síndrome de bata blanca. En pacientes con hipertensión verdaderamente resistente, los diuréticos tiazídicos, particularmente la clortalidona, pueden considerarse uno de los agentes iniciales.

Deben incluir los otros dos agentes, los antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para la protección cardiovascular. Un creciente cuerpo de evidencia ha sugerido beneficios de antagonistas del receptor de mineralocorticoides, como la eplerenona espironolactona, para mejorar el control de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente, independientemente de los niveles de aldosterona circulantes. Así, se debe considerar esta clase de fármacos para los pacientes cuya presión arterial permanece elevada después del tratamiento con un régimen de tres drogas al máximo o cerca de dosis máximas. La hipertensión resistente puede estar asociada con causas secundarias de hipertensión, como la apnea obstructiva del sueño o el aldosteronismo primario. El tratamiento de estos trastornos puede mejorar significativamente

#### Cuadro X Algunas causas de hipertensión arterial secundaria

Enfermedad del parénquima renal
Enfermedad vascular renal
Trasplante de órgano con uso de inmunosupresores
Tumores secretores de renina
Aldosteronismo primario
Sobreproducción de mineralocorticoides
Hiperplasia adrenal congénita
Síndrome de Cushing
Feocromocitoma
Tumores cromafín extraadrenales
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Acromegalia
Hipertensión inducida por embarazo
Apnea obstructiva del sueño
Coartación de aorta
Disautonomía
Hipertensión intracraneal
Insuficiencia aórtica
Fístulas arteriovenosas
Enfermedad de Paget
Beriberi
Síndrome carcinoide
Medicamentos vasoconstrictores, AINE, esteroides, contraceptivos
Síndrome de Conn (tetania, debilidad muscular, poliuria, hipokalemia)
Cocaína o sobredosis de anfetamínicos
Terapia hormonal tiroidea para bajar de peso (iatrogénico)
Diosincrasia a los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
AINE = antiinflamatorios no esteroideos

la presión arterial más allá de la terapia médica sola. Aún no está claro el papel de la terapia de dispositivo en arteria renal para el tratamiento al paciente típico con hipertensión resistente.<sup>112</sup>

#### Formas secundarias de hipertensión

El abordaje diagnóstico y terapéutico de las etiologías conocidas de una HTAS no es el objetivo de este consenso. Sin embargo, es recomendable siempre tener en mente esta posibilidad, a pesar de que tan solo de 5 a 7 % de todos los enfermos de hipertensión arterial tendrán una causa subyacente. En el cuadro X se enlistan algunas de las causas más comunes de hipertensión secundaria. Una causa secundaria debe siempre descartarse cuando el comportamiento de la HTAS es no habitual (crisis hipertensivas paroxísticas, aparición grave en sujetos muy jóvenes, cambio en el patrón de comportamiento para volverse muy rebelde a tratamiento —estenosis aterosclerótica bilateral de arterias renales—), o bien cuando el fenotipo del enfermo nos sugiera alguna posibilidad de malformación congénita (coartación de aorta, síndrome de Marfán, síndrome de Williams, etcétera). Un deterioro de la función renal después de reducir a cifras óptimas la presión arterial podría sugerir la presencia de estenosis de arterias renales. Antes de considerar la HTAS como refractaria, se deben descartar causas más comunes de fracaso terapéutico, entre las cuales están la no adherencia o la administración de dosis subóptimas o manipuladas por el enfermo. Además existen algunas sustancias que pueden contribuir o causar elevación de la presión arterial, como los esteroides anabólicos, la cafeína, la cocaína, el etanol, la nicotina, agentes simpaticomiméticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la clorpromazina, los corticoesteroides, la ciclosporina, la eritropoyetina, los inhibidores de la monoamino-oxidasa, los anticonceptivos orales y los antidepresivos tricíclicos.<sup>115</sup>

La enfermedad parenquimatosa renal es una causa común de hipertensión arterial sistémica secundaria. Un buen interrogatorio acerca de infecciones urinarias intercurrentes o bien la palpación de masas en la fosa renal debe indicar un ultrasonido intencionado para descartar alteraciones morfológicas y de la relación córtico-subcortical. La presencia de cilindros en el sedimento urinario, eritrocitos o abundantes leucocitos debe orientar a problema infeccioso o del parénquima.

#### Hipertensión renovascular<sup>113</sup>

Aunque su prevalencia se estima de alrededor del 2 % de todas las causas secundarias de HTAS, su búsqueda intencionada ha llegado a ser del 25 %, sobre

todo en sujetos jóvenes de difícil control. La displasia fibromuscular de las arterias renales es la causa de fondo más común, pero en sujetos adultos con factores de riesgo para aterosclerosis que comienzan a tratar su HTAS con un descontrol difícil la sospecha de aterosclerosis de arterias renales debe contemplarse. El ultrasonido renal es útil como estudio de escrutinio, ya que las diferencias de 1.5 cm entre ambos riñones sugiere estenosis de arteria renal, hasta en el 70 % de los casos. La angiografía con gadolinio es el procedimiento diagnóstico más utilizado hoy en día. Otra maniobra de ayuda para la sospecha diagnóstica es el deterioro de la función renal con el uso de IECA o ARA II, sobre todo en los casos de estenosis renal bilateral, un incremento mayor de 0.7 en la creatinina sérica a la semana de uso debe hacernos sospechar estenosis de arteria renal bilateral. El tratamiento debe individualizarse según el estado anatómico y puede ir desde intervencionismo, cirugía o tratamiento médico cuando la anatomía es imposible de abordar.

#### Feocromocitoma<sup>113-120</sup>

Se estima que el feocromocitoma tiene una incidencia de dos a ocho casos por millón de habitantes. Puede tener un fondo genético o bien adquirido. En general la hipertensión tiene un comportamiento estable en un inicio pero en cerca del 70 % aparecen paroxismos caracterizados por dolor de cabeza de inicio súbito, sudoración y palidez. El diagnóstico exige de mucha acuciosidad del clínico, pues la única forma de saber si hay un feocromocitoma es teniendo en mente su posibilidad de existencia. El diagnóstico generalmente se establece con la cuantificación de catecolaminas séricas y sus metabolitos urinarios (metanefrinas). Las pruebas de estimulación o supresión con glucagón o clonidina cada vez se usan menos. El monitoreo ambulatorio de presión es útil para detectar los picos hipertensivos. Toda vez que la sospecha se incrementa con los estudios de laboratorio, los estudios de imagen (ultrasonido o TAC) son obligados. La resonancia magnética nuclear ha venido a desplazar a otros estudios por su alta sensibilidad y especificidad en la detección de tumoraciones pequeñas. Cuando existe antecedente familiar o localizaciones múltiples la posibilidad de neoplasia endocrina múltiple debe contemplarse. No se debe olvidar que de 10 a 20 % de los feocromocitomas no están en glándulas suprarrenales y se denominan paragangliomas.

#### Aldosteronismo primario<sup>121-122</sup>

En las últimas décadas ha vuelto el interés por esta entidad, ya que en muchas ocasiones no se mani-

fiesta como una tumoración única y se ha demostrado que puede haber múltiples implantes en la glándula suprarrenal; así, prevalencias del 1 % informadas en el pasado han incrementado hasta el 11 % en algunas series. Lo más importante es siempre permanecer alerta ante cambios en el comportamiento de la presión del paciente ya conocido como hipertenso, presencia de hipokalemia de causa desconocida aunque sea leve, o bien un comportamiento de HTAS resistente al tratamiento o la necesidad de incrementar de forma considerable dosis o combinaciones para el buen logro de las metas. Ante la sospecha, el paciente debe ser enviado a segundo o tercer nivel para su estudio. La prueba de supresión de aldosterona con fludrocortisona y la medición de aldosterona y renina en condiciones basales son pruebas que ayudan mucho a la confirmación del diagnóstico. Recientemente se sugirió utilizar la relación aldosterona/renina pero la controversia continúa, dado que algunos autores señalan que en personas de la tercera edad o de raza negra los resultados no son tan confiables. Se puede usar espirololactona o eplerenona mientras se planea el procedimiento quirúrgico en caso de adenoma. La cirugía laparoscópica ha dado buenos resultados.

#### Coartación de aorta<sup>123</sup>

La coartación de aorta es una rara forma de hipertensión y generalmente es detectada en edad pediátrica; sin embargo, no es raro, sobre todo en países emergentes, que el diagnóstico se establezca en la adolescencia o en el adulto joven. La presencia de soplo en precordio y en el dorso, así como una presión sistólica diferencial de más de 10 mm Hg entre las extremidades superiores e inferiores debe alertar al clínico para la realización de los estudios de imagen correspondientes. La resonancia magnética y la angiografía ofrecen hoy en día gran exactitud en sus características anatómicas. El uso de angioplastia con STENT ofrece resultados muy alentadores, sobre todo en la coartación de aorta de tipo diafragmático. Un aspecto que el clínico no debe olvidar es que no es infrecuente que los pacientes queden hipertensos, mayormente cuando se tratan a edades mayores.<sup>123</sup>

#### Síndrome de Cushing<sup>124</sup>

Se estima que menos del 1 % de la población total sufre de síndrome de Cushing. Esto significa que en México alrededor de un millón de personas son portadoras de este mal y probablemente un gran porcentaje de ellos no está diagnosticado. La hipertensión está presente hasta en el 80 % de los casos, pero su prevalencia puede ser tan baja como del 50 %, sobre todo en niños y adolescentes. El habitus externo (obesidad,

cara en luna llena, hirsutismo, estrías abdominales, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos) obliga a una determinación en orina de 24 horas de cortisol, si su valor supera los 110 mmol, la sospecha diagnóstica es altamente sugestiva. Algunos autores sugieren que la determinación nocturna de cortisol o bien en saliva pueden resultar estrategias más prácticas y útiles para escrutinio.<sup>124</sup>

#### Apnea del sueño e hipertensión

El incremento en la prevalencia de obesidad se ha visto reflejado también en un incremento notable en la prevalencia de apnea de sueño. Esta entidad condiciona desaturaciones nocturnas que causan en grados variables actividad adrenérgica que se refleja en elevaciones de la presión arterial, sobre todo en la noche. Frecuentemente los que padecen apnea amanecen con dolor de cabeza y acúfenos. El registro matutino o bien el estudio de monitoreo ambulatorio son de utilidad para analizar el impacto de la apnea obstructiva sobre el control de la presión arterial sistémica. No es infrecuente que el número y la dosis de antihipertensivos se reduzcan de forma considerable cuando se logra un buen control de la apnea del sueño.<sup>125</sup>

#### Hipertensión arterial sistémica maligna

El término HTAS maligna fue descrito por Volhard y Fahr en 1914. Se definió como una entidad hipertensiva de rápida progresión con alta mortalidad en la cual el 99 % de los portadores de este mal morían menos de cinco años después de que se les diagnosticaba ese tipo de hipertensión. Sin embargo, con el advenimiento de la diálisis y el trasplante se ha logrado reducir su mortalidad a menos del 25 % a cinco años. Esta clase de HTAS habitualmente cursa con cifras muy elevadas y difíciles de controlar, con presencia común de hemorragias y exudados en retina, puede además haber papiledema, pero su ausencia no la descarta; es común la microangiopatía y el daño renal progresivo. Trastornos graves en la regulación intrarrenal de angiotensina y otros péptidos vasoactivos se han relacionado con la patogénesis de esta entidad. De manera más reciente se han descrito otros componentes inflamatorios como mediadores o detonantes de la HTAS maligna.<sup>126</sup>

A diferencia de la HTAS esencial, en la que los síntomas suelen ser muy insidiosos, en la de tipo acelerada o maligna, habitualmente hay síntomas. La cefalea y los síntomas visuales son los más comunes. Los dolores de cabeza son frecuentemente matutinos. El diagnóstico diferencial con la hipertensión de origen renovascular es obligado. Los estudios histológicos muestran un engrosamiento mixoide de las arteriolas, predominantemente en las células del

músculo liso. En enfermos con un comportamiento agresivo de daño a órganos blanco, la necesidad del uso de más de tres fármacos para lograr el control deben hacer sospechar la presencia de esta entidad.<sup>106</sup> Es aconsejable que este tipo de enfermos siempre sea evaluado por el especialista.

Debido a que lamentablemente la HTAS es desconocida por el 50 % de sus portadores, las urgencias hipertensivas siguen siendo un grave problema de salud en México; incluso los pacientes conocidos de ser portadores de HTAS ingresan en promedio cuatro veces por año a algún tipo de servicio de urgencia en clínicas y hospitales.

### Hipertensión arterial sistémica inducida por drogas<sup>112</sup>

Con frecuencia minimizamos la posibilidad de que la HTAS esté asociada a estados de ansiedad o crisis existenciales críticas. Otorgamos el diagnóstico de HTAS sin tomar en cuenta el componente reactivo; si bien estos pacientes con el tiempo suelen volverse hipertensos, su vigilancia y el uso del monitoreo ambulatorio

son de extrema utilidad. Algunas sustancias que se han asociado a incremento en la presión arterial son la ingesta indiscriminada de alcohol, de anticonceptivos orales, cocaína, anfetaminas, eritropoyetina, ciclosporina, tracolimus, hormonas tiroideas.

### Estratificación de riesgo del paciente con HTAS

El análisis multicategorico por el método de consolidación conjuntiva,<sup>15</sup> utilizado en la ENSANUT 2000,<sup>4</sup> permitió apreciar de manera objetiva los diferentes gradientes porcentuales de cambio en la prevalencia de las ECEA, dependiendo de varias circunstancias.

Así, para la hipertensión es importante considerar las características clínicas iniciales en cada paciente, ya que nos pueden ayudar a estimar la prevalencia. Aunque existen múltiples intentos por lograr una estratificación de riesgo práctica, sencilla y fácil de aplicar, ninguna remplazará al buen juicio del clínico. Se debe partir de que ser portador de hipertensión ya es en sí mismo un riesgo para la salud cardiovascular. La morbilidad se incrementará en la medida en que se agreguen más factores de riesgo cardiovascular, como

obesidad, resistencia a insulina, diabetes, dislipidemias, la edad, el género, los antecedentes familiares y el entorno ambiental de cada caso. Un mismo paciente puede reducir o incrementar su probabilidad de presentar un evento cardiovascular mayor en la medida que se contemple una evaluación de riesgo cardiovascular total tomando todos los elementos. Nuestro sistema de clasificación HTM (Hipertensión Arterial Sistémica de México) pretende al igual que muchos otros sistemas de clasificación servir de ayuda para una clasificación rápida y sencilla del entorno clínico del paciente portador de hipertensión arterial sistémica; se basa en las encuestas nacionales y utiliza como marco de referencia lo publicado en la literatura mundial.

### Sistema institucional para la clasificación de grupos de riesgo

La edad, la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la presencia de daño a órganos blanco y el grado de elevación de la presión arterial sistémica son, sin duda, los principales factores que determinan con mucho la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular mayor. La combinación de los factores señalados permite clasificar a más del 85 % de todos los hipertensos y puede, además, guiar la conducta terapéutica.

La combinación de los factores señalados en el cuadro XI dio origen a una propuesta de clasificación denominada "Clasificación HTM" para señalar que es un sistema de clasificación de HTAS que conjunta la pre-

sencia de otros factores de riesgo cardiovascular comúnmente asociados. Esta clasificación puede ser útil para países con características sociodemográficas similares a México. La clasificación fue diseñada con la idea de tener un sistema simple y práctico de estratificación clínica que permitiera un abordaje diagnóstico-terapéutico de primer contacto, sencillo y fácil de aplicar en el enfermo adulto. Sin embargo, esta propuesta de clasificación no debe ser tomada como un dogma o un paradigma coercitivo.

La clasificación tiene dos grandes grupos: 1) HTM-1, que designa a enfermos hipertensos sin evidencia de síndrome metabólico o de DM2, y, 2) HTM-2, para clasificar a aquellos hipertensos portadores de síndrome metabólico o DM2. En este sentido, el lector podrá observar que en México desafortunadamente el HTM-2 será el de presencia más frecuente, por la alta prevalencia del síndrome metabólico.

El sistema de clasificación HTM toma en cuenta cinco indicadores básicos que rápidamente permiten al clínico saber el contexto del enfermo hipertenso al cual se enfrenta, por lo que tendrá que diseñar un plan de trabajo y metas terapéuticas. Además, debido a los resultados contundentes del estudio AS-COT-BPLA,<sup>127</sup> la asociación de una estatina para el control estricto de la dislipidemia aterogénica contribuye a un mejor control de la presión arterial, por lo que siempre debe tenerse en mente el manejo individual y global del paciente hipertenso. El buen control de factores comórbidos de riesgo cardiovascular frecuentemente ayuda a un mejor control del paciente hipertenso y viceversa.

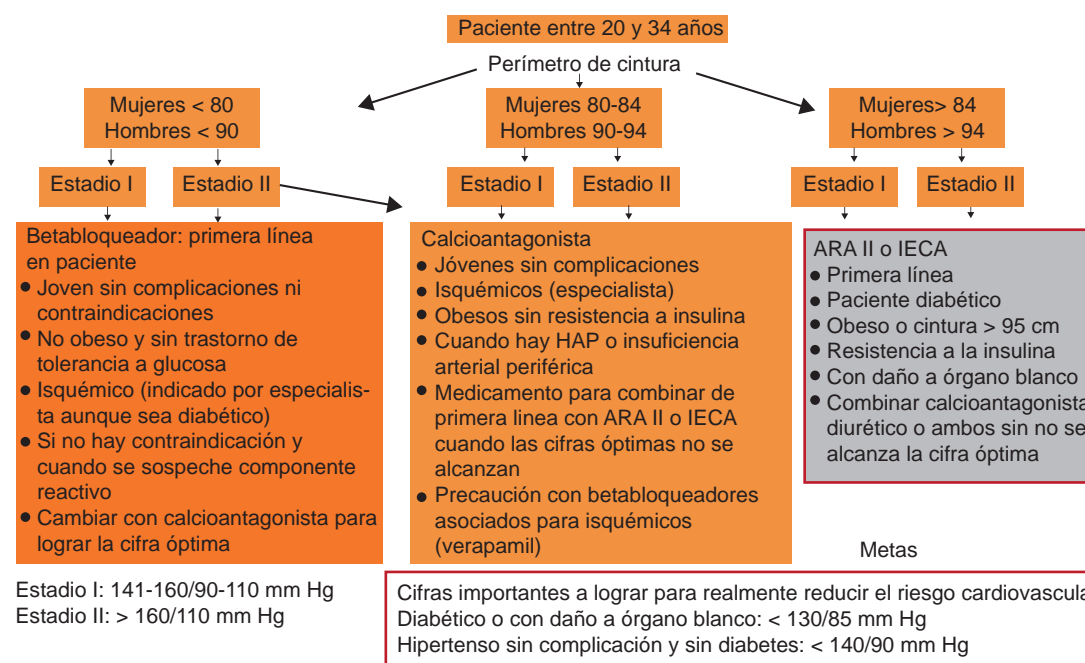
**Cuadro XI** Clasificación HTM de riesgo cardiovascular en pacientes con HTAS

Para establecer el grupo de riesgo HTM se deben conjuntar de manera secuencial los siguientes indicadores básicos	
Grupo de edad	Años
I	De 20 a 34
II	De 35 a 54
III	55 o más
Índices antropométricos	Perímetro de cintura
A	< 95 cm en hombres, o < 85 cm en mujeres
B	≥ 95 cm en hombres, o ≥ 85 en mujeres
Estadio de hipertensión	Presión
1	Sistólica entre 140 y 159 mm Hg o diastólica entre 90 y 110 mm Hg
2	Sistólica ≥ 160 mm Hg o diastólica ≥ 110 mm Hg
Daño a órganos blanco (hipertrofia ventricular, falla renal, micro/macroalbuminuria, retinopatía)	Presencia
O (-)	No
O (+)	Sí
Presencia de dislipidemia <sup>†</sup> aterogénica (D)	

HTM = sistema de clasificación institucional para hipertensión arterial sistémica en México; HTM-1 = tipo 1, sin diabetes o síndrome metabólico; HTM-2 = tipo 2, cuando sí hay DM2, resistencia a insulina o síndrome metabólico.

Por ejemplo, un paciente puede ser HTM-1 = I-B-2(+), lo cual significa que se trata de un hipertenso no diabético, sin resistencia a insulina o síndrome metabólico, entre 20 y 34 años, con exceso de peso, en estadio 2 de nivel de HTAS y con presencia de daño a órgano blanco.

<sup>†</sup>Nos basamos en el estudio ASCOT-BPLA, en el que se demuestra que un buen control de los niveles de lípidos no solo reduce el riesgo cardiovascular sino que contribuye a un buen control integral del paciente hipertenso (dislipidemia = colesterol > 190 mg/dL, LDL-C > 115 mg/dL, HDL-C hombres < 40 mg/dL, mujeres < 46 mg/dL)<sup>127</sup>



**Figura 8** Sugerencia terapéutica en pacientes hipertensos entre 20 y 34 años. Basado en el cuadro XII

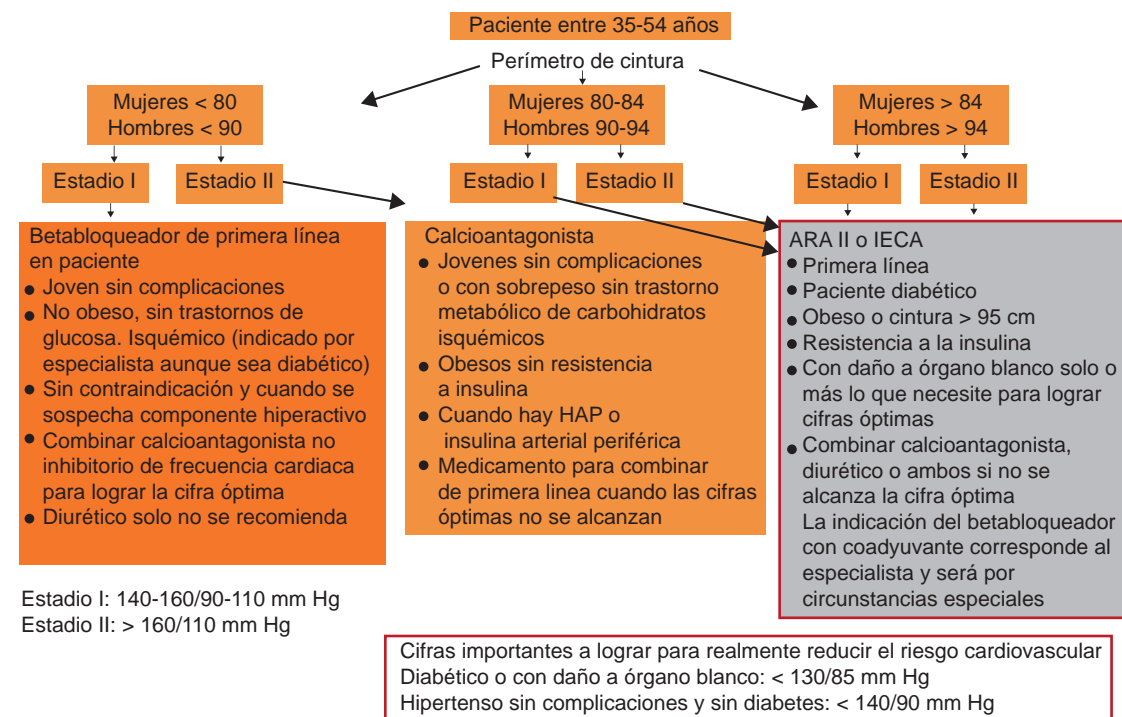


Figura 9 Sugerencia terapéutica en pacientes hipertensos entre 35 y 54 años. Basada en el cuadro XII.

El sistema de clasificación HTM propuesto por nuestro grupo de trabajo nos permitió la construcción de las recomendaciones para el tratamiento farmacológico y no farmacológico. Dichas recomendaciones aparecen en el cuadro XII y las figuras 8, 9 y 10.

#### Consenso ante el paciente con presión arterial sistémica, limitrofe o prehipertensión

Cuando en la clasificación del JNC-VII apareció el término prehipertensión, en lugar de presión normal alta, como la definen los europeos, hubo múltiples controversias y publicaciones hasta en periódicos y revistas de circulación popular. El tiempo se ha encargado de demostrar que no todo era malo ni una simple nota de amarillismo. Los clínicos sabemos que la hipertensión arterial tiene todo un continuo fisiopatológico y que para cuando alcanza el límite de 140/90 mm Hg, posiblemente ya han ocurrido un sinnúmero de alteraciones en el funcionamiento endotelial, neurohormonal y renal. El Estudio TROPHY<sup>128</sup> nos vino a demostrar el papel indiscutible del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la etiopatogénesis, al mismo tiempo que nos dejó ver que tratar a aquellos que padecen presión normal alta con un ARA II puede retrasar su aparición en el horizonte clínico, pero que de ninguna manera es la panacea y en ausencia de daño a órgano blanco no es una indicación. El estudio TROPHY nos vino a recordar la dinámica de los procesos fisiopatológicos subyacentes y la necesidad

de vigilar más de cerca a estos pacientes y de establecer medidas preventivas sobre el peso y la alimentación, ya que más del 40 % de los que no recibieron tratamiento y tenían discretamente alterado su monitoreo ambulatorio de 24 horas se volvieron formalmente hipertensos a los 12 meses de seguimiento.

#### Bases del tratamiento no farmacológico en HTAS

La modificación de la alimentación juega un papel fundamental en el manejo de la HTAS. Varias guías alimentarias brindan consejos basados en conceptos científicos a fin de promover la salud y reducir, a través de la dieta y la actividad física, el riesgo de enfermedades crónicas mayores. En los Estados Unidos, las principales causas de morbilidad y mortalidad están relacionadas con la mala alimentación y el estilo de vida sedentario. Algunas enfermedades específicas vinculadas con la mala alimentación y la inactividad física incluyen la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2, la hipertensión, la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer. Además, la mala alimentación y la inactividad física, que tienen como resultado un desequilibrio energético (se consumen más calorías de las que se gastan), son los factores más importantes que contribuyen al aumento de la población con sobrepeso y obesidad en este país. Una dieta que no aporte un exceso de calorías, siguiendo las recomendaciones de este documento, combinada

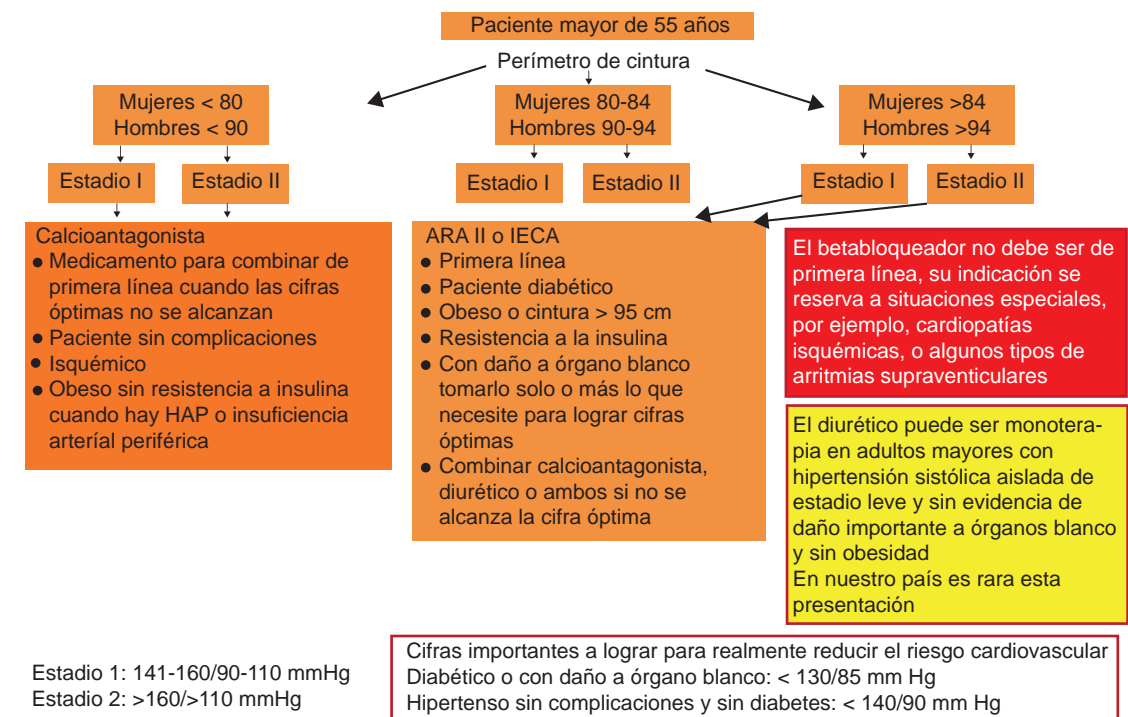


Figura 10 Sugerencia terapéutica en pacientes hipertensos mayores de 55 años. Basada en el cuadro XII.

con la actividad física, debería mejorar la salud de la mayoría de las personas.

#### Recomendaciones sobre la alimentación

Un componente importante de cada revisión quinquenal de las guías alimentarias es el análisis de la información científica nueva por parte del Comité Asesor para las Guías Alimentarias (CASGA). Este es el principal recurso que utilizan los departamentos para desarrollar el informe sobre las guías. El Informe del CASGA de 2005 es un análisis científico detallado, el cual se utilizó para desarrollar las guías alimentarias en forma conjunta entre los dos departamentos y constituye la base de las recomendaciones que utilizarán la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para el desarrollo de sus programas y políticas. Por lo tanto, esta publicación está orientada a quienes desarrollan las políticas, a los responsables de la educación en materia de nutrición, a los nutricionistas y a los proveedores de salud en lugar de al público en general, como sucedía con las versiones anteriores de las guías alimentarias. Además, contiene más información técnica.<sup>129,130</sup>

La intención de las guías alimentarias es resumir y sintetizar los conocimientos relativos a los nutrientes individuales y a los componentes de los alimentos en recomendaciones para un patrón alimentario que el público pueda adoptar. En esta publicación, las recomendaciones clave están agrupadas bajo nueve

áreas de interés relacionadas. Las recomendaciones se basan en la preponderancia de la evidencia científica para la reducción del riesgo de enfermedades crónicas y la promoción de la salud. Es importante recordar que se trata de mensajes integrados que deben implementarse como un todo. Tomadas en su conjunto, alientan a la mayoría de los estadounidenses a consumir menos calorías, a hacer más actividad física y a elegir con más criterio sus alimentos.

Una premisa básica de las guías alimentarias es que las necesidades de nutrientes deberían satisfacerse principalmente a través del consumo de alimentos. Los alimentos aportan un conjunto de nutrientes y otros componentes que posiblemente tengan efectos beneficiosos para la salud. En ciertos casos, los alimentos fortificados y los suplementos nutricionales pueden resultar fuentes útiles de uno o más nutrientes que de lo contrario se consumirían en cantidades inferiores a las recomendadas. Sin embargo, los suplementos nutricionales, si bien se recomiendan en algunos casos, no reemplazan una dieta saludable.

El Plan de Alimentación con Enfoques Nutricionales para Detener la Hipertensión (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH Eating Plan)<sup>131</sup> que se usa en los Estados Unidos, está diseñado para incorporar las recomendaciones nutricionales en hábitos alimentarios saludables para la mayoría de las personas. Estos patrones alimentarios no constituyen dietas para bajar de peso sino ejemplos ilustrativos de cómo alimentarse de

acuerdo con las guías alimentarias. Los patrones alimentarios están contruidos a través de una gama de niveles de calorías a fin de satisfacer las necesidades de diversos grupos de edad y sexo. Para la Guía de Alimentos, las estimaciones respecto del contenido de nutrientes para cada grupo y subgrupo de alimentos se basan en ingestas alimentarias con ponderación poblacional. Las estimaciones de contenido de nutrientes para el Plan de Alimentación DASH se basan en alimentos seleccionados que son elegidos para un ejemplo de menú de siete días. Si bien originalmente fue desarrollado para estudiar los efectos de un patrón alimentario sobre la prevención y el tratamiento de la hipertensión, el DASH es el ejemplo de un plan de alimentación equilibrado compatible con las guías alimentarias 2005. En la mayor parte de esta publicación, los ejemplos utilizan un nivel de 2000 calorías como referencia con el fin de coincidir con la tabla de datos nutricionales. Aunque este nivel se utiliza como referencia, la ingestión de calorías recomendada diferirá para las personas en función de su edad, sexo y nivel de actividad. En cada nivel de calorías, es posible que las personas que consuman alimentos densos en nutrientes puedan cumplir con su ingesta de nutrientes recomendada sin utilizar todas las calorías asignadas. Las calorías restantes, es decir, la cantidad de calorías discrecionales permitidas, les dan a las personas la flexibilidad de consumir algunos alimentos y bebidas que quizás contengan grasas agregadas, azúcares agregados y alcohol.

Las recomendaciones de las guías alimentarias son para mayores de dos años de edad. Es importante incorporar las preferencias alimentarias de los diferentes grupos raciales/étnicos, vegetarianos y demás al planificar las dietas y desarrollar programas y materiales educativos. La Guía de Alimentos DASH es lo suficientemente flexible como para incluir una gama de preferencias alimentarias y culinarias.

A continuación se incluye una lista de guías alimentarias por capítulos.

Recomendaciones clave:

- Consuma una variedad de alimentos y bebidas con alta densidad de nutrientes, dentro de los grupos alimentarios básicos y, a la vez, elija alimentos que limiten la ingesta de grasas saturadas y trans, colesterol, azúcares agregados, sal y alcohol.
- Cumpla con las ingestas recomendadas dentro de las necesidades energéticas adoptando un patrón de alimentación balanceado.

Recomendaciones clave para grupos específicos de la población:

- Personas mayores de 50 años: consuma vitamina B12 en forma cristalina (es decir, en alimentos fortificados o suplementos).

- Mujeres en edad de concebir que tengan la posibilidad de quedar embarazadas: consuma alimentos con alto contenido de hierro hem o alimentos vegetales ricos en hierro, o alimentos fortificados con hierro con un mejorador de la absorción del hierro, como alimentos ricos en vitamina C.
- Mujeres en edad de concebir que tengan la posibilidad de quedar embarazadas y mujeres que estén en el primer trimestre del embarazo: consuma diariamente una cantidad adecuada de ácido fólico sintético (de alimentos fortificados o suplementos) además de las formas alimentarias del folato, siguiendo una dieta variada.
- Adultos mayores, personas de piel oscura y personas expuestas a una cantidad insuficiente de radiación de la banda ultravioleta (es decir, luz solar): consuma vitamina D adicional en alimentos fortificados con vitamina D o suplementos.

#### Manejo del peso

Para mantener su peso corporal en un rango saludable, equilibre las calorías consumidas en forma de alimentos y bebidas con las calorías que gasta. Para prevenir el aumento gradual del peso con el tiempo, vaya disminuyendo lentamente las calorías consumidas en alimentos y bebidas, y aumente la actividad física.

#### Recomendaciones clave para grupos específicos de la población

Quienes necesitan perder peso: propóngase perder peso en forma lenta, pero constante a partir de la disminución de la ingesta de calorías; también mantenga una ingesta adecuada de nutrientes y aumente su actividad física.

Niños con sobrepeso: reduzca la tasa de aumento del peso corporal sin interferir en el crecimiento y el desarrollo. Consulte a un proveedor de cuidados de la salud antes de indicarle a un niño una dieta para bajar de peso.

Embarazadas: asegúrese de tener un aumento de peso apropiado, según lo indicado por un proveedor de cuidados de la salud.

Mujeres en periodo de lactancia: una reducción moderada del peso es segura y no compromete el aumento del peso del bebé en periodo de lactancia.

#### Actividad física

Realice actividad física regular y reduzca las actividades sedentarias para promover la salud, el bienestar psicológico y un peso corporal saludable.

1. Para reducir el riesgo de enfermedades crónicas en la adultez, la mayoría de los días de la semana, tenga por lo menos 30 minutos de actividad física

- de intensidad moderada, además de su actividad habitual, en el trabajo o en el hogar.
2. La mayor parte de las personas pueden obtener más beneficios para la salud realizando actividad física más vigorosa o más prolongada.
3. Para ayudar a manejar el peso corporal y prevenir el aumento del peso corporal gradual y poco saludable en la adultez, realice aproximadamente 60 minutos de actividad moderada a vigorosa, la mayoría de los días de la semana y, a la vez, no se exceda de los requisitos de ingesta calórica.
4. Para mantener el peso alcanzado después del descenso en la adultez, realice actividad física de intensidad moderada entre 60 y 90 minutos diarios, como mínimo, y a la vez, no se exceda de los requisitos de ingesta calórica. Es posible que algunas personas deban consultar a un proveedor de la salud antes de participar en este nivel de actividad.
5. Desarrolle su aptitud física incluyendo acondicionamiento cardiovascular, ejercicios de estimamiento para mayor flexibilidad y ejercicios de resistencia o calistenia para la fortaleza y resistencia muscular.

Recomendaciones clave para grupos específicos de la población

Niños y adolescentes: realice por lo menos 60 minutos de actividad física la mayoría de los días de la semana o preferentemente todos los días.

Embarazadas: en caso de que no existan complicaciones médicas ni obstétricas, haga 30 minutos o más de actividad física de intensidad moderada la mayoría de los días de la semana o preferentemente todos los días. Evite las actividades que conlleven un alto riesgo de caídas o traumatismos abdominales.

Mujeres en periodo de lactancia: sepa que ni el ejercicio agudo ni el ejercicio regular afectan la capacidad de la madre para brindarle a su bebé una buena lactancia.

Adultos mayores: realice actividad física regular para reducir las declinaciones funcionales asociadas con el envejecimiento y para conseguir los demás beneficios de la actividad física identificados para todos los adultos.

#### Grupos de alimentos cuyo consumo se debe fomentar

Consuma una cantidad suficiente de frutas y verduras, pero manténgase dentro del marco de las necesidades energéticas. Para una ingesta de 2000 calorías tomada como referencia, se recomiendan dos tazas de fruta y dos tazas de vegetales por día, y las cantidades serán mayores o menores, según el nivel de calorías.

Elija una variedad de frutas y verduras cada día. En particular, seleccione alimentos de los cinco subgrupos de vegetales (verde oscuro, naranja, legumbres, vegetales con almidón y otros vegetales) varias veces por semana.

Consuma tres o más equivalentes en onzas de productos integrales por día, y el resto de los granos recomendados de productos enriquecidos o integrales. En general, por lo menos la mitad de los granos consumidos deben provenir de granos enteros.

Consuma tres tazas por día de leche descremada o semidescremada, o productos lácteos equivalentes.

#### Grasas

Consuma menos del 10 % de las calorías de ácidos grasos saturados y menos de 300 mg al día de colesterol, y mantenga el consumo de ácidos grasos trans lo más bajo posible.

Mantenga la ingesta total de grasas en un nivel que oscile entre el 20 y el 35 % de las calorías, con la mayoría de las grasas provenientes de fuentes de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, como pescado, nueces y aceites vegetales.

Al seleccionar y preparar carnes, aves, legumbres, leche o productos lácteos, elija productos magros, de bajo contenido graso o sin grasa.

Limite la ingesta de grasas y aceites con alto contenido de ácidos grasos saturados o trans y elija productos con bajo contenido de dichas grasas y aceites.

#### Carbohidratos

Elija con frecuencia frutas, vegetales y granos enteros ricos en fibras. Elija y prepare los alimentos y las bebidas con pocos azúcares agregados o edulcorantes calóricos, como las cantidades sugeridas por la Guía de Alimentos del USDA y el Plan de Alimentación DASH. Reduzca la incidencia de caries dentales practicando una buena higiene bucal y consumiendo con menos frecuencia alimentos y bebidas que contengan azúcares y almidón.

#### Sodio y potasio

Consuma menos de 2300 mg de sodio (aproximadamente una cucharadita de sal) por día. Elija y prepare alimentos con poca sal. Al mismo tiempo, consuma alimentos ricos en potasio, como frutas y vegetales.

En cuanto a las personas con hipertensión, la población negra y los adultos de mediana edad y adultos mayores, deben consumir no más de 1500 mg de sodio por día y cumplir con la recomendación de consumo de potasio (4700 mg al día) en los alimentos.

### Bebidas alcohólicas

Quienes decidan tomar bebidas alcohólicas deben hacerlo de manera sensata y con moderación, lo cual se define como el consumo de hasta un trago por día para las mujeres y hasta dos tragos por día para los hombres.

Algunas personas no deben tomar bebidas alcohólicas, incluidas aquellas que no pueden restringir su ingesta de alcohol, las mujeres en edad de concebir que tienen la posibilidad de quedar embarazadas, las embarazadas y las mujeres en periodo de lactancia, los niños y adolescentes, las personas que tomen medicamentos que interactúan con el alcohol y aquellas personas que tengan condiciones médicas específicas.

Las personas que realicen actividades que requieran atención, habilidad o coordinación, tales como conducir vehículos u operar maquinarias, deben evitar tomar bebidas alcohólicas.

### Recomendaciones globales de apoyo nutricional

- Utilice muchos condimentos en lugar de sal. Cuando cocine o en la mesa, sazone las comidas con hierbas, especias, limón, lima, vinagre o mezclas de condimentos que no contengan sal.
- Consuma pollo, pescado y carne magra frescos en vez de consumir carnes enlatadas, ahumadas o procesadas.
- Sírvasse porciones moderadas y cuando tome un refrigerio, coma fruta, verduras, o palmitas de maíz sin sal y sin manteca.
- Cuando coma las llamadas comidas de preparación rápida, elija que tengan bajo contenido de sodio. Trate de no comer muchas comidas congeladas, ni platos combinados, como pizza, mezclas en paquete, sopas o caldos enlatados, y aderezos para ensalada (ya que, en general, contienen mucho sodio).
- Comience el día con un desayuno de cereales con bajo contenido de sal y sodio.
- Cocine arroz, pastas y cereales calientes sin sal; trate de no comer arroz, pastas o mezclas de cereales que sean instantáneos o condimentados, ya que usualmente contienen sal.
- Compre verduras frescas, congeladas o enlatadas "sin agregado de sal".
- Beba agua en lugar de beber refrescos con alto contenido de azúcar.
- Cuando vaya a comer afuera, retire el salero de la mesa. Disminuya la cantidad de condimentos, como salsa catsup, encurtidos (*pickles*) y salsas, que tienen ingredientes con alto contenido de sal.
- Trate de no comer comidas rápidas o procesadas con alto contenido de sal y sodio.

### Tratamiento farmacológico

Consenso nacional (recomendaciones de expertos)

Lo más importante en el tratamiento de la HTAS es la reducción en las cifras de presión.

Los resultados de las preguntas rectoras que se utilizaron para el consenso nacional establecieron que

1. El umbral para el inicio del manejo farmacológico en hipertensión arterial es 140/90 mm Hg para la población en general. Se sugiere considerar el tratamiento farmacológico si el paciente cursa con diabetes de larga evolución o ya hay la presencia de daño a órganos blanco con cifras > 135/85 mm Hg.
2. Debe siempre establecerse un abordaje integral considerando las circunstancias específicas del paciente que se va a tratar y bajo un modelo de metas que se deben lograr.
3. En la población general se debe siempre iniciar tratamiento si la presión arterial sistólica es > 140 mm Hg y mantener una meta de < 140 mm Hg.
4. En la población general se debe siempre iniciar tratamiento farmacológico si la presión arterial diastólica es > 90 mm Hg y mantenerla < 90 mm Hg.
5. El bloqueo del sistema renina-angiotensina es la piedra angular en la población diabética o con daño renal en cualquier estadio.
6. La terapia combinada puede administrarse de primera línea, sobre todo en elevaciones extremas de la presión arterial o con daño establecido en órganos blanco.
7. En la población de más de 18 años y con daño renal, la meta que se debe considerar es  $\leq$  130/85 mm Hg. El fármaco primario es un IECA o un ARA II, combinado con un diurético o un calcioantagonista.
8. En población menor de 60 años o que padezca cardiopatía isquémica con componente hiperreactor, hay que considerar de primera línea los betabloqueadores con una meta < 140/90 mm Hg.
9. El tratamiento con betabloqueador es de primera línea en sujetos con cardiopatía isquémica o falla cardíaca si no existe contraindicación. Excepto para los casos de angina vasoespástica, en los que la indicación clara es de un calcioantagonista.
10. En la población en general si la meta no se alcanza en un mes de tratamiento, se debe aumentar la dosis, o bien agregar un segundo fármaco (diurético tipo tiazida, bloqueador dihidropiridínico de calcio, un IECA o un ARA II).
11. En la población general con HTAS que no logre las metas preestablecidas con dos fármacos en el lapso de tres semanas, se deberá agregar un tercer fármaco.

12. La combinación de un ARA II con un IECA no demostró beneficio y si algunos riesgos, por lo que no recomendamos su uso combinado.
13. El uso único de un diurético como tratamiento de primera línea debe aconsejarse en sujetos que no tengan trastorno metabólico asociado, sobre todo resistencia a insulina o diabetes; se recomienda además vigilancia al respecto.
14. Para la población general de más de 70 años con HTA estadio II el descenso debe realizarse paulatinamente (ocho semanas); si no existe una comorbilidad que justifique buscar metas más estrictas, una meta < 150/90 mm Hg es recomendable.
15. El tratamiento de inicio en el paciente hipertenso con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de expulsión reducida es IECA o ARA II y un diurético tipo tiazídico.
16. El tratamiento recomendado para el hipertenso con IC con fracción de expulsión normal es un IECA o un ARA II con diurético tipo tiazídico.

Sin embargo, el fármaco de primera línea es siempre tema de discusión. Nuestra propuesta es primero estratificar las características del enfermo hipertenso que se va a tratar, basados en la clasificación HTM y en la meta en mm Hg que se busca lograr.

### Tipos de medicamentos

Como un intento de resumen al máximo se describen algunas características de los principales antihipertensivos.

#### Diuréticos

Los diuréticos a veces son llamados las "píldoras del agua" porque trabajan en el riñón y eliminan agua y el sodio. El efecto colateral de los diuréticos de asa es la eliminación de potasio que puede generar hipokalemia. El más utilizado es el diurético tiazídico a dosis natriuréticas más que diuréticas. En México las drogas más comúnmente usadas son la clortalidona y la hidroclorotiazida. Esta última frecuentemente está combinada con algunos antihipertensivos en dosis desde 12.5 hasta 25 mg. Como tratamiento de primera línea la hidroclorotiazida no está recomendada, salvo en casos de hipertensión sistólica aislada estadio I, que responde con dosis bajas. Para emplearla, debe existir ausencia de obesidad, resistencia a insulina o diabetes. Estas drogas son muy útiles en pacientes con evidencia de falla ventricular izquierda. La vigilancia de electrolitos séricos es recomendable, ya que algunos pacientes ancianos muestran hipersensibilidad y estas drogas pueden ocasionar en ellos hiponatremia.

#### Betabloqueadores

Los betabloqueadores reducen el estímulo de los receptores betaadrenérgicos del corazón y de los vasos. Esto hace que el corazón disminuya su frecuencia cardíaca y con menos fuerza realice su impulso. La mayoría de los antihipertensivos actuales de esta familia actúan de manera más selectiva sobre los receptores beta-1, con lo cual se ha reducido la incidencia de efectos indeseables. Como terapia antihipertensiva de primera línea se aconseja en sujetos sin contraindicación (neumópatas con broncorreactividad), de preferencia jóvenes, no obesos o con cintura < 90 cm y sin evidencia de trastornos del metabolismo de carbohidratos. Su uso en ocasiones se debe más a que hay otra razón para ello, como la existencia de cardiopatía isquémica asociada. En personas de edad avanzada, o bien, en sujetos obesos, si no hay una clara indicación, su uso debería restringirse. Su uso con diuréticos no es recomendable a menos que exista falla cardíaca o renal importante con retención hídrica grave.

#### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA son medicamentos que actúan directamente bloqueando a la enzima que convierte al decapeptido llamado angiotensina I en una hormona de ocho aminoácidos llamada angiotensina II (anteriormente ya la abreviamos como Ang II en este trabajo), misma que tiene una extraordinaria potencia como vasoconstrictor y estimula además los procesos de remodelación nocivos en vasos y corazón. Es una hormona mitogénica y favorece los procesos de fibrosis, aterogénesis, hipertrofia ventricular y daño renal. Los IECA son un medicamento de primera línea en hipertensión con daño a órganos blanco, sobre todo si hay daño renal. Su principal limitante es que los pacientes presentan tos como efecto secundario en un rango que va de 15 a 25 %. Ese efecto desaparece al discontinuar el medicamento. Si se usa en un paciente con micro o macroalbuminuria y este no alcanza cifras adecuadas, se puede combinar a un ARA II o con un calcioantagonista.

#### Antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARA II)

Hoy se reconoce que el efecto nocivo del exceso de angiotensina II se debe a la estimulación de su receptor tipo I. El descubrimiento de los ARA II demostró esta teoría y su uso en la práctica clínica va ganando terreno. La evidencia acumulada en los últimos 20 años los coloca como medicamento de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica

cuando hay evidencia de daño a órganos blanco, sobre todo hipertrofia ventricular o daño renal manifestado por proteinuria (micro o macroalbuminuria). Aunque hay efecto de clase, la evidencia en grandes ensayos clínicos de nefro/cardioprotección sugiere diferencias que deberían tomarse en cuenta. La vida media, las dosis y la interacción con medicamentos o alimentos deben considerarse a la hora de elegir alguno. Sin embargo, no debe olvidarse que en cerca del 75 % de los pacientes con daño en órgano blanco, el uso de tratamiento combinado es muy frecuente; de hecho, una combinación de un ARA II y un IECA o un ARA II y un calcioantagonista con o sin diurético tiazídico son de uso muy común, ya que la meta terapéutica es mucho más estricta en el paciente con daño a órganos blanco, en el que se espera lograr cifras menores a 125/80 mm Hg.

¡Recuerde! el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona es la piedra angular en el tratamiento de primera línea en todo paciente portador de HTAS con daño a órganos blanco o diabetes.

#### Bloqueadores del canal del calcio (BCC)

Debido a la popularidad del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso de los calcioantagonistas (dihidropiridínicos) se pensó que fuese cada vez menor. Nada más falso que esto. Su potencia antihipertensiva está plenamente demostrada y, aunque los estudios comparativos con los IECA o con ARA II demuestran su similitud antihipertensiva, sus efectos como antiproliferativos y protectores de daño renal y de regresión en la hipertrofia continúan en discusión; sin embargo, cuando la meta terapéutica en mm Hg no se ha logrado con un IECA o con un ARA II en pacientes con HTAS complicada, el uso combinado con un calcioantagonista es muy recomendable. Los calcioantagonistas pueden ser un tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes, obesos y sin evidencia de daño a órganos blanco. Son muy útiles también en pacientes que cursan además con hipertensión pulmonar, o como coterapia en casos bien seleccionados de cardiopatía isquémica. Debido a la alta prevalencia en nuestro medio de daño a órganos blanco, su uso en combinación con un bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona es cada vez más frecuente. Téngalo presente: la meta en pacientes con daño a órganos blanco, sobre todo con hipertrofia ventricular, o daño renal o diabetes debe ser < 125/80 mm Hg. Los BCC no dihidropiridínicos, como el verapamilo o el diltiazem, deben reservarse para casos especiales, sobre todo en aquellos que no tengan trastornos de la conducción arteriovenosa y con los que se pretenda modular la frecuencia cardíaca.

#### Alfabloqueadores

Los vasos arteriales son ricos en alfa-receptores tipo 1 y 2. De ahí que los medicamentos que bloquean a estos receptores producen un efecto vasodilatador que favorece la disminución de las resistencias vasculares periféricas y por ende la disminución de la presión arterial, lo cual facilita el vaciamiento del flujo cardíaco. Su principal efecto colateral es hipotensión ortostática y taquicardia.

#### Alfabetabloqueadores

Estos medicamentos provocan vasodilatación periférica y aprovechan los beneficios del bloqueador beta en el corazón. Son buenos antihipertensivos, pero su uso debería reservarse a casos bien seleccionados.

#### Vasodilatadores directos

Algunos medicamentos como la hidralazina tienen un efecto vasodilatador directo y se han clasificado de forma separada. Su uso en la práctica continúa, pero debe reservarse a casos muy especiales, como en los portadores de hipertensión pulmonar, o bien en algunos casos de HTAS del embarazo.

#### Inhibidores directos del sistema nervioso

Aunque continúan en el mercado algunos medicamentos de efecto central cerebral (clonidina), sus efectos indeseables y la existencia de otros fármacos de eficacia similar han limitado su uso a un grupo de pacientes muy específicos, como aquellos que padecen HTAS refractaria.

#### Inhibidores de la ECA-2 y bloqueadores del receptor de endotelina

Recientemente se ha descrito la existencia de una enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) que convierte la Ang II en angiotensina 1-9 y puede favorecer la formación de la angiotensina 1-7; su bloqueo y su repercusión en la clínica es cada vez más evidente. Así, se considera hoy en día que el verdadero equilibrante natural de la Ang II es la angiotensina 1-7, de la cual se reconoce ya su receptor protooncogénico denominado *mas*. Esta línea de investigación abre nuevas oportunidades terapéuticas. Por su parte los inhibidores del receptor de endotelina tipo 1 tienen efectos similares a los ARA II; sin embargo, su uso en la práctica clínica está bajo estudio y los resultados no han sido tan alentadores.

#### Bloqueadores de renina

Algunas nuevas combinaciones, o bien drogas con diferente mecanismo de acción, como el aliskerin (bloquea-

**Cuadro XII** Subgrupos de clasificación HTM-1 y sus posibles implicaciones en las decisiones terapéuticas

Grupo HTM-1	Conducta terapéutica*
I-A-1 (-)	Considere tratamiento inicial con BB, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-A-1 (+)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-A-2 (-)	Considere tratamiento inicial con BB, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-A-2 (+)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-B-1 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca <sup>++</sup> , agregue diurético o BB si la meta no es alcanzada. Ejercicio y dieta balanceada
I-B-1 (+)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-B-2 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca <sup>++</sup> , agregue diurético o BB si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-B-2 (+)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no es alcanzada. En ocasiones es necesario combinar ARA II con IECA. Ejercicio y dieta balanceada
II-A-1 (-)	Considere tratamiento inicial combinado BB + diurético tiazídico, agregue A-Ca <sup>++</sup> o IECA si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-A-1 (+)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA + diurético tiazídico. Agregue A-Ca <sup>++</sup> o BB si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-A-2 (-)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA + diurético tiazídico. Agregue A-Ca <sup>++</sup> o BB si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-A-2 (+)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-B-1 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca <sup>++</sup> , agregue diurético o IECA si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-B-1 (+)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-B-2 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca <sup>++</sup> , agregue diurético o IECA o ARA II si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-B-2 (+)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial con ARA II o IECA + diurético tiazídico. Agregue A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. En ocasiones se puede combinar ARA II con IECA si la proteinuria continúa. Ejercicio y dieta balanceada, previa valoración médica
III-A-1 (-)	Tratamiento inicial diurético tiazídico, agregue A-Ca <sup>++</sup> o IECA si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada con asesoría médica
III-A-1 (+)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA + diurético tiazídico. Agregue A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada con asesoría médica
III-A-2 (-)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA + diurético tiazídico. Agregue A-Ca <sup>++</sup> o BB si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada con asesoría médica
III-A-2 (+)	Tratamiento inicial con ARA II o IECA, agregue diurético o A-Ca <sup>++</sup> si la meta no es alcanzada. Ejercicio y dieta balanceada con asesoría médica
III-B-1 (-)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial con diurético, agregue A-Ca <sup>++</sup> o IECA si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada con asesoría médica
III-B-1 (+)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial combinado: ARA II o IECA + diurético. Agregue A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada con asesoría médica
III-B-2 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca <sup>++</sup> , agregue diurético tiazídico o IECA o ARA II si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
III-B-2 (+)	Dieta para bajar de peso. Tratamiento inicial con ARA II o IECA + diurético tiazídico. Agregue A-Ca <sup>++</sup> si la meta no se alcanza. En ocasiones se puede combinar ARA II con IECA si la proteinuria continúa. Ejercicio y dieta balanceada, previa valoración médica

\* Todos los pacientes con hipertensión arterial deben ser sometidos a un programa de cambios en el estilo de vida y modificando hábitos como el tabaquismo y el alcoholismo

dor de renina), dan resultados alentadores; sin embargo, el manejo del paciente hipertenso debe individualizarse y los medicamentos novedosos requieren más estudios FASE III y resistir la prueba del tiempo. Cabe señalar que el aliskerin ya fue aprobado por la FDA.

#### Nuevos datos y resultados para reflexionar<sup>132</sup>

Como ya se señaló, el presente trabajo fue emprendido para tomar en cuenta las guías americanas y europeas, incluidas las del Centro de Colaboración Nacional para las Condiciones Crónicas, basadas en la Universidad Real de Médicos de Londres (2006), con dos metas: incorporar nueva evidencia en el Instituto Nacional para la Salud y la Práctica Clínica de la Excelencia (NICE) y colaborar con la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) para producir el nuevo consejo común para los prescriptores primarios del cuidado en el NHS. En general se puede afirmar que los británicos han retirado los betabloqueadores como terapia de primera línea. Nosotros, por el contrario, pensamos que hay que ser cautos, pues los sujetos jóvenes sin obesidad ni trastorno de carbohidratos pueden ser candidatos idóneos para el uso de betabloqueadores, sobre todo si existe un fuerte componente de ansiedad e hiperreactividad.

Además, como ya se señaló, la división en dos grandes grupos del sistema de clasificación HTM (tipos 1 y 2) está hecha en relación con la presencia o no del síndrome metabólico o la diabetes. Así, la evidencia actual sugiere que la mayor prevalencia de daño a órgano blanco se da en el grupo de HTM-2. Por lo tanto, no solo es el nivel de presión arterial el único factor que debe determinar la conducta terapéutica farmacológica inicial. Así, por ejemplo, un enfermo entre los 20 y los 34 años sin evidencia de factores de riesgo asociados y sin obesidad puede recibir tratamiento con betabloqueador de primera instancia asociado o no a diurético o bien a un calcioantagonista, dependiendo de la meta que se busca lograr en mm Hg; en cambio, en un individuo de edad similar pero con síndrome metabólico o evidencia de daño renal, el tratamiento de primera línea deberá ser un IECA o un ARA II, con o sin diurético, o bien con o sin calcioantagonista, dependiendo de la meta terapéutica que se busca lograr.

Es decir, siempre se deben marcar dos aspectos: (1) el tipo de clasificación HTM correspondiente y (2) la meta en mm Hg que se busca lograr en cada caso. Por lo tanto el tipo HTM en general nos ayuda a determinar el tratamiento farmacológico de primera línea. Por otra parte, la meta que se busca lograr en términos de mm Hg determinará la necesidad y las características del tratamiento combinado que se va a utilizar. El diurético tiazídico es el fármaco de combinación de uso más

común; sin embargo, en sujetos jóvenes en quienes la frecuencia de hipertensión sensible a sodio es menor, el uso de un calcioantagonista es una alternativa útil.

Al ser la obesidad el principal catalizador de las ECEA, el cambio en el estilo de vida y la alimentación son sin duda piedra angular en todo individuo hipertenso.

Además, es importante señalar que en México, como en otros países, la obesidad es el principal detonante de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, situación que frecuentemente limita el uso de betabloqueador como fármaco de primera línea y en ausencia de daño a órganos blanco el uso de un calcioantagonista ofrece una buena alternativa como fármaco inicial.

No obstante, como se detalla en el cuadro XII, el hipertenso con evidencia de daño a órganos blanco debe siempre iniciar con un bloqueador del sistema renina-angiotensina (ARA II o IECA), independientemente de su peso.

Por lo anterior, la búsqueda intencionada de proteinuria (micro o macroalbuminuria) o hipertrofia ventricular izquierda es obligada antes de decidir el fármaco inicial más apropiado. Más aún, debido al subdiagnóstico de HTAS, o bien a su diagnóstico tardío, la mayoría de los enfermos son atendidos cuando se ha desarrollado ya algún grado de daño a algún órgano blanco. Si bien esto representaría la necesidad de usar más bloqueadores del sistema renina-angiotensina, en la práctica diaria es común observar la necesidad de asociar más de un fármaco para lograr la meta ideal en mm Hg.

La asociación de IECA o ARA II con un diurético o un calcioantagonista es una práctica muy común. La posibilidad de asociar IECA con ARA2 no debe descartarse, sobre todo en el contexto del paciente hipertenso con diabetes en quien la reducción óptima de proteinuria no se ha alcanzado.

#### Consideraciones finales

A continuación, y a modo de preclusión, ofrecemos unas consideraciones finales para este consenso:

- 1 En el México del año 2015, el panorama epidemiológico de la HTAS se presenta como un verdadero reto de salud pública. Una prevalencia media del 31 %, encauzada sobre una tendencia creciente, requiere de una especial atención.
- 2 La distribución poblacional de la HTAS en nuestro país se aparta de los patrones globales de detección, diagnóstico, tratamiento y prevención. La gran masa de nuestra población mexicana está compuesta por personas menores de 50 años de edad, lo que determina una gran proporción de hipertensión

arterial de predominio diastólico. Otras características intrínsecas de nuestra población, como las de carácter étnico, genómico y fenómico, imprimen rasgos muy particulares a las diversas formas de HTAS en México, lo cual obliga al planteamiento de estrategias de atención especiales.

3. La concurrencia parcial o total con elementos del síndrome metabólico (resistencia a la insulina-diabetes mellitus 2, sobrepeso-obesidad, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo), y con otros factores, como microalbuminuria, hiperuricemia, estado proinflamatorio y procoagulante, apunta hacia el concepto de una cadena patogénica. Mientras se dilucida si existe o no una relación de patofisiología compartida en esta cadena patogénica, es aconsejable tomar en consideración el dictamen del Análisis de Consolidación Conjuntiva, aplicado a los datos de la ENSANUT 2000. Un enfermo con HTAS tendrá un mayor riesgo de ser diabético y esta probabilidad crecerá si tiene sobrepeso o es obeso y aún más, si es del género masculino y rebasa los 50 años de edad.
4. El concepto derivado del Análisis de Consolidación Conjuntiva aporta los elementos suficientes para estratificar de manera sencilla a los individuos hipertensos y ha dado origen al sistema de clasificación propuesto (HTM). El primer paso consiste en definir la presencia o la ausencia del síndrome metabólico. En nuestro medio, el síndrome metabólico se encuentra presente en la gran mayoría de las personas hipertensas. Una vez cumplida esta premisa de estratificación, se agregan los factores de edad, índice de masa corporal, estadio de hipertensión y presencia de daño renal u otros órganos blanco. Este procedimiento es clave en el diseño del abordaje/diagnóstico terapéutico de primer contacto.
5. Una terapéutica farmacológica óptima consiste en la elección de los fármacos que potencialmente ofrezcan el mayor beneficio al enfermo y su economía, en armonía con la estratificación de su padecimiento. El arsenal de los medicamentos antihipertensivos es muy variado en sus mecanismos de acción y en sus indicaciones. Las características dominantes de la HTAS en México, con su asociación al síndrome metabólico y la frecuente presencia de daño a órganos blanco, como el corazón, el riñón y la circulación cerebral, requieren usualmente la aplicación de dos o más medicamentos y obligadamente la indicación de cambios en el estilo de vida.
6. La participación del sistema renina-angiotensina en la génesis de la HTAS y en el daño a órganos blanco ha dado lugar al empleo exitoso de los IECA y de los ARA II. Estos grupos de medicamentos ocupan un lugar muy especial en el tratamiento de la HTAS asociada al síndrome metabólico y a la prevención y

contención en el avance del daño a órganos blanco, evidenciados por hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y nefropatía diabética.

7. La participación del ion calcio (Ca<sup>++</sup>) en la vía final de una parte de los mecanismos patofisiológicos de la hipertensión arterial ha colocado a los bloqueantes de los canales tipo L para el Ca<sup>++</sup> (calcioantagonistas) en un lugar de importancia para el tratamiento de esta enfermedad. Los calcioantagonistas han demostrado un elevado grado de eficacia en el anciano, ya en la hipertensión sistólica aislada, en la asociación de hipertensión con angina de pecho, con enfermedad vascular periférica, con aterosclerosis carotídea y en las mujeres aun en presencia de embarazo.
8. El bloqueo de los receptores adrenérgicos tipo beta es de utilidad primaria en los estados hipertensivos asociados a una intensa influencia adrenérgica, como en la hipertensión de predominio diastólico o en aquellas formas de hipertensión asociada a la angina de pecho o al tratamiento postinfarto del miocardio. También se debe tener en cuenta la utilidad de algunos fármacos de este grupo en la HTAS asociada a insuficiencia cardiaca congestiva, a taquiarritmias y al embarazo.
9. Los diuréticos, con sus tres subgrupos más comunes (tiazídicos, de asa y antialdosterónicos), en calidad de antihipertensivos, poseen indicaciones particulares. Los diuréticos tiazídicos son de utilidad en la HTAS asociada a insuficiencia cardiaca congestiva y en aquella que se presenta en el anciano, a la variedad sistólica aislada y a la de grupos étnicos de origen africano. Los diuréticos de asa son de utilidad también en la hipertensión arterial asociada a insuficiencia cardiaca congestiva y más aún si hay insuficiencia renal. Los antialdosterónicos, por su parte, son benéficos en la hipertensión arterial y están asociados al tratamiento postinfarto del miocardio, y cuando hay presencia de insuficiencia cardiaca congestiva. Los diuréticos también cuentan con una especial cualidad sinérgica que favorece a la mayoría de los medicamentos antihipertensivos.
10. El tratamiento de la HTAS ha planteado una interesante evolución hacia la prevención y la reducción del nivel de riesgo de daño cardiovascular, renal y neuronal, lograda mediante el desarrollo de recursos farmacológicos cada día más sofisticados y no siempre asequibles económicamente en nuestro medio. Sin embargo, el objetivo primario sigue siendo el descenso de las cifras altas de presión arterial hacia niveles considerados como normales y su mantenimiento permanente en ellos. El control sostenido de la presión arterial, conseguido mediante una estrategia terapéutica racional, traerá por sí mismo el bene-



ficio de la prevención y la reducción del riesgo de daño a órganos blanco (figuras 7, 8 y 9).

### ¿Son necesarios los consensos para HTAS en el contexto de las políticas en salud en México?

La evolución del conocimiento, así como el reconocimiento de las interacciones genético-ambientales y el espectro y la variabilidad de la respuesta a los fármacos y a los cambios en el estilo de vida ha generado una revolución en uno de los factores de riesgo más comunes: la HTAS. De hecho la HTAS es reconocida como el factor de riesgo que adecuadamente tratado representa potencialmente una clave estratégica como medida de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. La necesidad urgente de actualizar sus guías y recomendaciones por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) en colaboración con la Sociedad Británica de Hipertensión es un claro ejemplo.

Así, había necesidad de repasar el papel de los betabloqueadores a la luz de la nueva información, relegándolos como terapia no inicial, ya que demostró ser menos efectiva para prevenir eventos vasculares, especialmente evento vascular cerebral. Además, algunos estudios sugirieron la posibilidad de incrementar el riesgo de desarrollar diabetes, sobre todo en combinación con un diurético. Sin embargo, no debe soslayarse que la gran mayoría de la evidencia acumulada se ha empleado en población mayor de 55 años y se requiere mayor experiencia en el adulto joven.

El uso de los IECA y los ARA II solos o en combinación con dosis bajas de un diurético tiazídico ha quedado suficientemente demostrado, sobre todo cuando hay daño a órgano blanco. Sin embargo, en esta etapa de la historia natural de la HTAS es común usar más de un antihipertensivo y el calcioantagonista parece ser una buena alternativa de combinación; de hecho, se pueden usar juntos para comenzar un tratamiento si la TA está en estado avanzado. Así, cuando estudios como el de ADVANCE<sup>133,134</sup> demuestran que el buen control de la presión arterial con terapia combinada fija de perindopril e indapamida reduce la mortalidad en el paciente diabético, el estudio ACCORD advierte que la reducción muy agresiva de los niveles de glucosa en población diabética podría incrementar el riesgo de mortalidad. Dado que el estudio contempló también el trata-

miento enérgico de la presión sanguínea y de los triglicéridos, se han generado múltiples controversias. El estudio continúa y se modificó el tratamiento enérgico de la glucosa; se esperan resultados finales entre 2015 y 2020 y resultará interesante conocer sus conclusiones.<sup>135,136</sup>

Cuando el paciente desarrolla cardiopatía hipertensiva en fase dilatada, es curioso que se vuelva a contemplar el uso de los betabloqueadores. Asimismo, cuando la cardiopatía isquémica hace su aparición, frecuentemente se indica el uso de betabloqueadores, independientemente de que los pacientes sean o no diabéticos, o bien en dosis bajas en pacientes con falla cardíaca. La modulación del SNS no debe dejarse a un lado, nuevas moléculas están en desarrollo y otras como el ivabradine comienzan a ganar su aprobación para modular la frecuencia cardíaca. El mensaje principal es que se deben dejar de dicotomizar los factores de riesgo y hay que dejar de hablar de riesgo cardiovascular global. Cada paciente hipertenso tiene un contexto genético, ambiental y de comorbilidad. No hay que olvidar que algunos polimorfismos o alteraciones en el procesamiento de la proteína dentro de la célula (proteómica) y su función adecuada en el exterior constituyen un mecanismo complejo reconocido como fisioma. No es casualidad que Estados Unidos haya hecho público el lanzamiento en 2013 de las guías europeas y en 2014 de las nuevas guías JNC-8, con lo que contempló un abordaje integral del paciente hipertenso que se señala claramente en estas recomendaciones.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los médicos especialistas de segundo nivel (79) y médicos familiares (54) procedentes de diferentes puntos de la república, quienes, por muestreo aleatorio, se incluyeron en la encuesta nacional de hipertensión arterial. Un reconocimiento a todos aquellos que hicieron posible este manuscrito y a quienes se dieron a la tarea de revisarlo de forma independiente.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

### Referencias

- US Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry on Hypertension Indication: Drug Labeling for Cardiovascular Outcome Claims; March, 15, 2011;76 FR 14024:1-12. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm075072.pdf>
- Mascie-Taylor CG, Karim E. The burden of chronic disease. *Science*. 2003;302: 1921-2.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hans-Werner H, Joffres M, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9.
- Valles V, Arroyo P, Fernandez V, Herrera J, Kuri-Morales P, Olaiz G, et al. The Mexican ministry of Health conducted a national survey of chronic disease in 1992-3. *Hypertension*. 1999;33:1094.
- Velazquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernandez G, Castillo C, Attie F, et al. Prevalence and interrelations of noncommunicable chronic diseases and cardiovascular risk factors in Mexico. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73(1):62-77.
- [No authors listed]. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
- US Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm>
- Sheps SG, Roccella EJ. Reflections on the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 1999; Aug;1(4):342-5.
- Johnson J, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Ilturbe B. Mechanisms of Disease: Subtle Acquired Renal Injury as a Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:913-23.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-60.
- Roccella EJ, Kaplan NM. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer*. Dallas, TX: American Heart Association. 2003;126:126-7.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Wang R. Lack of effect of guideline changes on hypertension control for patients with diabetes in the US, 1995-2005. *Diabetes Care*. 2007;30:49-52.
- Rosas M. Arterial hypertension in Mexico and its association with other risk factors. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73 Suppl 1: S137-40.
- Velasquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernandez G, Attie F, Tapia Conyer R; Grupo Encuesta Nacional de Salud 2000. Arterial hypertension in Mexico: results of the National Health Survey 2000. *Arch Cardiol Mex*. 2002;72(1):71-84.
- Feinstein AR. *Multivariable Analysis: An introduction*. New Haven, Connecticut: Yale University Press; 1996. pp. 297-369.
- Shariff NJ. Utilizing the Delphi Survey Approach: A Review. *J Nurs Care*. 2015;4:246. doi:10.4172/2167-1168.1000246
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Handler J, Lackland, DT, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
- Campbell NRC, Tu K, Brant R, Duong-Hua M, McAlister FA. The Impact of the Canadian Hypertension Education Program on Antihypertensive Prescribing Trends for the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. *Hypertension*. 2006;47:22-8.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
- Lohr KN. Rating the strength of scientific evidence: relevance for quality improvement programs. *Int J Qual Health Care*. 2004;16(1):9-18.
- Feinstein AR. "Clinical Judgment" revisited: the distraction of quantitative models. *Ann Intern Med*. 1994;120:799-805.
- World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Disponible en <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>
- Stevó J, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-97.
- Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens*. 1996;9:1-11.
- Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood-pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35:844-51.
- American Heart Association. Home monitoring of high blood pressure. Disponible en <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=576>
- Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. WHO-ISH hypertension guidelines committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension.
- Jae SY, Fernhall B, HeffernanKS, Kang M, Lee MK, Choi YH, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with carotid atherosclerosis in apparently healthy men. *Journal of Hypertension*. 2005;24(5):881-7.
- Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989;13:392-400.

33. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-5.
34. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al. INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002;20:145-51.
35. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1085-9.
36. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: A critical review of current scientific evidence. *Hypertension*. 2000;35:858-63.
37. Karter Y, Curgunlu A, Altinisk S, Erturk N, Vehid S, Mihmanli I, et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press*. 2003;12(5-6):307-13.
38. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Eng J Med*. 2000;342:836-43.
39. Backes JM. Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Ann Pharmacother*. 2004;38(1):110-8.
40. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(5):674-9.
41. Stuvelling EM, Bakker SJ, Hillege HL, Burgerhof JG, De Jong PE, Gans RO, et al. C-Reactive Protein Modifies the Relationship Between Blood Pressure and Microalbuminuria. *Hypertension*. 2004;43(4):791-6.
42. Miyazaki M. Angiotensin II in organ organopathy. *Nippon Rinsho*. 2004;62:21-7.
43. Parrinello G, Colomba D, Bologna P, Licata A, Pinto A, Paterna S, et al. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2004;18(3):201-5.
44. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, Christensen PK, Rossing K, Hovind P, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: Renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol*. 2004;24(2):147-57.
45. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
46. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1199-205.
47. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Julius S, Kjeldsen SE, Dahlof B. Relation of echocardiography left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIFE Study. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):775-82.
48. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart*. 2004;90(1):37-43.
49. Mohammed SF, Borlaug BA, McNulty S, Lewis GD, Lin G, Zakeri R, et al. Resting ventricular-vascular function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX Trial Ancillary Study. *Circ Heart Fail*. 2014;7:580-9.
50. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-94.
51. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):616-23.
52. Stehouwer CD. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(4):778-81.
53. Carreiro-Lewandowski E. Update on selected markers used in risk assessment for vascular disease. *Clin Lab Sci*. 2004 Winter;17(1):43-9.
54. Ruilope LM, Segura J, Campo C, Rodicio JL. Renal participation in cardiovascular risk in essential hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1(2):309-15.
55. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
56. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):369-79.
57. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, Nepomuceno T, Soto V, Ávila-Casado C, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292: F1238-44.
58. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.
59. Kanellis J, Nakagawa T, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. A single pathway for the development of essential hypertension. *Cardiol Rev*. 2003;11(4):180-96.
60. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J. Nephron number and primary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1717-9.
61. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):435-44.
62. Wong TY. Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk? *Lancet Neurol*. 2004;3(3):179-83.
63. Demaerschalk BM. Diagnosis and management of stroke (brain attack). *Semin Neurol*. 2003;23(3):241-52.

64. Cusi D, Barlassina C, Taglietti MV. Genetics of human arterial hypertension. *J Nephrol*. 2003;16(4):609-15.
65. Touyz RM, Schiffrin EL. Role of endothelin in human hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003;81(6):533-41.
66. Kaplan NM. Renin-angiotensin system blockade: therapeutic implications beyond blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;79.9(11 Suppl 4):2-3.
67. Raz A, Gamliel-Lazarovich A, Bogner I, Strigevsky A, Keidar S. The importance of ACE2 in regulating the cardiovascular system. *Harefuah*. 2007;146:703-6, 733.
68. Weinberger MH. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. *J Clin Hypertens*. 2002;4:274-6.
69. Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RA, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin-(1-7) counter regulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension*. 2007;50:1093-8. 81.
70. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Deferrari G. Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy: The Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:48-52.
71. Manning RD Jr, Hu L, Tan DY, Meng S. Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):83.68S-73S.
72. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*. 1985;7:702-6.
73. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkil A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75:809-17.
74. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadona R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350-7.
75. Shen DC, Shieh SM, Fuh M, Wu DA, Chen YDI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:580-3. 86.
76. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2:419-23.
77. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*. 1990;39:167-74.
78. Mbanja JC, Wilkinson R, Thomas T, Alberti K, Taylor R. Hypertension and hyperinsulinemia: a relation in diabetes but not in essential hypertension. *Lancet*. 1988;1:733-4.
79. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific Island populations. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:1369-378.
80. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, DeGregorio M, et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med*. 1991;324:733-9.
81. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H, for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. Role of age and obesity. *Hypertension*. 1992;30:1144-9.
82. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Para A, Pisanu G, Pacifico A. Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens*. 1990;3:521-6.
83. Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens*. 1992;5:26-8.
84. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med*. 1991;91:589-96.
85. Facchini F, Chen YDI, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens*. 1992;5:694-9.
86. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet*. 1993;341:327-31.
87. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Otsuka K, Saruta T. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertension: possible role of disturbed calcium metabolism. *J Hypertens*. 1993;11:421-6.
88. Beatty OL, Harper R, Sheridan B, Atkinson AB, Bell PM. Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *BMJ*. 1993;307:92-6.
89. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens*. 1991;9:217-23.
90. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension*. 1992;20:797-801.
91. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Akerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children. *Am J Hypertens*. 1996;9:193-9.
92. Raitakari OT, Porkka KVK, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. *Diabetologia*. 1995;38:1042-50.
93. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: The Barilla factory revisited. *Metabolism*. 1994;48:989-94.
94. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Asyndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol*. 2000;152:908-11.
95. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy, nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23:171-5.

96. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2399-403.
97. Hunt SC, Gwinn M, Adams TD. Family history assessment: strategies for prevention of cardiovascular disease. *Am J Prev Med.* 2003;24:136-142.
98. Cooper RS. Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease. *Ann Intern Med.* 2003;139:437-40.
99. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of bloodpressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics.* 2003;4:53-65.
100. Shaughnessy KM, Karet FE. Salt handling and hypertension. *J Clin Invest.* 2004;113:1075-81.
101. Weder AB. Pathogenesis of hypertension: genetic and environmental factors. In Hollenberg NJ, Braunwald E, eds.. *Atlas of Hypertension.* 5th edition, Philadelphia: Current Medicine Group LCC; 2005. pp. 1-38.
102. Meneton P, Jeunemaitre X, Wardener HE. between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* 2005;85:679-715.
103. Hunter DJ: Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet.* 2005;6:287-98.
104. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet.* 2005;366:1121-31.
105. Tanira M, Balushi K. Genetic variations related to hypertension: a review. *J Hum Hypertens.* 2005;19:7-19.
106. Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet.* 2005;366:1036-44.
107. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet.* 2005;366:941-51.
108. Young JH, Chang YP, Kim JD. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet.* 2005;1:e82.
109. Ahn AC, Tewari M, Poon CS. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative. *PLoS Med.* 2006;3:e208.
110. Ahn AC, Tewari M, Poon CS. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med.* 2006;3:e209.
111. Vongpatanasin W. Resistant Hypertension: A Review of Diagnosis and Management. *JAMA.* 2014;311(21):2216-24.
112. Canto C, Vogt-Ferrier N. Drug-induced arterial hypertension. *Rev Med Suisse.* 2006;1(2):2463-7.
113. Fenves AZ, Ram CV. Renovascular hypertension: clinical concepts. *Minerva Med.* 2006;97(4):313-24.
114. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens.* 2006;24:2331-9.
115. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
116. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev.* 1994;15:356-68.
117. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension.* 2004;43:907-10.
118. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med.* 1992;152:1193-7.
119. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479-91.
120. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res.* 2004;31:45-60.
121. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2618-23.
122. Tritos NA. Diagnosis of primary aldosteronism in patient with an incidentally found adrenal mass. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabol.* 2007;3:547-51.
123. Zabal C, Attie F, Rosas M, Buendía-Hernández A, García-Montes JA. The adult patient with native coarctation of the aorta: balloon angioplasty or primary stenting? *Heart.* 2003;89:77-83.
124. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746-53.
125. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases.* Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134-143.
126. Hirsch S. A different approach to resistant hypertension. *Clev Clin J Med.* 2007;74:449-56.
127. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-BloodPressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
128. Julius S. Should the results of TROPHY affect the JNC 7 definition of prehypertension? *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(3):202-5.
129. American College of Preventive Medicine. *Metabolic Syndrome Clinical Reference Page.* Washington, DC; 2009. Disponible en [http://media.metabolicsyndromeinstitute.com/fichiers-site-mets/waist\\_circumference.mpg](http://media.metabolicsyndromeinstitute.com/fichiers-site-mets/waist_circumference.mpg)
130. Brauer PM, Hanning RM, Arocha JF, Royall D, Grant A, Dietrich L, et al. Development of a nutrition counselling care map for dyslipidemia. *Can J Diet Pract Res.* 2007;68(4):183-92.
131. Van Horn L. A DASH-ing Success. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1463-9.
132. Williams B. Evolution of Hypertensive Disease: a revolution in guidelines. *Lancet.* 2006;368:6-8.
133. Bruguera-Cortada J, García-García C. Eficacia antiangiósica de la ivabradina. Mecanismos de acción diferenciales con otros fármacos antiangiósicos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;7:46-52.
134. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2007;370:829-40.
135. National Heart, Lung, and Blood Institute. Questions and Answers. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. February 6, 2008. Disponible en [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/q\\_a.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/q_a.htm)
136. The ONTARGET INVESTIGATORS. Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Eng J Med.* 2008;15:1547-59.



# Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente

Martín Rosas-Peralta,<sup>a</sup> Luz Elena Medina-Concebida,<sup>b</sup> Gabriela Borrayo-Sánchez,<sup>c</sup> Alejandra Madrid-Miller,<sup>d</sup> Erick Ramírez-Arias,<sup>e</sup> Gilberto Pérez-Rodríguez<sup>f</sup>

## Systemic arterial hypertension in child and adolescent

The epidemic of childhood and adolescent obesity, the risk of developing left ventricular hypertrophy, and the evidence of the early development of atherosclerosis compels to make an early detection and intervention in childhood hypertension in order to reduce long-term health risks; however, there is a lack of supporting data. Secondary hypertension is more common in preadolescent children, with most cases caused by renal disease. Primary or essential hypertension is more common in adolescents and has multiple risk factors, including obesity and a family history of hypertension. Evaluation involves a thorough review of medical history and physical examination, laboratory tests, and specialized studies. Non-pharmacologic treatments include weight reduction, exercise, and dietary modifications. Although the evidence of first line therapy for hypertension is still controversial, the recommendations for pharmacologic treatment are based either on symptomatic hypertension, evidence of target organ damage, stage 2 of hypertension, hypertension unresponsive to lifestyle modifications, or hypertension with diabetes mellitus with a justified search for microalbuminuria.

Key words	Palabras clave
Hypertension	Hipertensión
Child	Niño
Adolescent	Adolescente
Obesity	Obesidad
Treatment	Tratamiento

La Sociedad Europea de Hipertensión ha publicado recientemente sus recomendaciones sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. Tomando esta contribución como punto de partida, el Grupo de Estudio de la Hipertensión del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI ha llevado a cabo una reevaluación de la literatura más reciente sobre este tema. La presente revisión no pretende ser una descripción exhaustiva de la hipertensión en la población pediátrica, pero tiene la intención de proporcionar a los pediatras indicaciones prácticas y actualizadas con el fin de guiarlos en este problema a menudo poco apreciado.

En este documento se presta especial atención a la hipertensión primaria, la cual representa un problema cada vez mayor en niños y adolescentes. Los sujetos con riesgo elevado de hipertensión son aquellos con sobrepeso, con bajo peso al nacer y aquellos que tienen una historia familiar de hipertensión. Sin embargo, también los niños que no presentan estos factores de riesgo pueden tener niveles elevados de presión arterial. El diagnóstico de la hipertensión o presión arterial normal alta en la edad pediátrica se realiza con mediciones repetidas de presión arterial en la consulta, las cuales muestran valores superiores a los valores de referencia. La presión arterial debe controlarse al menos una vez al año con los métodos e instrumentos adecuados y los valores observados deben ser interpretados de acuerdo con los nomogramas más actualizados que se ajustan para el género, la edad y la altura de los niños. Actualmente, otros métodos disponibles, como el control de la presión arterial ambulatoria y la medición de la presión arterial en el hogar aún no están adecuadamente validados para su uso como instrumentos de diagnóstico. Para diagnosticar la hipertensión primaria es necesario excluir formas secundarias. La probabilidad de enfrentar una forma secundaria de la hipertensión es inversamente proporcional a la edad del niño y directamente

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica

<sup>c</sup>Dirección Médica

<sup>d</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica

<sup>e</sup>Jefatura de Urgencias

<sup>f</sup>Dirección General

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta

Correos electrónicos: martin.rosas@imss.gob.mx, mrosas\_peralta@hotmail.com

Recibido: 15/10/2015

Aceptado: 23/11/2015

La pandemia de la obesidad en el niño y adolescente, el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular y la evidencia del desarrollo temprano de la aterosclerosis hacen necesaria una detección temprana y una intervención oportuna en la hipertensión de la niñez para reducir riesgos de salud a largo plazo; sin embargo, los datos epidemiológicos de apoyo a las cifras de referencia son escasos. La hipertensión secundaria es más común en niños preadolescentes y una buena proporción está en relación a enfermedad renal. La hipertensión arterial sistémica esencial es más común en adolescentes y tiene múltiples factores de riesgo asociados, incluyendo

obesidad y antecedentes familiares. La evaluación clínica integral implica una historia cuidadosa y un examen físico completo, pruebas de laboratorio y estudios especiales. Los tratamientos no farmacológicos incluyen la reducción del peso, ejercicio y modificaciones dietéticas. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico se basan sobre todo en la hipertensión sintomática, la evidencia de daño a órganos blanco y la hipertensión arterial que no se reduce con las modificaciones de la forma de vida, o bien, la hipertensión arterial asociada con diabetes mellitus, en la que la búsqueda de microalbuminuria está justificada.

## Resumen

proporcional a los niveles de presión arterial. La historia clínica, los datos clínicos y los análisis de sangre pueden orientar el diagnóstico diferencial de la forma primaria frente a las formas secundarias. La prevención de la hipertensión arterial se basa en la correcta forma de vida y en la nutrición. El tratamiento de la hipertensión primaria en los niños es casi exclusivamente dietético y conductual e incluye: a) la reducción del exceso de peso siempre presente, b) la reducción de la ingesta dietética de sodio, c) el aumento de la actividad física. La terapia farmacológica se necesitará raramente y solo en casos específicos.

Ha cambiado el concepto sobre la importancia de medir la presión arterial en los niños para el cuidado de la salud pediátrica; han tenido lugar avances considerables en la detección, evaluación, tratamiento y prevención de la hipertensión arterial sistémica (HTAS) y su importancia como factor de riesgo cardiovascular en la niñez.<sup>1</sup> La definición de HTAS en este grupo ha cambiado. Antes de que se diseñaran las estadísticas de la distribución normal de la presión sanguínea en los niños, generalmente se utilizaban las cifras de presión arterial de los adultos. Fue en 1987, cuando el segundo grupo de trabajo del Programa Nacional de Educación en HTAS en Estados Unidos presentó un informe que permitió estandarizar el método para medir la presión arterial en niños y adolescentes.<sup>2</sup> Esto sirvió como una guía para su diagnóstico y tratamiento. En 1996 se actualizó este informe, con datos recopilados entre 1988 y 1991; se elaboraron nuevos valores de referencia para la presión arterial tomando en cuenta la estatura y la tasa de crecimiento. La presión sistólica fue determinada por el inicio de la fase I de Korotkoff. La definición de presión arterial diastólica fue más controversial, ya que previamente se consideraba que se correlacionaba mejor con la fase IV de Korotkoff; sin embargo, la American Heart Association estableció la fase V de Korotkoff como la presión arterial diastólica en todas las edades. Uno de los

progresos más importantes en los últimos cinco años fue el desarrollo de nuevos puntos de corte de presión arterial ajustados por estatura, género y edad, y publicados por la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Dichos puntos de corte incluyeron los percentiles 50, 90 y 95 (cuadro I).<sup>3</sup>

Durante los últimos años ha crecido el interés por el tema; numerosos estudios han proporcionado información valiosa sobre sus valores, tendencia, variabilidad y la capacidad predictiva para la edad adulta. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamó la atención sobre la importancia de la medición periódica y rutinaria de la presión arterial en niños y su detección precoz. Desde entonces, diversos países han establecido patrones de referencia para su evaluación y han desarrollado algoritmos diagnósticos para la detección y la caracterización correcta, según cada grupo étnico.

## Características de la presión arterial en el niño y el adolescente

Una de las características más importantes de la presión arterial en la infancia es que es un parámetro variable, con una amplia distribución de valores que aumentan progresivamente con el crecimiento. En condiciones fisiológicas existe un incremento de la presión arterial de acuerdo con la edad. Durante el primer año de vida, la presión arterial sistólica aumenta en forma rápida, para posteriormente tener un incremento más lento hasta los cinco años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad, la presión arterial sistólica aumenta 1.2 mm Hg y la diastólica de 0.5 a 1 mm Hg por año con mínimas diferencias entre niños y niñas. Entre los 13 y los 18 años de edad existe un notable incremento en los valores de la presión arterial, más evidente en los niños que en las niñas, debido a que tienen un desarrollo puberal más tardío y una mayor masa corporal.



### Definición de hipertensión arterial

La hipertensión arterial se define como la presión sistólica o diastólica igual o mayor que el percentil 95 (medida en tres o más ocasiones en un lapso de 4 a 6 semanas) para edad, género y estatura (cuadro II).

La presión arterial normal se define como la presión sistólica o diastólica < el percentil 90 para género, edad y estatura; cuando los rangos se encuentran entre el percentil 90 y 95 se considera presión arterial "normal alta" y el paciente tendrá mayor riesgo para desarrollar hipertensión.

Esta designación es la que se ha descrito como prehipertensión en el adulto. El JNC-7 define como prehipertensión aquel valor igual o mayor de 120/80 mm Hg y recomienda la aplicación de medidas preventivas relacionadas con la modificación en el estilo de vida.<sup>5</sup>

### Epidemiología

La hipertensión arterial no es un problema muy frecuente en pediatría; sin embargo, cuando se presenta las consecuencias pueden ser muy graves. La prevalencia de hipertensión arterial en niños en edad escolar en México se ha estimado aproximadamente en 1 %, con un incremento en los adolescentes de hasta 5.5 % para el género masculino y 6.4 % para el femenino. En Estados Unidos se presenta entre el 1 y el 5 % de la población infantil y este número se incrementa hasta un 17 % cuando la medición se realiza en niños obesos.<sup>7</sup> La obesidad ha tenido un papel predominante en el desarrollo de la hipertensión arterial y constituye el problema nutricional más frecuente en los países desarrollados. En 1998 la OMS reconoció que la obesidad se había convertido en una de las mayores epidemias a nivel mundial, tanto en población infantil como en adultos<sup>8,9</sup> y su frecuencia se incrementa según la edad; en niños de cero a 23 meses es de 10.4 %, de 2 a 5 años de 15.3 % y en aquellos de 6 a 11 años del 15.5 %.<sup>3</sup> La

asociación entre obesidad e hipertensión en niños ha sido demostrada en numerosos estudios entre diferentes grupos étnicos y raciales; en el estudio Bogalusa,<sup>9</sup> por ejemplo, se observó que los niños con sobrepeso tenían entre 4.5 y 2.4 veces más posibilidades de presentar cifras elevadas de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. La Ensanut 2006<sup>10</sup> muestra que la prevalencia en México de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años y en adolescentes asciende a 26 % (4.1 millones de escolares) y 31 % (5.7 millones de adolescentes), respectivamente, y señala la urgencia de aplicar medidas de prevención para la obesidad en los escolares para reducir la comorbilidad de la hipertensión arterial. La evolución clínica de la hipertensión arterial en la obesidad parece estar caracterizada inicialmente por un predominio de hipertensión sistólica aislada que representa un estadio temprano de hipertensión esencial. En los estudios de Sorof *et al.*,<sup>11</sup> los niños obesos hipertensos tuvieron una mayor variabilidad de las presiones sistólicas y diastólicas en el día sin que ninguno de ellos presentara una hipertensión diastólica aislada.

Las elevaciones de ambas presiones arteriales se producen sobre todo en la hipertensión secundaria, mientras que se ha comprobado que la hipertensión sistólica aislada aparece fundamentalmente en la hipertensión arterial primaria. En la fisiopatología de la hipertensión en la obesidad se mencionan tres mecanismos que actúan de manera combinada: las alteraciones de la función autonómica (hiperactividad del sistema nervioso simpático), la resistencia a la insulina y las anomalías de la estructura y la función vascular; sin embargo, no todo está dicho en esta asociación. Es necesario que el médico esté familiarizado con las posibles causas de la hipertensión arterial, el diagnóstico y su tratamiento adecuado en la población infantil para mejorar el pronóstico a largo plazo, ya que el impacto que tiene se verá reflejado en la etapa adulta. La NHANES III reportó un incremento promedio de 1.4 mm Hg

en la presión arterial sistólica y de 3.3 mm Hg en la presión arterial diastólica entre los años 1988 a 1994 y de 1999 al 2000, respectivamente.<sup>1,3</sup> Esta inocente variación en la presión sistólica puede tener un impacto epidemiológico importante en adultos jóvenes en la próxima década, con un incremento del 10 % en la población adulta.<sup>12</sup>

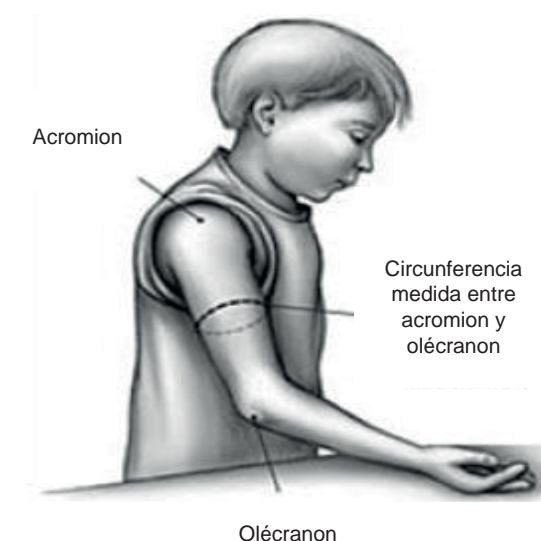
### Método para medir la presión arterial en niños<sup>1</sup>

Se debe medir la presión arterial a todos los niños mayores de tres años que son evaluados clínicamente.<sup>2</sup> El método preferido es el auscultatorio, ya que los manómetros aneroides son muy exactos cuando se calibran cada seis meses.<sup>5</sup> Es muy relevante que el tamaño del brazalete sea el adecuado (figuras 1 y 2, cuadro III). Las mediciones obtenidas con aparatos oscilométricos que exceden el percentil 90 deben repetirse nuevamente por auscultación.<sup>6</sup>

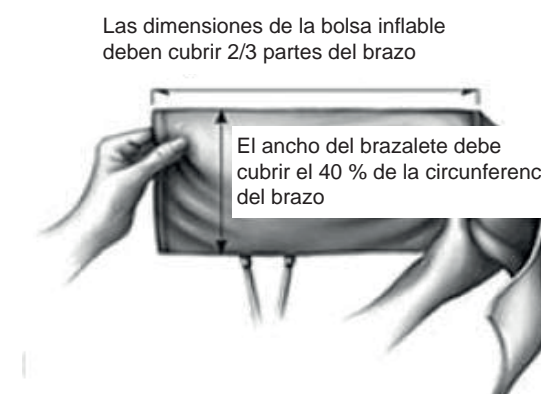
En mediciones repetidas de presión arterial se prefiere el brazo derecho por la posibilidad de coartación de aorta, que puede crear lecturas falsas en el brazo izquierdo.<sup>7</sup> En niños menores de tres años la presión arterial se debe medir solo en circunstancias especiales (cuadro IV).

### Etiología

En un gran número de casos, la presencia de HTAS en la infancia es consecuencia de una serie de patologías subyacentes, cuya primera manifestación puede ser la elevación de la presión arterial. En general, cuanto más joven sea el niño y más altos sean los valores, mayor posibilidad hay de que la hipertensión arterial sea secundaria; las causas más frecuentes de esta podrían ser de origen renal, parenquimatoso o vascular (cuadro V).



**Figura 1** La circunferencia del brazo debe ser medida entre las regiones del acromion y el olécranon. Las dimensiones del brazalete deben cumplir 2/3 partes del brazo, dejando espacios suficientes para palpar el pulso de las extremidades elegidas



**Figura 2** Estimación del tamaño del brazalete en relación con la circunferencia del brazo. Las dimensiones de la bolsa inflable del brazalete deben cubrir del 80 al 100 % de la circunferencia del brazo

**Cuadro II** Clasificación de hipertensión arterial en niños y adolescentes a partir de un año de edad

Tipo	Descripción
Presión arterial normal	Presión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 90 para edad, género y estatura
Prehipertensión	Presión arterial sistólica o diastólica $\geq$ percentil 90, pero < percentil 95 (presión arterial de 120/80 mm Hg)
Hipertensión arterial	Es la presión arterial sistólica o diastólica $\geq$ percentil 95
Hipertensión arterial del estadio I	Es la presión arterial sistólica o diastólica cuyos valores van del percentil 95 al percentil 99, o > 5 mm Hg
Hipertensión arterial del estadio II	Es la presión arterial sistólica o diastólica > percentil 99, o con más de 5 mm Hg

**Cuadro III** Dimensiones del manguito recomendadas según la edad

Rango de edad	Ancho (en cm)	Largo (en cm)	Circunferencia máxima (en cm)
Recién nacido	4	8	10
Niño menor de tres años	6	12	15
Niño/niña	9	18	22
Adulto pequeño	10	24	26
Adulto	13	30	34
Muslo	20	42	52

**Cuadro IV** Indicaciones especiales para medir la presión arterial en niños menores de tres años de edad

Ser prematuro, tener bajo peso al nacer, haber estado en terapia intensiva por otras complicaciones neonatales
Ser portador de cardiopatía congénita
Padecer infecciones recurrentes de vías urinarias, hematuria o proteinuria
Tener enfermedad renal conocida o malformaciones urológicas
Tener historia familiar de enfermedad congénita renal
Haber sido sujeto a trasplante de médula
Estar en tratamiento con drogas conocidas que aumenten la presión arterial
Tener otras enfermedades sistémicas asociadas con hipertensión arterial (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, etcétera)
Presentar evidencia de presión intracraneal elevada

### Hipertensión arterial sistémica esencial o primaria

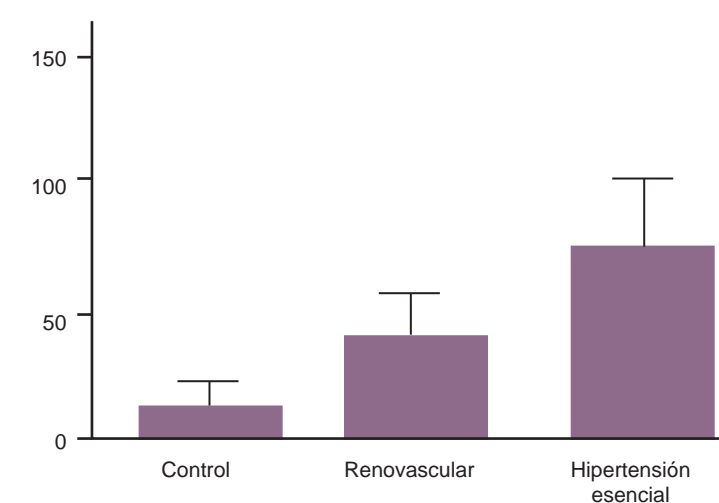
Hoy en día se sabe que la HTAS esencial o primaria no solo está presente en la infancia, sino que además puede ser precursora de HTAS en el adulto. Su presentación antes de los 10 años de edad es rara y el diagnóstico se hace por exclusión; la predisposición genética (observada aproximadamente en el 30 % de la población hipertensa) y el incremento del índice de masa corporal (IMC) son los factores que más influyen para su desarrollo, aunque existen otros factores que también son determinantes, como la raza y los desórdenes del sueño. Los datos obtenidos en adolescentes sanos han demostrado que la prevalencia de hipertensión se incrementa progresivamente con el IMC y que está presente en el 30 % de los niños con sobrepeso<sup>13</sup> (IMC > el percentil 95). Ambos factores de riesgo son parte del síndrome metabólico que se encuentra presente entre el 4.2 y el 8.4 % de la población infantil,<sup>14</sup> y que tendrá importante predisposición para enfermedad coronaria en la edad adulta. Como se sabe, los desórdenes del sueño están asociados a hipertensión arterial. Los estudios sugieren que los

niños que roncan (13 %) tienen mayor predisposición para desarrollar apnea obstructiva del sueño, la cual ocurre en el 17 % de la población infantil.<sup>15</sup> Una forma práctica para poder identificar a los niños con este problema estriba en obtener una breve historia clínica utilizando un instrumento llamado BEARS,<sup>16</sup> que consiste en valorar cinco condiciones mayores que deben ser tomadas en cuenta: si el niño tiene problemas para conciliar el sueño, si presenta sueño excesivo durante el día, si despierta durante la noche, la regularidad y duración del sueño, y si tiene alteraciones en la respiración (si ronca). La hipertensión esencial es una causa común de hipertensión leve o moderada en el niño y el adolescente, pero existen muy pocos estudios acerca de los mecanismos fisiopatológicos que influyen en su desarrollo.

Modelos experimentales sobre hipertensión y la eficacia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) indican que el sistema renina-angiotensina (SRA) está probablemente involucrado en muchos estados de la hipertensión.<sup>17</sup> Clásicamente el SRA está considerado como un sistema hormonal peptidérgico y sus péptidos precursores son transformados en productos activos a

través de un proceso enzimático para convertir angiotensinógeno en angiotensina II. Sin embargo, cada vez existe mayor evidencia que indica que las acciones del SRA también son mediadas por otros péptidos de la angiotensina.<sup>21,22</sup> Entre estos mediadores, la angiotensina-(1-7) es particularmente interesante porque puede ser formada directamente por la angiotensina I por endopeptidasa neutral (NEP) o propil-endopeptidasa (PEP) o de angiotensina II vía PEP, propil-cardioxipeptidasa, o por medio de la enzima ACE-2, un homólogo de ACE en humanos y ratas. Existe evidencia que sugiere que la angiotensina-(1-7) participa en el control del balance hidroelectrolítico y que juega un papel importante de contrarregulación dentro del SRA. La angiotensina-(1-7) generalmente se opone a los efectos vasculares y proliferativos de la angiotensina II<sup>23,24</sup> y ejerce complejas acciones renales. Su relevancia fisiológica es sostenida por el uso de antagonistas específicos como A-779<sup>25</sup> y D-Pro,<sup>26</sup> y más recientemente por la demostración de que es un ligando endógeno de la unión de la proteína G y el receptor *mas*, que está involucrado como mediador de las acciones biológicas de este péptido. Los niveles en plasma de angiotensina-(1-7) se encuentran elevados en niños con hipertensión esencial y este incremento persiste aun después de tener cifras de presión arterial normales. La explicación de estos niveles elevados en los niños incluye disfunción del receptor de este heptapéptido a nivel vascular y renal, o alteraciones en su formación y degradación. Simoes *et al.*<sup>27</sup> examinaron la actividad de angiotensina en tres grupos diferentes: en niños normotensos, en niños con hipertensión arterial esencial y en niños con hipertensión renovascular; sus resultados demostraron que los niveles circulantes de angiotensina-(1-7) fueron más altos que los de angiotensina I y angiotensina II en los niños con hipertensión esencial que en los de enfermedad renovascular o en los del grupo control (figura 3).

Los estudios futuros deberán estar encaminados a establecer las enzimas involucradas en la determinación de niveles elevados de angiotensina-(1-7) en los niños con hipertensión arterial. Las consecuencias clínicas de la elevación de la angiotensina-(1-7) no son del todo conocidas, pero se mencionan dos mecanismos que pueden estar involucrados en la fisiopatología de la hipertensión: 1) la disfunción de la angiotensina y 2) su acción como agente antihipertensivo. Esta angiotensina estimula la síntesis y la liberación de vasodilatadores, como las prostaglandinas y el óxido nítrico, y potencia la acción biológica de la bradicinina. Todas estas interacciones fisiológicas producen vasodilatación y antagonizan la vasoconstricción ocasionada por la angiotensina II. La elevación de la angiotensina-(1-7) puede tener como efecto una disminución de la presión arterial de tal manera que puede ser parte de un mecanismo compensatorio secundario al



**Figura 3** Comparación de los niveles de angiotensina-(1-7) en el grupo control (normotensos), en pacientes con hipertensión arterial secundaria a enfermedad renovascular y en pacientes con hipertensión esencial no tratados

incremento de la presión arterial. El uso de bloqueadores de los canales de calcio no altera la expresión periférica de ningún componente del SRA (angiotensina I, II y 1-7) en sujetos con hipertensión arterial primaria. Contrario al control de la hipertensión arterial, la circulación de los niveles de angiotensina-(1-7) permanecen elevados. Este resultado contrasta con la normalización de los niveles de plasma después de corrección quirúrgica en la hipertensión renovascular. Estos hallazgos indican que los cambios de angiotensina-(1-7) en niños con hipertensión esencial son consecuencia de una alteración de la presión arterial que depende del movimiento vascular o renal de este péptido.

### Sodio, potasio y calcio

Otros factores adicionales que tienen influencia genética y que tienen un efecto potencial sobre la presión arterial en la población joven son el sodio, el potasio y el calcio. Existe una correlación entre la ingesta de sodio y la prevalencia de hipertensión, pero el mecanismo no está bien establecido. La restricción de sodio durante los primeros seis meses de vida disminuyó de manera importante la presión sistólica en un estudio realizado por Hofman *et al.*,<sup>4</sup> pero la restricción de sodio durante 24 días no tuvo efecto sobre la presión arterial en pacientes normotensos. También se ha valorado la respuesta de la presión arterial al sodio en pacientes obesos y se ha observado correlación con las altas concentraciones de insulina en plasma, altos niveles de aldosterona y un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. Finalmente se considera que la sensibilidad al sodio tiene relación con la raza, la historia familiar

**Cuadro V** Causas de hipertensión arterial en la infancia según el grupo de edad

Edad (en años)	Causas*
De 1 a 6	Enfermedad del parénquima renal, enfermedad vascular renal, causas endocrinas, coartación de la aorta, hipertensión esencial <sup>18</sup>
De 6 a 12	Enfermedad del parénquima renal, hipertensión arterial esencial, enfermedad vascular renal, causas endocrinas, coartación de aorta, enfermedad por iatrogenia <sup>19</sup>
De 12 a 18	Hipertensión esencial, enfermedad por iatrogenia, enfermedad del parénquima renal, enfermedad vascular renal, causas endocrinas, coartación de la aorta <sup>20</sup>

\*La lista de causas está en orden de prevalencia

y la obesidad. El potasio juega un papel importante en la regulación de la presión arterial por inducción de natriuresis y la supresión en la producción o liberación de renina. Existe una correlación inversa del calcio en la dieta y la presión arterial en el niño, esto debido al incremento del calcio intracelular que al mismo tiempo aumenta el tono muscular y las resistencias vasculares periféricas.

### Hipertensión arterial sistémica secundaria

La hipertensión secundaria es más común en niños que en adultos. La historia clínica y el examen físico

son los primeros pasos en la evaluación de cualquier niño con hipertensión arterial persistentemente elevada. Así, es importante buscar los signos y síntomas que sugieran enfermedad renal (hematuria, edema y fatiga), enfermedad cardíaca (dolor torácico, disnea al ejercicio y palpitaciones) y enfermedad de otros sistemas (endocrinológico, reumatológico). Hay que preguntarle a los familiares del paciente si hubo hospitalizaciones previas, trauma, infecciones del tracto urinario y desórdenes del sueño. Asimismo, hay que investigar si hay historia familiar de diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño y enfermedad renal, enfermedad cardiovascular (hiperlipidemias, accidente vascular cerebral) o endocrinopatías. Muchas drogas

pueden alterar la presión arterial; es importante investigar el uso de drogas ilícitas. También es importante investigar el uso de suplementos alimentarios.

### Examen físico

Se debe calcular el IMC. Un pobre crecimiento indica enfermedad crónica. Cuando la hipertensión arterial esté confirmada, debe medirse en ambos brazos y en ambas piernas; normalmente la presión es de 10 a 20 mm Hg más alta en las piernas que en los brazos; si la presión es menor, debe considerarse el diagnóstico de coartación de aorta. Se debe incluir el examen de retina. En el cuadro VI se mencionan los hallazgos físicos importantes. El examen físico del hipertenso frecuentemente es normal, excepto por la elevación de la presión. La extensión en los exámenes de laboratorio está basada en la evaluación de la edad del niño, la historia clínica, el examen físico y el nivel de la elevación de la presión arterial.

### Evaluación de las causas de la HTAS secundaria

En la hipertensión arterial secundaria la búsqueda debe ir de lo más sencillo a lo más complejo, tal y como mostramos en el siguiente orden:

1. Hay que identificar los síntomas y signos que sugieren una patología determinada.
2. Se debe descartar que esa patología sea secundaria a fármacos o a la ingesta de drogas.
3. Los niveles de renina plasmática o actividad de renina en plasma son una prueba que ayuda a valorar si hay enfermedad relacionada con hormona mineralocorticoide.

En esta última los niveles de renina son bajos o no medibles por laboratorio y pueden estar asociados con hipokalemia relativa. Los niveles altos se presentan en pacientes que tienen estenosis de la arteria renal; sin embargo, se debe tomar en cuenta que el 15 % de los niños con arteriografía evidente de estenosis de dicha arteria tienen niveles normales de renina.<sup>28,29</sup>

### Hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular es la consecuencia de una o varias lesiones de la arteria renal que impiden el flujo a uno o a ambos riñones o a uno más segmentos intrarrenales.<sup>30,31</sup> Su presencia ocasiona una marcada

elevación de la presión arterial y es frecuente cuando se tiene el antecedente de neurofibromatosis. Existen nuevas técnicas para valorar la enfermedad renovascular, pero la experiencia en pacientes pediátricos es limitada. En consecuencia se recomienda generalmente el uso de técnicas como la arteriografía renal, la angiografía con sustracción digital y la cintigrafía (con o sin inhibición de la enzima convertidora de angiotensina). La hipertrofia ventricular izquierda es la evidencia clínica más importante de daño a órgano blanco. Se ha demostrado que aproximadamente el 34 % de los niños y adolescentes con hipertensión moderada no tratados tienen hipertrofia ventricular, por lo que se sugiere realizar ecocardiograma transtorácico en forma periódica. El índice de masa del ventrículo izquierdo es una medida estándar; un punto de corte que determina hipertrofia se obtiene cuando la masa ventricular izquierda es  $\geq 51 \text{ g/m}^2$ . Este punto de corte es  $>$  el percentil 99 para niños y adolescentes, y está asociado con un incremento de la morbimortalidad.<sup>32</sup> La presencia de hipertrofia tiene gran importancia, ya que indica el inicio o la intensificación del tratamiento antihipertensivo. Los niños y adolescentes con severa elevación de la presión tienen un riesgo mayor de efectos adversos, entre los cuales se incluyen encefalopatía hipertensiva, convulsiones, accidente vascular cerebral e insuficiencia cardíaca.<sup>33,34</sup> Cuando la hipertensión es menos severa y se establece en forma crónica, contribuye a daño a órgano blanco (los órganos más afectados suelen ser el riñón y el corazón). Dos estudios realizados en adolescentes y adultos jóvenes que fallecieron por trauma demostraron una relación significativa entre los niveles de presión arterial o hipertensión y la presencia de aterosclerosis en aorta y en arterias coronarias, pero no se ha podido determinar ni el grado de hipertensión ni el tiempo requerido para que dicho daño se estableciera. Existe dificultad para valorar el daño de hipertensión arterial sobre el sistema cardiovascular debido a la poca cantidad de estudios no invasivos que hay. Los cambios estructurales y funcionales a nivel vascular se pueden valorar midiendo el espesor íntima-media de la carótida.<sup>35</sup>

**Cuadro VI** Hallazgos del examen físico que son de utilidad en el diagnóstico de hipertensión

Órgano o zona afectada	Síntomas	Consecuencias
Corazón	Taquicardia	Hipertiroidismo, feocromocitoma, neuroblastoma, hipertensión primaria
	Disminución de los pulsos en extremidades inferiores	Coartación de aorta
Ojos	Cambios en la retina	Hipertensión severa (que es más probable que esté asociada con hipertensión secundaria)
Oídos, nariz y garganta	Hipertrofia adenotonsilar	Sugiere asociación con desórdenes del sueño
Estatura y peso	Retardo en el desarrollo	Insuficiencia renal
	Obesidad (IMC alto)	Hipertensión primaria
Cuello y cabeza	Obesidad troncal	Síndrome de Cushing, síndrome de resistencia a la insulina
	Facies de luna	Síndrome de Cushing
	Facies de Elfin	Síndrome de Williams
	Cuello halado	Síndrome de Turner
Piel	Tiromegalia	Hipertiroidismo
	Palidez, rubor, diaforesis	Feocromocitoma
	Acné, hirsutismo, estrías	Síndrome de Cushing, abuso de esteroides
	Manchas cafés	Neurofibromatosis
	Adenoma sebáceo	Esclerosis tuberosa
	Rash malar	Lupus eritematoso sistémico
Tórax	<i>Acanthosis nigricans</i>	Diabetes mellitus tipo 2
	Levantamiento apical	Hipertensión crónica, hipertrofia ventricular
	Soplo en dorso	Coartación de aorta
Abdomen	Frote pericárdico	Lupus eritematoso sistémico (pericarditis), insuficiencia renal (uremia)
	Masa	Tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma
	Epigastrio/soplo en flancos	Estenosis de arteria renal
	Riñones palpables	Riñones poliquísticos, hidronefrosis

**Cuadro VII** Indicaciones para el tratamiento farmacológico en niños con hipertensión arterial

Hipertensión arterial en presencia de síntomas
Hipertensión arterial secundaria
Hipertensión arterial con daño a órgano blanco
Diabetes mellitus, tipos 1 y 2
Hipertensión arterial persistente a pesar de medidas no farmacológicas



Cuadro VIII Fármacos hipertensivos utilizados en niños de 1 a 17 años

Clase	Fármaco	Dosis	Intervalo de dosis	Aprobado por la FDA
Inhibidor de la ECA	Benazepril	Inicial: 0.2 mg/kg al día; no más de 40 mg diarios	Cada 24 horas	Sí
		Máxima: 0.6 mg/kg al día; no más de 40 mg diarios		
	Captopril	Inicial: 0.3-0.5 mg/kg/dosis	Tres veces al día	No
		Máxima: 6 mg/kg al día		
	Enalapril	Inicial: 0.08 mg/kg al día; no más de 5 mg diarios	Cada 24 horas o tres veces al día	Sí
		Máxima: 0.6 mg/kg; no más de 40 mg diarios		
Niños de más de 50 kg	Fosinopril	Inicial: 5-10 mg al día	Cada 24 horas	Sí
		Máxima: 40 mg al día		
Bloqueador de los receptores de angiotensina	Lisinopril	Inicial: 0.07 mg/kg al día; no más de 5 mg diarios	Cada 24 horas	Sí
		Máxima: 0.6 mg/kg al día; no más de 40 mg diarios		
	Quinapril	Inicial: 5-10 mg al día	Cada 24 horas	No
		Máxima: 80 mg al día		
Irbesartán	Niños de 6 a 12 años: 75-150 mg al día	Cada 24 horas	Sí	
	Niños mayores de 13 años: 150-300 mg al día			
Losartán	Inicial: 0.7 mg/kg al día; no más de 50 mg diarios	Cada 24 horas	Sí	
	Máxima: 1.4 mg/kg al día; no más de 100 mg diarios			
Alfa- y betabloqueador	Labetalol	Inicial: 1-3 mg/kg al día	Dos veces al día	No
		Máxima: 10-12 mg/kg al día; no más de 1200 mg diarios		
	Atenolol	Inicial: 0.5-1 mg/kg al día	Dos o tres veces al día	No
		Máxima: 2.5-6.25 mg al día		
Betabloqueador	Bisoprolol	Máxima: 10-6.25 mg al día	Cada 24 horas	No
		Inicial: 1-2 mg/kg al día		
	Metoprolol	Máxima: 6 mg/kg al día; no más de 200 mg diarios	Dos veces al día	No
		Inicial: 1-2 mg/kg al día		
Propranolol	Máxima: 4 mg/kg al día; no más de 640 mg diarios	Dos o tres veces al día	Sí	
	Inicial: 1-2 mg/kg al día			

Continúa en la página S63

Clase	Fármaco	Dosis	Intervalo de dosis	Aprobado por la FDA	
Bloqueador de los canales de calcio	Amlodipina	Niños de 6 a 17 años: 2.5-5 mg una vez al día	Cada 24 horas	Sí	
		Inicial: 2.5 mg al día			
Agonista alfa central	Felodipina	Máxima: 10 mg al día	Cada 24 horas	No	
		Niños mayores de 12 años			
	Hidroclorotiazida	Inicial: 1 mg/kg al día	Dos veces al día	Sí	
		Máxima: 3 mg/kg al día; no más de 50 mg diarios			
	Clonidina	Inicial: 0.3 mg/kg al día	Dos veces al día	No	
		Máxima: 2 mg/kg al día; no más de 50 mg diarios			
	Diurético	Furosemide	Inicial: 0.5-2.0 mg/kg por dosis	Una o dos veces al día	No
			Máxima: 6 mg/kg al día		
	Alfaantagonistas periféricos	Espironolactona	Inicial: 1 mg/kg al día	Una o dos veces al día	No
			Máxima: 6 mg/kg al día		
Amilorida		Inicial: 0.4-0.625 mg/kg al día	Cada 24 horas	No	
		Inicial: 1 mg/día			
Doxazosina		Inicial: 0.05-0.1 mg/kg al día	Tres veces al día	No	
		Máxima: 0.5 mg/kg al día			
Vasodilatador	Hidralacina	Niños menores de 12 años	Una o tres veces al día	Sí	
		Niños menores de 12 años			
	Minoxidil	Inicial: 0.2 mg/kg al día	Una o tres veces al día	Sí	
		Máxima: 50 mg al día			
Niños mayores de 12 años	Inicial: 5 mg/kg al día				

FDA = Food and Drug Administration [de los Estados Unidos]; ECA = enzima convertidora de angiotensina

Continúa de la página S62

## Tratamiento médico

### Modificación del estilo de vida

Reducir el peso es parte del tratamiento primario para la hipertensión relacionada con obesidad. Prevenir el exceso y la ganancia anormal de peso puede ayudar a disminuir el incremento de la presión arterial.

La actividad física regular y la restricción de la vida sedentaria pueden ayudar a mantener el peso ideal y disminuir la presencia de hipertensión arterial.

La modificación de la dieta debe ser fuertemente animada en el niño y el adolescente, sobre todo en aquellos que están en el rango de prehipertensión.

Los pacientes hipertensos se benefician con un incremento de vegetales, frutas y fibra en la dieta y una reducción de sodio. A pesar de que algunos estudios sugieren la administración de suplementos de calcio, la evidencia clínica es muy limitada para soportar esta recomendación. La reducción de sodio se ha asociado con una pequeña reducción en la presión arterial en rangos de 1 a 3 mm Hg.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico<sup>1</sup> está indicado en niños con hipertensión arterial secundaria o primaria que no tienen

un control adecuado con las modificaciones en el estilo de vida.<sup>2</sup> Los medicamentos de uso más común para el control de la presión en este grupo de edad son los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los receptores de angiotensina, los betabloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos.<sup>3</sup> La meta en el tratamiento antihipertensivo es que se logre una reducción de la presión arterial < el percentil 95.

En caso de hipertensión severa, el tratamiento debe ser intravenoso.

En el cuadro VII se enumeran algunas indicaciones para el uso de drogas antihipertensivas en el niño. Estas indicaciones incluyen la presencia de síntomas secundarios, hipertensión secundaria, daño a órgano blanco establecido y falla en el control de la presión con medidas no farmacológicas.

Actualmente existe una gran cantidad de medicamentos que se utilizan para el control de la presión arterial en los niños, pero se prefiere el uso de diuréticos y bloqueadores betaadrenérgicos como medicamentos de primera línea, aunque existen situaciones especiales ante las que se prefieren otros fármacos, por ejemplo, los inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina en niños con diabetes mellitus y microalbuminuria, así como el uso de bloqueadores betaadrenérgicos o bloqueadores de los canales de calcio en niños hipertensos con migraña. No se tiene experiencia en el uso de medicamentos

combinados, excepto en bisoprolol/hidroclorotiazida,<sup>36</sup> por lo que su uso rutinario en niños no se recomienda (cuadro VIII).

### Emergencia hipertensiva

Se considera emergencia hipertensiva cuando la presión arterial se encuentra por arriba del percentil 99 y hay síntomas de daño a órgano blanco, como encefalopatía hipertensiva, la cual se manifiesta en el niño la mayo-

ría de las veces por la presencia de crisis convulsivas. Se recomienda reducir la presión arterial en un 25 % en las primeras ocho horas para llevarla a valores normales en las siguientes 26 a 48 horas. En el cuadro IX están las dosis de los fármacos recomendados para su tratamiento.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

### Referencias

- Lomelí C, Rosas M, Mendoza-González C, Mendez A, Lorenzo JA, Buendía A, et al. Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente. Arch Cardiol Mex. 2008;78 Supl 2: S2:82-93.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European society of hypertension. J Hypertens. 2009;27:1719-42.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatr. 2004;114:555-76.
- Hofman A, Hazelbroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. JAMA. 1983;250(3):370-3.
- Spagnolo A, Giussani M, Ambruzzi AM, Bianchetti M, Maringhini S, Matteucci MC, et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents Italian Journal of Pediatrics 2013, 39:20: 1-14.
- Muñoz R, Romero B, Medeiros M, Velásquez L. Manejo y tratamiento de la hipertensión arterial en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 1997;54:335-43.
- Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. Pediatr Nephrol. 2004;19(6):651-4.
- US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. CDC Grown Charts: United States (accessed 2001 June, 4).
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1999;103:1175-82.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
- Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamics states in children. J Pediatr. 2002;140(6):660-6.
- World Health Organization (WHO). Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June, 1997. Geneva: WHO; 1998.
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Hypertension. 2002;40:441-7.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. J Pediatr. 2004;145(4):445-51.
- Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1098-103.
- Mindell JA, Owens JA. A clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- Guillery EN, Robillard JE. The Renin-Angiotensin System and blood pressure regulation during infancy and childhood. Pediatr Clin North Am. 1993;40:61-79.
- Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. Prog Pediatr Cardiol. 2001;12:177-88.
- Bartsh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Clin North Am. 1999;46:235-52.
- Flynn JT. Hypertension in adolescents. Adolesc Med Clin. 2005;16:111-29.
- Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin -(1-7): a update. Regul Pept. 2000;91:45-62.
- Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the Renin-Angiotensin System: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocrine Rev. 2003;24:261-71.
- Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Iyer SN. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. J Am Soc Nephrol. 1998;9:1716-22.
- Campbell DJ. The Renin Angiotensin and Kallikrein Kinin Systems. Int J Biochem Cell Biol. 2003;35:784-91.
- Simoes e Silva AC, Bello APC, Baracho NCV, Khosla MC, Santos RAS. Diuresis and natriuresis produced

**Cuadro IX** Fármacos antihipertensivos para el tratamiento de hipertensión arterial severa (niños de 1 a 17 años)

Clase	Fármaco	Dosis	Vía de administración
<b>Uso común</b>			
Esmolol	Betabloqueador	100-500 µg/kg/minuto	Infusión intravenosa
Hidralacina	Vasodilatador	0.2-0.6 mg/kg por dosis	Intravenosa o intramuscular
Labetalol	Alfa- o betabloqueador	Bolo: 0.2-1.0 mg/kg por dosis; no más de 40 mg por dosis Infusión: 0.25-3.0 mg/kg por hora	Intravenosa en bolo o en infusión
Nicardipina	Bloqueador de los canales de calcio	1-3 µg/kg por minuto	Infusión intravenosa
Nitroprusiato de sodio	Vasodilatador	0.53-10 µg/kg por minuto	Infusión intravenosa
<b>Uso ocasional</b>			
Clonidina	Alfaagonista central	0.05-0.1 mg por dosis; puede repetirse, pero la dosis total no puede exceder más de 0.8 mg	Vía oral
Enalapril	Inhibidor de la ECA	0.05-0.1 mg/kg por dosis; no más de 1.25 mg por dosis	Bolo intravenoso
Fenoldopam	Agonista del receptor de dopamina	0.2-0.8 µg/kg por minuto	Infusión intravenosa
Minoxidil	Vasodilatador	0.1-0.2 mg/kg por dosis	Vía oral

ECA = enzima convertidora de angiotensina

- by long-term administration of a selective Angiotensin-(1-7) antagonist in normotensive and hypertensive rats. *Regul Pept.* 1998;74:177-84.
26. Santos RA, Haibara AS, Campagnole-Santos MJ, Simoes e Silva AC, Paula RD, Pinheiro SV *et al.* Characterization of a new selective antagonist for Angiotensin-(1-7), D-Pro-Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2003;41(3 Pt 2):737-43.
  27. Simoes e Silva AC, Diniz JS, Regueira FA, Santos RAS. The renin angiotensin system in childhood hypertension: selective increase of angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Pediatr.* 2004;145:93-8.
  28. Hiner LB, Falkner B. Renovascular hypertension in children. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:123-40.
  29. Dillon MJ, Ryness JM. Plasma renin activity and aldosterone concentration in children. *Br Med J.* 1975;4(5992):316-9.
  30. Watson AR, Balfe JW, Hardy BE. Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. *J Pediatr.* 1985;106:366-372.
  31. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11:366-72.
  32. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation.* 1995;92:3249-54.
  33. Still JL, Cottom D. Severe hypertension in childhood. *Arch Dis Child.* 1967;42:34-9.
  34. Gill DG, Mendes de Costa B, Cameron JS, Joseph MC, Ogg CS, Chantler C. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch Dis Child.* 1976;51(12):951-6.
  35. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid Intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104:2815-9.
  36. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, Humphrey D, King E, Rolf C, *et al.* Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:345-50.

## Complicaciones cardiovasculares de la crisis hipertensiva

Martín Rosas-Peralta<sup>a</sup>,  
Gabriela Borrayo-Sánchez<sup>b</sup>,  
Alejandra Madrid-Miller<sup>c</sup>,  
Erick Ramírez-Arias<sup>d</sup>,  
Gilberto Pérez-Rodríguez<sup>e</sup>

### Cardiovascular complications of hypertensive crisis

It is inexorable that a proportion of patients with systemic arterial hypertension will develop a hypertensive crisis at some point in their lives. The hypertensive crises can be divided in hypertensive patients with emergency or hypertensive emergency, according to the presence or absence of acute end-organ damage. In this review, we discuss the cardiovascular hypertensive emergencies, including acute coronary syndrome, congestive heart failure, aortic dissection and sympathomimetic hypertensive crises (those caused by cocaine use included). Each is presented in a unique way, although some patients with hypertensive emergency report non-specific symptoms. Treatment includes multiple medications for quick and effective action with security to reduce blood pressure, protect the function of organs remaining, relieve symptoms, minimize the risk of complications and improve patient outcomes.

Inevitablemente, una proporción de pacientes con hipertensión arterial sistémica desarrollará crisis hipertensiva en algún momento de su vida. Las crisis hipertensivas pueden dividirse en hipertensos con emergencia o urgencia hipertensiva, según la presencia o ausencia de daño agudo en órganos blanco. En esta revisión discutimos la emergencia cardiovascular hipertensiva, la cual incluye el síndrome coronario agudo, la disección aórtica, la insuficiencia cardíaca congestiva y las crisis hipertensivas simpaticomiméticas (de estas, también mencionaremos aquellas causadas por el consumo de cocaína). Cada una de estas crisis se presenta de una manera única, aunque algunos pacientes con emergencia hipertensiva reportan síntomas inespecíficos. El tratamiento incluye varios medicamentos de acción rápida y eficaces con seguridad para reducir la presión arterial, proteger la función de órganos restantes, aliviar los síntomas, minimizar el riesgo de complicaciones y mejorar los resultados del paciente.

#### Key words

Emergencias  
Hipertensión  
Myocardial infarction  
Acute coronary syndrome  
Heart failure

#### Palabras clave

Urgencias médicas  
Hipertensión  
Infarto del miocardio  
Síndrome coronario agudo  
Insuficiencia cardíaca congestiva

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud

<sup>b</sup>Dirección Médica

<sup>c</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica

<sup>d</sup>Jefatura de Urgencias

<sup>e</sup>Dirección General

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta

Correos electrónicos: martin.rosas@imss.gob.mx, mrosas\_peralta@hotmail.com

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Recibido: 15/10/2015

Aceptado: 23/11/2015

Los datos recientes sugieren que la hipertensión arterial sistémica (HTAS) es la causa responsable de casi 7.1 millones de muertes al año en todo el mundo. Aproximadamente entre 1 y 2 % de los pacientes con hipertensión arterial desarrollará una crisis hipertensiva que puede ser clasificada como urgencia hipertensiva o urgencia dependiente en presencia o ausencia de la disfunción aguda de un órgano blanco, respectivamente. Se pueden desarrollar crisis hipertensivas en pacientes con o sin hipertensión crónica preexistente<sup>1-3</sup> y la prevalencia refleja la distribución de la hipertensión esencial en la población general, con los hombres afroamericanos y los ancianos como los grupos más comúnmente afectados.<sup>4</sup>

Las emergencias cardíacas más comúnmente asociadas con la presión arterial gravemente elevada son: la disfunción ventricular izquierda aguda (LV) con edema pulmonar (22 %), los síndromes coronarios agudos (incluido el infarto del miocardio agudo —IM—) (18 %) y la disección aórtica (8 %). En el contexto del uso indebido de drogas simpaticomiméticas, el cual puede provocar o imitar las condiciones clínicas, la cocaína representa casi un tercio de todas las visitas a urgencias.<sup>5</sup> Síntomas clásicos, tanto cardíacos como pulmonares (disnea, dolor de pecho, arritmias y síncope), parecen ser menos comunes en los pacientes que presentan crisis hipertensivas (28.3 %). La mayoría se presentan con síntomas inespecíficos.<sup>6</sup>

El riesgo de un futuro evento cardiovascular atribuible a la hipertensión arterial es mayor en individuos con enfermedad cardiovascular establecida, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica en comparación con aquellos sin estas condiciones concomitantes. Este mayor riesgo fue tratado en el informe del Comité Nacional Conjunto Séptima (JNC-7) del 2003 sobre la presión arterial alta. En él se afirma que las enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebrovascular son “indicios convincentes” para el tratamiento de la hipertensión arterial. Otros factores de riesgo incluyen enfermedad arterial periférica y factores de riesgo coronario tradicionales, como el consumo de cigarrillo y antecedentes familiares de enfermedad cardíaca.<sup>7</sup>

Las tasas de mortalidad de los pacientes con emergencias hipertensivas han disminuido significativamente con el paso de los años (del 80 % en 1928 al 10 % en 1989),<sup>8</sup> debido, principalmente, a la disponibilidad de medicamentos antihipertensivos. El objetivo terapéutico es proteger la función de órganos restantes, reducir el riesgo de complicaciones y mejorar así los resultados del paciente.<sup>9,10</sup>

El objetivo de esta revisión es resumir las recomendaciones actuales de evaluación y tratamiento de las

presentaciones clínicas cardiovasculares más comunes encontradas en los pacientes con crisis hipertensiva.

### Infarto del miocardio

Los datos epidemiológicos indican que el IM es la principal causa de muerte y hospitalización en pacientes con presión arterial severamente elevada. Por otra parte, casi el 50 % de todos los pacientes admitidos originalmente con hipertensión en emergencias murió como consecuencia de un IM agudo durante el seguimiento a largo plazo. De la nota, no se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de otros factores de riesgo, como fumar o la prevalencia de diabetes mellitus.<sup>11,12</sup>

La fisiopatología de la hipertensión está ligada al IM como un factor de riesgo, un factor aterogénico y un factor hemodinámico con efectos profundos sobre la morbilidad y la mortalidad. Durante una emergencia hipertensiva, el aumento de la presión arterial genera estrés mecánico y lesión endotelial, que conducen a mayor permeabilidad, activación de la cascada de coagulación y plaquetas y la deposición de fibrina. Este proceso resulta en isquemia y la liberación de mediadores vasoactivos adicionales, lo cual genera un círculo vicioso de daño permanente. El sistema renina-angiotensina se activa a menudo, lo que conduce a más vasoconstricción y a la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-6.

Además, la actividad de NADPH-oxidasa se incrementa y genera especies reactivas de oxígeno. Estos mecanismos colectivos pueden culminar en la hipoperfusión de algún órgano, isquemia y la disfunción, la cual se manifiesta como una urgencia hipertensiva.<sup>13</sup>

La evaluación de la crisis hipertensiva nos puede llevar a detectar manifestaciones de isquemia e incluso a encontrar el síndrome coronario agudo como el responsable del disconfort torácico.

La evaluación del riesgo cardiovascular y el estudio de las comorbilidades son esenciales. Un electrocardiograma es el estándar de oro para la detección de isquemia o IM. Además, los signos vitales deben medirse cuidadosamente durante el examen físico de un paciente con crisis hipertensiva, a saber, la presión arterial, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca.

El análisis del laboratorio de referencia debe realizarse rápidamente después de la evaluación inicial del paciente. Estos análisis de laboratorio incluyen las enzimas cardíacas y un análisis de troponina-I. En un estudio retrospectivo, los pacientes con crisis hipertensivas y elevada c-troponina-I (cTnI) cardíaca tenían 2.7 veces mayor riesgo para la ocurrencia de grandes eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares (MACCE) a los dos años de

seguimiento, comparados con aquellos con valores de cTnI normal.

En pacientes con crisis hipertensiva, la elevación de la cTnI confiere un riesgo significativamente mayor de MACCE a largo plazo y es un fuerte predictor de enfermedad coronaria obstructiva.<sup>14</sup>

El manejo de la hipertensión severa asociada a un IM agudo debe ser tratado apropiadamente con nitroglicerina intravenosa, amlodipina, clevidipine, nicardipina, labetalol o esmolol para reducir la isquemia coronaria subyacente o no aumentar el consumo de oxígeno del miocardio y para mejorar el pronóstico. Además, reducir la presión arterial mejora la hemodinámica, mejora el riesgo de edema pulmonar y disminuye el tamaño de la zona de infarto. Si está disponible, especialmente en IM con elevación del segmento ST, la angioplastia primaria es la mejor opción para el tratamiento de reperfusión en pacientes con presión arterial alta, ya que la trombolisis puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral.<sup>15-18</sup>

La nitroglicerina es un venodilatador que principalmente reduce la precarga y disminuye la demanda de oxígeno cardíaco. Este agente se utiliza principalmente en el IM y en el edema agudo pulmonar, junto con otros regímenes antihipertensivos.<sup>15-17</sup>

El labetalol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos alfa 1 y betabloqueante no selectivo. Reduce la resistencia vascular sistémica, pero mantiene el flujo sanguíneo cerebral, renal y coronario. Es importante señalar que a pesar del efecto betabloqueante, el gasto cardíaco se mantiene.<sup>1</sup>

El esmolol es un bloqueador intravenoso de los receptores beta 1; es un cardioselectivo con inicio rápido y muy corta duración de acción que se puede utilizar con seguridad en la mayoría de los pacientes tratados de un IM agudo con contraindicaciones relativas a los betabloqueantes. La tolerancia a la dosis de mantenimiento mayor del esmolol es un buen predictor de resultados con tratamiento betabloqueante oral.<sup>19</sup>

Otros agentes que pueden usarse en emergencias hipertensivas incluyen la amlodipina, la nicardipina (dihidropiridina, calcioantagonistas), que son agentes útiles para los pacientes con enfermedad arterial coronaria debido a su efecto beneficioso sobre el flujo sanguíneo coronario, y la clevidipina, que es un bloqueador de canales de calcio dihidropiridínico de acción corta, relativamente nuevo, el cual se aplica por vía intravenosa y tiene un régimen de dosificación no basado en el peso, lo cual permite la infusión prolongada y una transición exitosa a la terapia oral.<sup>20-22</sup>

La presión arterial óptima tras un síndrome coronario agudo sigue siendo polémica. Numerosos estudios han demostrado una relación inversa entre la presión

diastólica y eventos isquémicos cardíacos adversos (es decir, cuanto más baja es la presión diastólica, mayor es el riesgo de cardiopatía coronaria y de resultados adversos). Este efecto se define como el fenómeno de la curva en J, ya que describe la forma de la relación entre la presión arterial y el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad. La observación mencionada parece ser más pronunciada en pacientes con enfermedad coronaria subyacente.

Puesto que el flujo sanguíneo coronario principalmente ocurre durante la fase diastólica en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, una caída en la presión diastólica podría reducir la presión de perfusión distal a una estenosis por debajo del nivel crítico en el cual la autoregulación es eficaz. Por lo tanto, reducir la presión arterial sistólica con valores cerca o por debajo de 120-125 mm Hg y la presión diastólica por debajo de 70-75 mm Hg en pacientes con alto riesgo cardiovascular puede ir acompañado de un aumento en la incidencia de eventos coronarios.<sup>23-26</sup>

### Insuficiencia cardíaca

Las manifestaciones clínicas más comunes de crisis hipertensivas incluyen edema pulmonar (22.5 %) y la insuficiencia cardíaca congestiva (12 %).

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda comúnmente se relaciona con la disfunción sistólica o diastólica, con o sin patología cardíaca adicional, como sucede con las anomalías valvulares o la enfermedad de la arteria coronaria. Sin embargo, una variedad de condiciones o eventos pueden causar edema pulmonar cardiogénico en ausencia de cardiopatía, incluyendo la propia hipertensión severa. Los pacientes que se presentan con edema pulmonar cardiogénico con frecuencia sufren de hipertensión grave no controlada. Muchos de estos pacientes tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (normal o casi normal). La carga posterior creciente, en vez de o además de la hipervolemia, puede precipitar la descompensación en estos pacientes.<sup>27</sup>

La descompensación clínica de presentación y evaluación cardíaca puede provocar síntomas como disnea, ortopnea, tos, fatiga o edema pulmonar. En un estudio reciente de 189 pacientes, el ritmo cardíaco normal se asoció más con la urgencia hipertensiva, mientras que la taquicardia se asoció más con la presencia de falla cardíaca.<sup>28</sup> En relación con la imagen, esta puede incluir radiografía o ecocardiografía. Una radiografía de torax simple es extremadamente útil para la documentación de cardiomegalia o edema pulmonar. El ecocardiograma da más información de la situación real de la función cardíaca.<sup>29</sup>

## Manejo de la crisis hipertensiva

Se ha reportado que la mayoría de los pacientes con presión arterial elevada, particularmente los ancianos, pueden experimentar edema agudo pulmonar con función sistólica normal del ventrículo izquierdo, presumiblemente debido a la disfunción diastólica. Sin embargo, se ha observado que la hipertensión no controlada puede ser responsable del desarrollo de disfunción sistólica ventricular y de insuficiencia cardiaca con consiguiente insuficiencia mitral funcional o isquemia subendocárdica.<sup>30</sup> Para los pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la disfunción sistólica, la meta de la terapia es la presión arterial más baja no asociada a los síntomas de la hipotensión o evidencia de hipoperfusión (es decir, el empeoramiento la azotemia prerrenal). En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca severa, esto puede establecerse con una presión sistólica de apenas 90 mm Hg.<sup>7,27</sup>

Aunque algunos datos relacionados no son convincentes, puede haber una presión diastólica con un umbral por debajo del cual pueden aumentar los resultados cardiovasculares adversos en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada. Al tratar a estos pacientes, se sugiere una presión diastólica posterior al tratamiento de 60 mm Hg o quizás 65 mm Hg en aquellas personas con enfermedad arterial coronaria conocida, a menos que existan síntomas atribuibles a la hipoperfusión, los cuales ocurren a presiones más altas.<sup>7,27-31</sup>

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica son tratados con una inhibición del sistema renina-angiotensina (es decir, conversión de la angiotensina con inhibidores de la enzima o bloqueadores de receptores de angiotensina II), bloqueadores beta y, en pacientes seleccionados, un antagonista de la aldosterona. Estos agentes tienen efectos favorables sobre la supervivencia en la insuficiencia cardiaca, los cuales son independientes de sus efectos sobre la presión arterial.<sup>31</sup>

Los pacientes con disfunción ventricular aguda y edema pulmonar generalmente deben recibir diuréticos del asa. Los diuréticos no se recomiendan generalmente como agentes para el tratamiento de las urgencias hipertensivas, con la excepción de edema pulmonar agudo. Sin embargo, en un reciente ensayo controlado pequeño a 59 pacientes con edema pulmonar agudo debido a la crisis hipertensiva se les asignó al azar furosemida o un placebo. Los investigadores concluyeron que la percepción subjetiva de la disnea en pacientes con edema pulmonar hipertensivo no fue influenciada por la administración de un diurético. Esto probablemente se relaciona con el hecho de que los pacientes con insuficiencia cardiaca hipertensiva son a menudo euvolémicos o solo ligeramente hipervolémicos.<sup>32</sup>

Un vasodilatador fácil de titular (es decir, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina) a menudo se añade para reducir la poscarga. Sin embargo, deben evitarse medicamentos que aumentan el trabajo cardiaco (por ejemplo, la hidralazina) o que disminuyan la contractilidad cardiaca (por ejemplo, el labetalol).<sup>33</sup>

El tratamiento de la hipertensión en los pacientes con insuficiencia cardiaca debe tomar en cuenta el tipo de insuficiencia cardiaca que está presente: la disfunción sistólica, en la cual la contractilidad cardiaca deteriorada es la anormalidad primaria, o la disfunción diastólica, en la que hay una limitación para el llenado diastólico y, por lo tanto, en la salida hacia delante, debido a una mayor rigidez ventricular. Todos los tratamientos anteriores tienen como objetivo mejorar la insuficiencia cardiaca, que a menudo se puede lograr con una reducción de 10-15 % en la presión arterial.<sup>31</sup>

## Dissección aórtica

En relación con su epidemiología, la dissección aórtica tiene una incidencia estimada de tres casos por cada 100 000 al año. De estos pacientes, 70 % son hipertensos y la mayoría de ellos tiene más de 50 años de edad, ya que con la edad hay una menor resistencia de las paredes arteriales.<sup>34,35</sup> En cuanto a su fisiología, en la dissección aórtica, los daños en los órganos blanco ocurren en la forma de dissección retrógrada hacia el corazón, con la implicación de las ramas aórticas acompañada de lesión endotelial. Es de destacar que la propagación de la dissección depende no solo de la elevación de la presión arterial por sí misma, sino también de la velocidad de eyección del ventrículo izquierdo.<sup>34,35</sup>

Con frecuencia los pacientes se presentan con inicio repentino de dolor en el pecho que se irradia a la espalda, además de la presión arterial elevada. El déficit de pulso ocurre en un 20 % de los pacientes con una dissección tipo A, mientras que la hipertensión en la presentación inicial es más común en pacientes con dissección tipo B.<sup>36</sup>

La presentación clínica, sin embargo, a veces varía y el diagnóstico puede ser difícil si no es inicialmente considerado en el diagnóstico diferencial. El examen físico debe incluir la auscultación del abdomen para registro de soplos y la presión arterial en ambos brazos para determinar si son simétricos. La confirmación de la dissección aórtica generalmente se obtiene mediante el uso de tomografía computada contrastada o ecocardiograma transesofágico.

El reconocimiento a tiempo de esta entidad en conjunto con el manejo apropiado y urgente es la clave para obtener resultados óptimos en la mayoría de los pacientes.<sup>35,37</sup>

El tratamiento antihipertensivo en el manejo de la disección aórtica aguda específicamente pretende reducir la carga pulsátil o el estrés aórtico (dp/dt) mediante la reducción de la presión arterial con el fin de retardar la propagación de la disección y prevenir la ruptura aórtica. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo prevenir la isquemia miocárdica y disminuir la poscarga del ventrículo izquierdo, así como el consumo de oxígeno del miocardio. Aun así, unos pocos estudios comparativos o ensayos aleatorios controlados ofrecen conclusiones definitivas y recomendaciones con respecto a la eficacia y la seguridad de los agentes comparativos.<sup>30,38</sup>

Las urgencias hipertensivas requieren principalmente control rápido de la presión arterial con una medicación antihipertensiva parenteral mientras el paciente es generalmente admitido en la unidad de cuidados intensivos. Por lo general, debe reducirse de 20 a 25 % la presión arterial en un lapso que va de unos minutos a una hora, aproximadamente, y luego gradualmente a 160/100 o 160/110 mm Hg dentro de los siguientes dos a seis horas.

Una caída brusca de la presión arterial en pacientes con hipertensión preexistente puede inducir lesión isquémica severa en los órganos principales, como resultado de la adaptación crónica de los mecanismos de autorregulación.<sup>20</sup> A diferencia de otras emergencias hipertensivas, la dissección aórtica es una excepción, ante la que se requiere la reducción rápida e inmediata de la presión arterial en un lapso que va de cinco a 10 minutos.

El tratamiento incluye principalmente un betabloqueante parenteral. El esmolol es el fármaco de elección, pero el labetalol, el propanolol y el metoprolol también pueden utilizarse para reducir la frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto y disminuir así la tensión de esquileo en la pared aórtica.

Si la presión arterial se mantiene elevada después de la administración del betabloqueante, puede añadirse un vasodilatador como la nitroglicerina para lograr una presión arterial sistólica de 100 a 120 mm Hg (la presión arterial que se busca es una presión arterial sistólica < 120 mm Hg; asimismo, una presión arterial media < 80 mmHg es crucial para el paciente).

La presión arterial debe mantenerse tan baja en esta gama como pueda lograrse sin comprometer el gasto urinario.<sup>20,39</sup>

## Aumento de la actividad simpaticomimética

En relación con su epidemiología, los estados hiperadrenérgicos pueden ser provocados por el uso de drogas como cocaína, anfetaminas, fenciclidina, inhibidores de la monoaminooxidasa o por reciente suspensión de clonidina u otros agentes simpaticolíticos. El feocromociti-

toma o la severa disfunción autonómica (es decir, los síndromes de Guillain-Barré y Shy-Drager, o la lesión medular aguda) están asociados con las urgencias hipertensivas. Datos recientes mostraron que el número de personas dependientes a la cocaína que acuden a un departamento de emergencia está creciendo.<sup>5</sup>

En cuanto a su fisiología, los agentes simpaticomiméticos pueden causar hipertensión severa y afectación visceral. La cocaína y otras drogas simpaticomiméticas tienen diversas acciones fisiológicas en la circulación periférica, incluidas la estimulación del ritmo cardiaco y la vasoconstricción. Aunque la mayoría de las personas dependientes de la cocaína son normotensas, esta droga puede precipitar una emergencia hipertensiva debido a la estimulación del sistema nervioso central y sus efectos agonistas alfa-periféricos. La influencia de la cocaína en el ritmo cardiaco y en la presión arterial es dosis-dependiente y es mediada a través de la estimulación adrenérgica.<sup>5</sup>

Acerca de la presentación clínica y la evaluación del aumento de la actividad simpaticomimética, las condiciones mencionadas pueden causar dolor en el pecho o, debido a la creciente demanda de oxígeno, la disminución de oxígeno. Los síntomas incluyen la presencia de dolor en el pecho, taquicardia, pupilas dilatadas, estado mental alterado y convulsiones.

El diagnóstico diferencial del dolor de pecho en pacientes que han usado cocaína es similar a la población en general. Sin embargo, se incrementa la probabilidad de que el paciente tenga un evento serio.

En una serie consecutiva de emergencias en las que hubo 233 visitas a un servicio de urgencias debido al uso de cocaína por los pacientes, 56 % presentó quejas cardiovasculares y 40 % tuvo dolor en el pecho. La minoría de estos pacientes padeció un IM agudo (6 %) e incluso la mortalidad fue baja (< 1%). Otras complicaciones conocidas de la intoxicación de cocaína incluyen arritmias, miocarditis, neumotórax, hipertensión pulmonar, edema pulmonar agudo, dissección aórtica y broncoespasmo.<sup>40,41</sup>

La intoxicación por metanfetamina es parecida a la intoxicación por cocaína y puede causar complicaciones cardiacas similares. En un estudio de pacientes que se presentaron a urgencias con dolor en el pecho después de utilizar metanfetamina, el 25 % sufrió síndrome coronario agudo y 8 % tuvo otras complicaciones cardiacas, como taquiarritmias.<sup>42</sup>

Se han sugerido las pruebas de esfuerzo y proyección de imagen del miocardio para facilitar el egreso seguro y rápido de los pacientes con dolor torácico asociado a cocaína.

La toxicidad puede ser superpuesta a hipertensión preexistente en los pacientes que se han vuelto dependientes de la presión arterial elevada para mantener la perfusión cerebral. La hipertensión

secundaria a la cocaína responde principalmente a las benzodiazepinas intravenosas porque estas minimizan los efectos estimulantes de la cocaína en el sistema nervioso central.

Un vasodilatador, como la nitroglicerina o el nitroprusiato, puede titularse a efecto si se indicio terapia. La nitroglicerina es el fármaco de elección en pacientes con dolor torácico. El uso de nitroprusiato para controlar la hipertensión tiene la ventaja adicional de ayudar a la pérdida de calor por la vasodilatación periférica. Sin embargo, el seguimiento frecuente es necesario, ya que este fármaco puede producir una caída drástica y repentina de la presión arterial.<sup>43,44</sup>

Los betabloqueadores no selectivos, como el propranolol, generalmente deben evitarse debido al riesgo de un aumento brusco en la presión arterial, así como a una vasoconstricción coronaria ocasionada por el efecto exagerado de catecolaminas en receptores alfa desbloqueados.<sup>5</sup>

## Conclusiones

Los eventos cardiovasculares relacionados con emergencias hipertensivas son situaciones mortales que requieren una evaluación inmediata para evitar afectación visceral. Varios regímenes han demostrado ser eficaces, pero la elección del tratamiento depende de la presentación clínica del paciente. Un aspecto muy importante de la atención de estos pacientes es asegurar el seguimiento ambulatorio de alta calidad, ya que una gran proporción de ellos volverá al hospital con una emergencia recurrente. Un control adecuado de la presión arterial debe buscarse como una forma de evitar estas graves complicaciones de la hipertensión arterial.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

- Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V. Hypertension crisis. *Blood Press.* 2010;19:328-36.
- Papadopoulos DP, Papademetriou V. Resistant hypertension: diagnosis and management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006;11(2):113-8.
- Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin.* 2012;30:533-43.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144-7.
- Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation.* 2010;122:2558-69.
- Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One.* 2014;9:e93542. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973569/>
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52. Texto libre en <http://hyper.ahajournals.org/content/42/6/1206.long>
- Elliott WJ. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6:587-92.
- Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens.* 2001;14:1154-67.
- Katz JN, Gore JM, Amin A, Anderson FA, Dasta JF, Ferguson JJ, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J.* 2009;158(4):599-606. Disponible en [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(09\)00547-X/abstract](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(09)00547-X/abstract)
- Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Prognosis during five years of follow-up among patients admitted to the emergency department with acute chest pain in relation to a history of hypertension. *Blood Press.* 1998;7:81-8.
- Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, Abdo AN, Yugar-Toledo JC. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res : Off J Jpn Soc Hypertens.* 2011;34:367-71.
- Van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JCM, Levi M, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens.* 2011;29:922-7.
- Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, Pillai DP. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens.* 2012;30:2410-5.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management

of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 14;50(7):e1-e157. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707005116>

- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 10;57(19):e215-367. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.011. No abstract available. PMID: 21545940 Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711006115>
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:485-510.
- Keating GM. Clevidipine: a review of its use for managing blood pressure in perioperative and intensive care settings. *Drugs.* 2014;74:1947-60.
- Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:563-72.
- Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev.* 2010;18:102-7.
- Levy JH, Mancao MY, Gitter R, Kereiakes DJ, Grigore AM, Aronson S, et al. Clevidipine effectively and rapidly controls blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the results of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg.* 2007;105:918-25.
- Kim KH, Moon IS, Park JS, Koh YB, Ahn H. Nicardipine hydrochloride injectable phase IV open-label clinical trial: study on the anti-hypertensive effect and safety of nicardipine for acute aortic dissection. *J Int Med Res.* 2002;30:337-45.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press.* 2014;23:3-16.
- Messerli FH, Panjra GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1827-34.
- Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, Investigators PI-TT. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin In Evaluat ion and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation.* 2010;122:2142-51.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:e6-245.
- Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1975-96.
- Al Bannay R, Bohm M, Husain A. Heart rate differentiates urgency and emergency in hypertensive crisis. *Clin Res Cardiol: Off J German Cardiac Soc.* 2013;102:593-8.
- Alam M, Zhang L, Stampehl M, Lakkis N, Dokainish H. Usefulness of speckle tracking echocardiography in hypertensive crisis and the effect of medical treatment. *Am J Cardiol.* 2013;112:260-5.
- Vlcek M, Bur A, Woisetschlager C, Herkner H, Laggner AN, Hirschl MM. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2008;26:657-62.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:e1-90.
- Holzer-Richling N, Holzer M, Herkner H, Riedmüller E, Havel C, Kaff A, et al. Randomized placebo controlled trial of furosemide on subjective perception of dyspnoea in patients with pulmonary oedema because of hypertensive crisis. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:627-34.
- Peacock WF, Varon J, Baumann BM, Borczuk P, Cannon CM, Chandra A, et al. CLUE: a randomized comparative effectiveness trial of IV nicardipine versus labetalol use in the emergency department. *Crit Care.* 2011;15:R157.
- Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest.* 2000;117:1271-8.

35. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283:897-903.
36. Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, Isselbacher E, Myrmet T, Evangelista A, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation*. 2006;114:2226-31.
37. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. 2001;22:1642-81.
38. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Crit Care*. 2003;7:374-84.
39. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest*. 2002;122:311-28.
40. Hollander JE, Henry TD. Evaluation and management of the patient who has cocaine-associated chest pain. *Cardiol Clin*. 2006;24:103-14.
41. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med*. 1994;1:330-9.
42. Turnipseed SD, Richards JR, Kirk JD, Diercks DB, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med*. 2003;24:369-73.
43. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008;68:283-97.
44. Padilla Ramos A, Varon J. Current and newer agents for hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(7):450.

## Hipertensión arterial sistémica en el adulto mayor. Recomendaciones para la práctica clínica

### Systemic arterial hypertension in the elderly. Recommendations for clinical practice

Martín Rosas-Peralta,<sup>a</sup>  
Gabriela Borrayo-Sánchez,<sup>b</sup>  
Alejandra Madrid-Miller,<sup>c</sup>  
Erick Ramírez-Arias,<sup>d</sup>  
Gilberto Pérez-Rodríguez<sup>e</sup>

Hypertension is common in people aged 65 and older. In those aged 70 and older, hypertension is more poorly controlled than in those whose age is between 60 and 69 years. The number of trials available concerning the elderly population is limited; therefore, strong recommendations on blood pressure (BP) goals are limited. The American College of Cardiology has recently published a consensus report of management of hypertension in the elderly population. This review presents an overview of that consensus report and reviews specific studies that provide some novel findings regarding BP goals and the progression of nephropathy. In general, the evidence strongly supports a BP goal < 150/80 mm Hg for the elderly with scant data in those aged 80 and older. However, it was decided to set the goal < 140/90 mm Hg, unless the patient cannot tolerate it, and then try to achieve 140-145 mm Hg. Diuretics and calcium antagonists are the most efficient treatment; however, most patients will require two or more drugs to achieve such goals.

La hipertensión es común en personas mayores de 65 años de edad. En los mayores de 70 años, se lleva un peor control que entre los adultos de 60 a 69 años. El número de ensayos disponibles acerca de la población de edad avanzada es limitado; por lo tanto, las recomendaciones robustas de metas de presión arterial (PA) para este grupo etario son pocas. El Colegio Americano de Cardiología ha publicado recientemente un consenso de manejo de la hipertensión en la población anciana. Esta revisión presenta una visión general de ese informe de consenso y comentarios sobre estudios específicos que proporcionan algunos resultados nuevos con respecto a la meta de PA y la progresión de la nefropatía. En general, la revisión de la evidencia para el informe de consenso apoya una meta < 150/80 mm Hg para la tercera edad con escasos datos en los mayores de 80. Sin embargo, se decidió establecer una meta < 140/90 mm Hg, a menos que el paciente no pueda tolerarlo y luego trate de llegar a 140-145 mm Hg. Los diuréticos y los antagonistas del calcio son los agentes individuales más eficaces para el tratamiento; sin embargo, la mayoría de los pacientes requerirá dos o más fármacos para alcanzar sus metas.

**Key words**  
Elderly  
Hypertension

**Palabras clave**  
Adulto mayor  
Hipertensión

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud

<sup>b</sup>Dirección Médica

<sup>c</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica

<sup>d</sup>Jefatura de Urgencias

<sup>e</sup>Dirección General

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México  
Comunicación con: Martín Rosas-Peralta

**Recibido:** 15/10/2015

**Aceptado:** 23/11/2015

Algunas características clínicas comunes en el paciente adulto mayor con hipertensión arterial sistémica (HTAS) son que casi el 90 % tendrá un factor comórbido asociado, presentan una mayor predisposición a fibrilación auricular, la mayoría son sodiosensibles y predomina en ellos la presión sistólica elevada. Son, en general, más sensibles a los fármacos antihipertensivos. En este grupo etario, la disminución brusca de la presión arterial, aun cuando se registren cifras cercanas a 200 mm Hg, debe realizarse con cautela, ya que no es infrecuente que los adultos mayores cursen con aterosclerosis y de hecho una reducción a niveles normales puede evidenciar sitios de hipoperfusión por angiooclusión crónica. Por ello, es muy recomendable reducir la presión arterial de manera progresiva y hacer estudios de la función renal. Medir el espesor íntima-media carotídeo orientará más sobre el grado de afectación vascular. El diurético ha probado su eficacia y seguridad; sin embargo, hay que tener cautela con su uso como monoterapia, pues las dosis elevadas no se recomiendan. Los calcioantagonistas son efectivos y en combinación con diuréticos pueden hacer que las dosis que se van a emplear sean menores y que con ello se reduzcan los efectos colaterales. Los calcioantagonistas de última generación tienen un papel muy importante, sobre todo en el entorno del paciente añoso con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La combinación de este tipo de calcioantagonistas con estatinas siempre debe contemplarse. El uso de antiplaquetarios, una vez que se controle la presión y de no haber contraindicación o riesgo de sangrado, está plenamente justificado. Si hay trastorno en el metabolismo de carbohidratos u obesidad, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) debe siempre contemplarse como de primera línea. Se debe recordar que los trastornos de la conducción arteriovenosa son relativamente frecuentes, por lo que medicamentos que afecten el cronotropismo requieren vigilancia estrecha.

En el Estudio Sys Eur, se encontró que si la presión diastólica durante el tratamiento desciende por debajo de 70 o 60 mm Hg en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada, su pronóstico fue peor que en aquellos que lograron mantenerla por arriba de 70 mm Hg. No hay consenso en relación a cuál es el límite de presión diastólica mínima que se puede permitir durante el tratamiento del paciente adulto mayor con HTAS sistólica aislada. En sujetos mayores de 79 años, los estudios realizados señalan un efecto benéfico en cuanto a morbilidad, pero hasta el momento ninguno ha demostrado un incremento significativo en la supervivencia. El estudio SCOPE

señala que se deben tratar todos, ya que se reduce de forma significativa el riesgo de evento vascular cerebral (EVC), lo cual definitivamente afecta de manera notable la calidad y esperanza de vida. Nuestro grupo sugiere iniciar con dosis bajas de diurético y agregar dosis bajas de calcioantagonista o IECA. El uso de betabloqueadores debe reservarse a dosis bajas en el paciente isquémico.

Otro aspecto que frecuentemente es un determinante en nuestra toma de decisiones es que siempre hay que tener en cuenta que sí hay una asociación entre el deterioro cognitivo y las cifras de presión sistólica. La enfermedad multiinfarto cerebral es común. De hecho, muchos pacientes que iniciaron estudio por sospecha de Alzheimer terminaron con diagnóstico de enfermedad multiinfarto cerebral. El estudio de ecocardiograma, el perfil metabólico, la función renal preexistente, la radiografía del tórax y el electrocardiograma son obligados. A pesar del mayor conocimiento en cuanto a riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos, su diagnóstico y, sobre todo, su tratamiento con el desarrollo de nuevos fármacos y combinaciones que han permitido establecer recomendaciones terapéuticas concretas, persiste un escaso control de las cifras de presión arterial (PA), sobre todo en la población de mayor edad, en la que la prevalencia de hipertensión arterial en nuestro país alcanza el 65 % de los sujetos mayores de 60 años.

Disponemos de datos recientes que confirman que continuamos lejos de alcanzar los objetivos recomendados. Son varios los motivos que influyen en este control insuficiente. En el estudio PRESCAP se recogieron datos de casi 6000 pacientes hipertensos mayores de 65 años, atendidos en consultas de atención primaria. Únicamente el 33 % estaba bien controlado, lo que supone una cifra bastante superior a la de estudios previos, pero que descendía al 10 % al analizar a los hipertensos diabéticos. En cuanto a las características de los pacientes, las variables que más se asociaban con el mal control eran la presencia de diabetes, el consumo de alcohol y el tabaquismo, pero también se detectó un tratamiento farmacológico insuficiente (en más de la mitad se utilizaba monoterapia) y demasiada "tolerancia" por parte de los médicos, que solo modificaron el tratamiento en el 17 % de los pacientes que no alcanzaban el objetivo previsto ("discreta mejoría" respecto a los registros previos, cuyo estatus cambiaba solo en el 12 % de los casos). Pero el control de la hipertensión arterial no depende únicamente de la comorbilidad y del tratamiento farmacológico que se recibe; hay otros factores relacionados con la red social de los pacientes a los que tradicionalmente no se da tanta importancia y que parecen ejercer una verdadera influencia, tanto en el conocimiento como en el tratamiento y en el grado de control de la

HTA, sobre todo en los hipertensos de la tercera edad. En un estudio transversal de 3483 personas mayores de 60 años, representativas de la población española que vive en su domicilio (no en residencias ni otras instituciones), en las que la prevalencia de HTA fue de 68 %, solo dos terceras partes de ellos sabían que tenían cifras elevadas de PA y, de ellas, el 85 % recibía terapia farmacológica. Aunque el 63 % cumplía el tratamiento, solo el 30 % de los hipertensos tratados tenía la PA controlada. Se encontró asociación entre la HTA y algunas variables de integración social. La prevalencia de HTA era menor en los individuos casados o que vivían acompañados, comparados con los solteros o los que vivían solos. También se demostró que el conocimiento de presentar HTA y el cumplimiento terapéutico eran mayores en los pacientes hipertensos que se relacionaban más con familiares y amigos o vecinos.

Es fundamental desarrollar estrategias que incrementen el grado de cumplimiento terapéutico en estos pacientes de elevado riesgo cardiovascular. Recientemente se han publicado los resultados del estudio FAME (Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly), en el que se incluyó a 200 pacientes mayores de 65 años que tomaban al menos cuatro fármacos de forma crónica. En los primeros dos meses se obtuvieron datos sobre el cumplimiento basal y los valores de PA y de lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Posteriormente se inició una fase de intervención de seis meses de duración durante la cual se dispensaba a los pacientes la medicación preparada para cada día, mientras eran vigilados estrechamente por personal de farmacia y recibían una educación

dirigida a su mejor control. Al finalizar este periodo, el grado de cumplimiento con el tratamiento había aumentado del 61.2 al 96.9 % y se había conseguido una reducción significativa de las cifras de presión arterial sistémica (PAS) y de colesterol unido a cLDL. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados y divididos en dos grupos: "Cuidado usual", que incluía a los que volvían a su tratamiento y seguimiento previos y "Grupo de intervención", que continuaba con el programa vigilado por farmacéuticos. Al cabo de seis meses, los pacientes del primer grupo volvían a presentar una adhesión del 69.1 % (se mantenía en el 95.5 % en el grupo de intervención) y se encontraron diferencias entre ambos grupos en los valores de PAS, pero no en las de cLDL. Por tanto, no debemos olvidar que para conseguir los objetivos, a veces muy ambiciosos, necesarios para obtener un control óptimo del riesgo cardiovascular, sobre todo en los pacientes de mayor edad, no es suficiente con indicar medidas farmacológicas de demostrado beneficio, sino que debemos considerar otros factores como su integración social, el grado de cumplimiento terapéutico, etcétera. Es imprescindible desarrollar programas coordinados con otros profesionales sanitarios y de servicios sociales que nos permitan proporcionar la mejor atención médica a este grupo de la población.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

#### Referencias

1. Oliva RV, Bakris GL. Management of Hypertension in the Elderly Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(12):1343-51.
2. Banegas JR, Navarro-Vidal B, Ruilope LM, de la Cruz JJ, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Trends in Hypertension Control Among the Older Population of Spain From 2000 to 2001 to 2008 to 2010. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2015;8:67-76.
3. Franklin SS. Arterial Stiffness: Is It Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:462-9.
4. Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki M, Asayama K, Obara T, et al. Stroke risk in systolic and combined systolic and diastolic hypertension determined using ambulatory blood pressure. *The Ohasama Study.* 2007;20:1125-31.
5. Fagard Rh, Staessen Ja, Thijs L, Celis H, Bulpitt Cj,

- De Leeuw Pw, et al. On treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 24;167(17):1884-91.
6. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel Jp: INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med.* 2002;136:438-48.
7. Fagard Rh, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X: Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens.* 2002;20:1297-302.
8. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21: 875-86.



# Tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica

Silvia Palomo-Piñón,<sup>a,b</sup> Martín Rosas-Peralta,<sup>c</sup> José Ramón Paniagua-Sierra<sup>a,b</sup>

## Treatment of hypertension in chronic kidney disease

Systemic arterial hypertension (SAH) is a progressive cardiovascular syndrome caused by complex and interrelated causes. The early markers of this syndrome are often present even before the blood pressure (BP) elevation; therefore, SAH cannot only be classified by the BP elevation threshold, which sometimes is discreet. Its progression is strongly associated with structural and functional cardiovascular abnormalities, which lead to end-organ damage (heart, kidney, brain, blood vessels and other organs), and cause premature morbidity and death. In this sense, the BP is only a biomarker of this cardiovascular syndrome, which is why it is more useful to consider individual BP patterns of the ill patient rather than a single BP threshold. The study and treatment of hypertension in chronic kidney disease (CKD) has made some progresses, especially in patients requiring dialysis. The use of non-invasive technology to register the BP has reconfigured health care of patients in regards to the diagnosis, circadian pattern, clinical surveillance, pharmacological prescription, prognosis, and risk of cardiovascular events (as well as mortality). The opportunity in the diagnosis and treatment means a delay in the onset of complications and, also, of dialysis. The blockade of the renin-aldosterone system (RAAS), a regular monitoring of the dry weight of the population in dialysis, and non-pharmacological interventions to modify lifestyle are the maneuvers with greater impact on the morbidity and mortality of patients.

Key words	Palabras clave
Hypertension	Hipertensión
Chronic renal disease	Enfermedad renal crónica
Treatment	Tratamiento

Recibido: 15/10/2015

Aceptado: 23/11/2015

La enfermedad renal crónica (ERC) y la hipertensión arterial (HTA) tienen una estrecha relación bidireccional causa-efecto. La disminución de la función renal está asociada al incremento de la presión arterial (PA) y la elevación sostenida de esta es un factor determinante para acelerar la disminución de la filtración glomerular en todas las enfermedades renales. Se estima que más del 50 al 75 % de los pacientes con ERC de causa diabética y no diabética tiene una PA sistólica y diastólica > 140/90 mm Hg, respectivamente. El tratamiento farmacológico está encaminado a disminuir el riesgo cardiovascular y enlentecer la velocidad con la que la ERC progresa hacia etapas terminales. Esta interacción perjudicial de retroalimentación positiva entre la PA y la función renal ha sido comprobada por medio de estudios experimentales y en diversos ensayos clínicos en humanos.<sup>1</sup>

En la práctica clínica, el médico cuenta con información suficiente para identificar la importancia de esta relación causa-efecto entre la HTA y la ERC. Aunque aún hay varias preguntas sin contestar, se han emitido recomendaciones fundamentadas en los niveles de evidencia en cuando al escrutinio, el diagnóstico y el tratamiento de la HTA en el sujeto con ERC. El objetivo del presente manuscrito es realizar una revisión sistematizada sobre el estudio y el tratamiento de la HTA en la población con ERC, que a diferencia de la población sin ERC presenta factores de riesgo propios, dados por la nefropatía, los cuales se suman a los factores tradicionales para enfermedad cardiovascular y otorgan un riesgo cardiovascular más elevado.

## Evaluación clínica del enfermo

La definición de HTA es un componente de valor en la práctica clínica que describe la importancia de evaluar en forma sistematizada al paciente. En el año 2005, Giles *et al.* propusieron lo siguiente:

Es un síndrome cardiovascular progresivo ocasionado por etiologías complejas e interrelacionadas. Los marcadores

<sup>a</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

<sup>b</sup>Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación, Unidad de Educación, Investigación y Políticas en Salud

<sup>c</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Silvia Palomo-Piñón

Correo electrónico: silvia.palomo@imss.gob.mx

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome cardiovascular progresivo que es ocasionado por etiologías complejas e interrelacionadas. Los marcadores tempranos del síndrome frecuentemente están presentes antes de que se eleve la presión arterial (PA); por lo tanto, la HTA no puede ser solamente clasificada por el umbral de elevación de la PA. Su progresión está fuertemente asociada con anomalías estructurales y funcionales de la función cardíaca y vascular que dañan el corazón, el riñón, el cerebro, los vasos sanguíneos y otros órganos, y provocan morbilidad y muerte prematuras. Así, la PA es solamente un biomarcador de este síndrome cardiovascular, por lo que es de mayor utilidad considerar los patrones individuales de PA del enfermo en vez de un umbral de PA

tempranos del síndrome frecuentemente están presentes antes de que se eleve la PA; por lo tanto, la HTA no puede ser solamente clasificada por el umbral de elevación de la PA, el cual en ocasiones es discreto. Su progresión está fuertemente asociada con anomalías estructurales y funcionales de la función cardíaca y vascular que dañan al corazón, riñón, cerebro, vasos sanguíneos y otros órganos, y provoca morbilidad y muerte prematuras. En este sentido, la PA es solamente un biomarcador de este síndrome cardiovascular, por lo que es de mayor utilidad considerar los patrones individuales de PA del enfermo en vez de un umbral de PA único, que en muchas ocasiones tiene elevaciones no significativas.<sup>2,3</sup>

Bajo este concepto, los enfermos de nefropatía diabética o no diabética se consideran como población de alto riesgo para desarrollar y perpetuar la elevación de la PA en el curso de las cinco etapas en las que se clasifica la ERC. La definición resalta la importancia de revisar los patrones individuales de la PA, lo que en la práctica diaria suele ser una actividad poco realizada. Cabe hacer notar que realizar el diagnóstico de HTA es una actividad incluida en todas las etapas de la nefropatía; el procedimiento para hacerlo no difiere del que se utiliza en la población sin ERC y presenta los mismos problemas comunes, en su mayoría relacionados con la técnica con la que se registra la PA. Esto ocasiona que el escrutinio para el diagnóstico no sea acucioso y se cometan errores. Se enfatiza el hecho de que el personal que registra la PA sepa hacerlo y lo haga con un equipo certificado y recalibrado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

El desarrollo tecnológico ha permitido que el médico cuente con herramientas que le proporcionan información útil para el estudio y el tratamiento individualizado de los enfermos. En el caso del enfermo con ERC, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) ha adquirido importancia, debido a que es el método más exacto para confirmar el diagnóstico

único. El estudio y tratamiento de la HTA en la enfermedad renal crónica (ERC) ha tenido avances, sobre todo en la población en diálisis. El uso de tecnología no invasiva para registrar la PA ha permitido reformar la atención médica de los enfermos en cuanto al diagnóstico, patrón circadiano, vigilancia clínica, prescripción farmacológica, pronóstico y riesgo de eventos cardiovasculares. La oportunidad en el diagnóstico y tratamiento supone un retardo en la aparición de complicaciones y en el inicio de la diálisis. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la vigilancia periódica del peso seco en la población en diálisis y las intervenciones para modificar el estilo de vida son las maniobras con mayor impacto en la morbilidad de los enfermos.

## Resumen

de HTA y su uso ha reducido el tratamiento innecesario de personas quienes no tienen una verdadera HTA. Asimismo, se ha demostrado que el MAPA es superior a otros métodos de medición múltiple de la PA para predecir los eventos clínicos relacionados con la PA elevada. Aunque su uso ha ido en incremento en esta población, aún es limitado, ya que el equipo no está disponible en las unidades médicas de atención nefrológica. El procedimiento para obtener un registro domiciliario de la presión arterial (HBPM, del inglés *home blood pressure measurement*) en vez de un MAPA es también poco utilizado, particularmente en la población que no ha iniciado diálisis, ya que requiere capacitación para el enfermo; sin embargo, los registros domiciliarios han demostrado su utilidad, sobre todo en los pacientes en diálisis peritoneal (DP), en quienes la técnica del tratamiento demanda el aprendizaje y monitoreo de la cifra de PA. Por tanto, la herramienta habitual para registrar la PA en la mayoría de las unidades médicas de atención nefrológica sigue siendo el baumanómetro de mercurio y en ocasiones el electrónico, acompañada de un procedimiento sólido y estandarizado para registrar la PA, que no siempre se vigila ni se actualiza en todas las unidades médicas mencionadas.

Una vez realizado el diagnóstico de HTA en el sujeto con nefropatía, es indispensable conocer el impacto que esta tiene sobre la función renal, la proteinuria y los órganos vasculares. El médico requiere de estos estudios clínicos tan pronto como se haga el diagnóstico de HTA, ya que hay que buscar posibles causas secundarias y algunas de estas tienen tratamiento correctivo. Además, el médico debe decidir cuál es el tratamiento farmacológico apropiado para el enfermo. Los estudios básicos no difieren de los que se solicitan al sujeto sin ERC y son los siguientes: glucosa, electrolitos, creatinina (CrS), filtración glomerular (FG), colesterol total y colesterol de alta densidad (HDL) en suero. Se debe cuantificar la proteinuria y buscar la aparición de hematuria en el curso de la ERC. Son también fundamentales

la valoración del fondo de ojo, el electrocardiograma de 12 derivaciones y el ecocardiograma transtorácico para buscar si hay retinopatía y cardiopatía hipertensiva; finalmente, hay que pedir un ultrasonido renal bilateral con Doppler en los casos con sospecha de HTA de origen renovascular. Con estos resultados, el médico puede complementar el estudio del enfermo con el objetivo de descartar causas secundarias de HTA.

La elección del tratamiento no solo tiene el objetivo de disminuir la cifra de PA hasta los valores recomendados, sino también preservar la función renal inclusive si el enfermo se encuentra en diálisis (función renal residual) y disminuir la magnitud de la proteinuria. Identificar los factores de riesgo cardiovascular es también una actividad importante. Además de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, el sedentarismo, el sobrepeso o la obesidad y la alta ingesta en el consumo de sal, el enfermo con nefropatía presenta otras alteraciones que se suman a estos factores y que aumentan el riesgo: anemia, inflamación, alteraciones en el metabolismo calcio/fósforo, hiperhomocisteinemia, alteraciones en el estrés oxidativo y la propia albuminuria.

#### Importancia del registro adecuado de la presión arterial

Al igual que con muchas otras actividades en medicina, el profesional de la salud que realiza esta actividad requiere de una capacitación inicial y una revisión periódica de la técnica que utiliza. Como se mencionó en párrafos anteriores, el equipo que se utilice debe estar validado, en mantenimiento periódico y recalibración de acuerdo con las indicaciones del fabricante. En ningún momento se debe omitir alguno de los pasos del procedimiento para registrar correctamente la presión arterial (PA), como, por ejemplo, palpar el pulso braquial o radial antes de la medición para asegurarse de que es regular; mantener un ambiente relajado y una temperatura estándar; sentar a la persona con el brazo correctamente sostenido; asegurarse de que el brazalete cubra la totalidad del antebrazo; indicar al enfermo que se abstenga de ingerir fármacos y sustancias que modifican la PA (por ejemplo, antihistamínicos, hormonales, caféina y tabaco). Estas recomendaciones, ampliamente conocidas, se llegan a omitir en la práctica diaria y de ellas depende la cifra de PA que se registre.

Con el registro del consultorio, la sospecha de HTA habitualmente se hace cuando el médico encuentra por primera vez alguna de las siguientes situaciones clínicas:<sup>4</sup>

- Una diferencia entre los brazos > 20 mm Hg.
- Una cifra de PA  $\geq$  a 140/90 mm Hg.

Pero también existen otros procedimientos no invasivos para registrar la PA que han ayudado al médico a realizar un diagnóstico preciso: el MAPA y el HBPM. El procedimiento para realizarlos y los valores de PA que se consideran diagnósticos de HTA se encuentran descritos en las guías NICE.<sup>4</sup> Estas herramientas para registrar la PA tienen alguno o varios de los siguientes objetivos: establecer el diagnóstico, estimar el riesgo de eventos adversos, identificar el patrón del ritmo circadiano, mejorar la prescripción farmacológica y monitorizar la cifra de PA durante el tratamiento. Aunque las guías NICE del 2013 no discuten específicamente el tema de la PA en personas con ERC, el criterio para diagnosticar HTA con MAPA o HBPM se ha extrapolado de los datos en la población general y las equivalencias establecidas con el registro del consultorio han sido útiles para la vigilancia del enfermo.

En el caso de los pacientes en hemodiálisis (HD), el registro de la PA requiere de una consideración especial. Los cambios dinámicos en el volumen intravascular antes, durante y después de la HD dan lecturas de PA significativamente diferentes unas de otras. Hasta ahora hay una controversia para definir cuál cifra de PA es la que debe utilizarse para evaluar riesgos y establecer el pronóstico de los sujetos en HD. Agarwal *et al.* han demostrado que los registros obtenidos por MAPA y HBPM se correlacionan mejor con los marcadores de daño a órgano blanco y eventos clínicos adversos en esta población, pero no se correlacionan con la mortalidad. La toma frecuente de la PA durante la sesión de HD solo sirve para hacer un tratamiento con el menor riesgo posible para el enfermo; en la mayoría de los casos la presión sistólica y diastólica antes y después de la diálisis es aproximadamente 10 mm Hg mayor y menor, respectivamente, que la que se encuentra durante el procedimiento. En el caso del enfermo en DP el HBPM tiene una mayor significación pronóstica en la detección de hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares, comparado con la cifra que se registra en el consultorio. Debido a que el enfermo en DP conoce la importancia de registrar la PA antes, durante y después del tratamiento, la posibilidad de que cuente con un equipo propio y que haya recibido la capacitación para hacerlo por sí mismo es alta si se compara con la población sin diálisis. De hecho, es difícil otorgar un tratamiento efectivo para HTA si no se tienen registros domiciliarios de la PA con el método auscultatorio de esta población.<sup>5</sup>

Estas son razones que los nefrólogos tienen que considerar, puesto que deberían empezar a discurrir que el registro de la PA fuera de la unidad de diálisis es de mayor utilidad para evaluar riesgos y establecer pronósticos, sobre todo cuando se desea evaluar el tratamiento de la HTA en esta población.<sup>6,7</sup> Si bien se cuenta con las herramientas en el mercado y día a día

se acumula evidencia que sustenta de forma científica la utilidad del MAPA y del HBPM en la población con nefropatía, estos equipos no se encuentran disponibles en las unidades médicas de atención nefrológica.

Finalmente, el desarrollo de equipo no invasivo para estudiar la estructura y la función de los vasos sanguíneos ha abierto también la posibilidad de estimar con otros métodos el riesgo de eventos cardiovasculares con mayor precisión que lo que puede hacerse con el solo registro de la PA. La rigidez arterial determinada a través de la velocidad de la onda del pulso en la aorta y las mediciones de la reflexión del pulso han tenido un desarrollo interesante en la población con ERC con y sin diálisis. Cabe mencionar que los métodos de evaluación vascular descritos no se comentan, ya que no son el objetivo de la presente revisión.<sup>8,9</sup>

#### Epidemiología de la HTA en la ERC

Se ha reportado una prevalencia de HTA en la población con ERC sin diálisis hasta del 90 %, independientemente de la presencia o no de diabetes.<sup>10,11</sup> Al igual que la población general, más del 50 % de los enfermos no alcanzan las cifras recomendadas que indican un buen control. Entre los factores asociados con un menor control de la PA en estos enfermos, se encuentra una mayor excreción urinaria de proteínas, mayor deterioro de la filtración glomerular (FG) y mayor edad, lo que en la práctica diaria se traduce en la necesidad de fármacos a mayor dosis y de diferente clase; en el caso de la presencia o no de diabetes como un factor asociado al descontrol de la PA, solo en el estudio publicado por Fraser *et al.* sí se encontró una diferencia.<sup>12</sup> Esto es, los pacientes con un riesgo cardiovascular más elevado (mayor edad, diabetes o albuminuria) y aquellos con factores de progresión para la ER (diabetes y albuminuria) son la población en la que es más difícil obtener una cifra de PA recomendada.

En el caso de los pacientes en terapia sustitutiva de la función renal, ya sea con DP o HD las cifras elevadas de PA están directamente relacionadas con la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Debido al fenómeno de “epidemiología inversa”, en el que<sup>13,14</sup> las cifras más elevadas o más disminuidas de PA sistólica o diastólica en el enfermo que recibe diálisis van en relación directa con su deterioro general, se han emitido numerosas recomendaciones sobre la cifra de PA adecuada para esta población. La prevalencia reportada de HTA en diálisis ha sido hasta del 86 %, porcentaje del cual aproximadamente el 58 % de los pacientes se encuentran descontrolados; de estos, el 12 % han sido catalogados como hipertensos refractarios. No debe olvidarse que la HTA en cual-

quier modalidad sustitutiva de la función renal refleja un control inadecuado del volumen a pesar del tratamiento sustitutivo. Esto es, en el sujeto en diálisis la vigilancia del peso seco es obligatoria.

#### Alteraciones en el ritmo circadiano de la PA en nefrópatas crónicos

En cualquier individuo la PA no es constante, sino que está sujeta a cambios durante el día y la noche. Las variaciones diurnas agudas, dadas por el estrés y el ejercicio físico, están compensadas por múltiples mecanismos fisiológicos que le permiten al individuo mantenerse libre de repercusiones en la función. Se sabe que los individuos sanos tienen un descenso entre el 10 y 20 % de la cifra de PA del día durante las horas del sueño. Este descenso tampoco tiene repercusiones funcionales. Cuando el sujeto desarrolla HTA, este descenso nocturno puede o no conservarse. La falta de un adecuado descenso nocturno de la PA tiene un valor pronóstico, ya que los enfermos cuya PA no desciende adecuadamente o cuyas cifras de esta presión incrementa durante la noche tienen una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, infarto cerebral y de ERC, esta última manifestada habitualmente por microalbuminuria. Estas alteraciones se han descrito con mayor frecuencia en la población con diabetes, disautonomías, HTA secundaria, apnea del sueño y en el sujeto con trasplante renal. En términos generales, si el enfermo con HTA conserva el descenso de la PA durante la noche entre el 10 y 20 % en relación con el descenso diurno, se dice que el ritmo circadiano tiene un patrón descendido (*dipper*). Si el descenso es mayor al 20 %, se le cataloga como descendido extremo (*dipper* extremo). Cuando el descenso es menor al 10 % el patrón es un no descendido (*no dipper*), y cuando no existe ningún descenso se considera con elevación nocturna (*riser*).<sup>15,16</sup>

Aunque la relación que existe entre la PA ambulatoria, la PA nocturna, la variación circadiana y los resultados adversos (todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y eventos cerebrales) se encuentra bien establecida, no se conoce con certeza si la PA ambulatoria está asociada con la ERC y desenlaces renales, ya que la información disponible es contradictoria. Sin embargo, un número considerable de investigaciones han sugerido que la PA ambulatoria y particularmente la PA nocturna son factores predictores significativos e independientes de la función renal. Lurbe *et al.*<sup>17</sup> evaluaron la PA ambulatoria de 75 pacientes con diabetes tipo 1, sin HTA o microalbuminuria durante dos años. Los enfermos que desarrollaron microalbuminuria después del tiempo de seguimiento, se caracterizaron por presentar una PA

diastólica elevada durante el día y la noche, y una PA sistólica elevada únicamente durante la noche. En este trabajo, el riesgo de microalbuminuria fue un 70 % más bajo en los sujetos con patrón descendido (*dipper*), comparado con el de aquellos que tuvieron un patrón no descendido (*no dipper*) (proporción de la PA día/noche  $\leq 0.90$ ). Por otro lado, Syrseloudis<sup>18</sup> y Oliveras<sup>19</sup> confirmaron la relación entre la proteinuria y la PA nocturna en pacientes con HTA resistente. En relación con la FG, una CrS elevada y una FG disminuida están asociadas con una PA nocturna elevada (*riser*) y la ausencia de descenso nocturno (*no dipper*). Agarwal y Light<sup>20</sup> estudiaron la relación entre la FG, la proteinuria y la PA ambulatoria y encontraron que cualquier magnitud de proteinuria o disminución en la FG estuvo asociada con una disminución en la variación circadiana; únicamente los sujetos con una FG normal y sin proteinuria mostraron las variaciones circadianas normales en la PA sistólica. Estos resultados demostraron una fuerte relación entre la PA nocturna y la ERC. En otro estudio publicado por Argawal y Andersen<sup>21</sup> en una cohorte de 277 pacientes con ERC, el patrón no descendido no fue un predictor significativo de ERC después de ajustar la PA de 24 horas. En el mismo estudio, la PA nocturna sí se encontró como predictora de mortalidad total, pero no de ERC después de ajustarla a la PA diurna. Argawal en otro estudio,<sup>22</sup> y enfocado en las variaciones circadianas de la PA, encontró que el patrón no descendido estuvo marginalmente asociado con un incremento del riesgo para ERC después de los ajustes (RR [razón de riesgo] 1.95, IC 95 % 0.97-3.95,  $p = 0.063$ ). Aunque estos y otros estudios no demostraron que los cambios en la PA nocturna fueran factores predictores significativos para ERC, la tendencia es a considerar que se favorecen los efectos adversos renales en presencia de un incremento de la PA nocturna.<sup>23,24</sup>

Los estudios mencionados son solo algunos de los tantos que han reportado los posibles patrones de PA en los pacientes en terapia sustitutiva. La cifra de PA sistólica y diastólica mueve el patrón del enfermo de una categoría a otra, lo que dificulta el tratamiento de la HTA que no sea ocasionada por sobrecarga de volumen, sobre todo en el paciente en HD. Las guías KDOQI recomiendan tomar en cuenta únicamente dos patrones: los obtenidos antes de la diálisis y los domiciliarios que se obtengan en ausencia de hipotensión intradialítica. En ausencia de registros domiciliarios de la PA, los enfermos con HTA persistente (cifra  $\geq 160$  mm Hg) antes, durante y al final de las sesiones de HD tienen una alta sospecha de HTA sostenida y requieren de un estudio clínico acucioso que identifique los posibles factores que inician y perpetúan la HTA en quienes hay que evaluar el inicio de terapia farmacológica.<sup>5</sup>

### Cifras meta de PA en la población con ERC

Debido a que la HTA está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, tener en mente una cifra con la cual este riesgo disminuya es de gran interés. Es importante hacer notar que las recomendaciones publicadas por el JNC-8 están sustentadas únicamente por los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos aleatorios de largo plazo y con desenlaces fuertes. En estas recomendaciones, no hay suficiente evidencia para impulsar al médico a que obtenga una cifra de PA  $< 140/90$  mm Hg en los enfermos con nefropatía o diabetes.<sup>25</sup> Con la inclusión de otro tipo de estudios, como los metaanálisis, las revisiones sistematizadas y los ensayos clínicos controlados que exclusivamente exploren los efectos de la cifra de PA sobre la progresión de la ERC, trabajo publicado por el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes, se sustenta la recomendación de una cifra  $< 130/80$  mm Hg en sujetos con ERC moderada y albuminuria severa (tasa de albúmina/creatinina urinaria  $\geq 30$  mg/g) con y sin diabetes, ya que se han observado beneficios. Sin embargo, el nivel de esta recomendación es el de "opinión del experto",<sup>26</sup> que es el nivel más bajo. Por tanto, tomando en cuenta solo los ensayos clínicos controlados con desenlaces duros, una cifra de PA  $< 140/90$  mm Hg es la recomendada para la población con ERC. Se carece de suficientes datos para hacer recomendaciones exclusivas en la población en diálisis y las recomendaciones se extrapolan de los estudios generales.

Si se utiliza como método de registro la cifra de PA obtenida en el consultorio, una cifra  $< 140/90$  mm Hg define entonces un buen control. Esto equivale a una PA promedio de 130/80 mm Hg si se utiliza MAPA o HBPM, con una PA promedio durante el día  $< 135/85$  mm Hg y de 120/70 mm Hg durante la noche. Es importante recalcar que la literatura sugiere que el registro de 24 horas es necesario en la población con ERC, ya que es la única herramienta para descartar HTA enmascarada. Este tipo de HTA, definida como la PA que en el consultorio se encuentra con una cifra  $< 140/90$  mm Hg, pero que en registro de 24 horas con MAPA es  $> 130/80$  mm Hg, o con HBPM  $> 135/85$  mm Hg, tiene una prevalencia entre el 40 y el 70 % de la población con ERC; su importancia estriba en que se relaciona directamente con el deterioro en la tasa de la FG y la magnitud de la proteinuria.<sup>5,27</sup> Esto le otorga al enfermo un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares y de inicio más temprano de diálisis. En el estudio de Minutolo *et al.*,<sup>28</sup> con 489 pacientes consecutivos con ERC, el grupo con HTA enmascarada tuvo un riesgo tres veces mayor de presentar un evento cardiovascular fatal o no fatal y cuatro veces mayor riesgo de iniciar terapia sustitutiva de la función renal después de 5.2 años de seguimiento.

Ya sea en diálisis o no, el médico debe considerar que la cifra de PA es solo uno de los elementos del síndrome cardiovascular de la HTA, por lo que el objetivo fundamental del tratamiento es prevenir y, en su caso, atender el amplio espectro de complicaciones que representa.

### Factores relacionados con la HTA en la ERC

#### Sodio y agua

El exceso de sodio y agua son posiblemente los factores más significativos que dificultan el tratamiento de la HTA en los sujetos en etapas avanzadas de la ERC y en diálisis. El exceso de sodio y agua pueden ser el resultado de diversos factores relacionados con el paciente, tales como la falta de cumplimiento con el tratamiento restrictivo en la dieta, factores relacionados con el alto concentrado de sodio en las soluciones de diálisis, el uso recurrente de modelos de ultrafiltración basados en el sodio y la restricción impuesta de tres sesiones por semana en los centros de HD. El estudio publicado por la Frequent Hemodialysis Network, que es un ensayo clínico, y el Dry-Weight Reduction in Hypertensive Hemodialysis Patients (DRIP) han demostrado la importancia de mantener el peso seco del enfermo en evaluación constante y evitar con ello la elevación de la PA. Una reducción de un 18 % del peso seco disminuyó las cifras de PA sistólica en 10 mm Hg y de 6.6/3.3 mm Hg de PA sistólica y diastólica, respectivamente.<sup>29,30</sup>

Esta evaluación clínica, rutinaria en las unidades de diálisis, es la principal causa de la HTA en esta población. El concepto se refiere al peso en el cual el enfermo permanece normotenso sin el uso de fármacos antihipertensivos hasta la próxima sesión de diálisis,<sup>31</sup> o bien también se ha definido como aquel peso por debajo del cual el paciente presentará hipotensión una vez concluida la diálisis.<sup>32</sup> En la práctica clínica el gráfico de la PA es la herramienta más utilizada para monitorizar el peso. Habitualmente se realiza de forma mensual y los datos se obtienen de la toma de la PA antes y después de cada sesión de HD. El paciente en DP por lo general cuenta con un baumanómetro domiciliario y realiza tomas por sí mismo. La confiabilidad del registro es limitada en la mayoría de los casos, pero tiene su importancia clínica. El peso seco puede también evaluarse con marcadores bioquímicos, análisis de bioimpedancia, bioimpedancia con espectroscopía y medición del diámetro de la vena cava inferior en inspiración. Este último estudio se realiza con ultrasonido y de los cuatro métodos mencionados, es el más accesible para

la mayoría de los servicios de nefrología en el país. El monitoreo del volumen plasmático relativo (RVP, por sus siglas en inglés) durante la HD también se ha mencionado como una herramienta alternativa para inferir la sobrecarga de volumen. Durante la ultrafiltración, los pacientes sobrecargados muestran pendientes planas dadas por el llenado continuo del espacio intravascular a expensas del espacio intersticial y el mantenimiento del volumen plasmático, mientras que los sujetos sin sobrecarga de volumen muestran pendientes escarpadas por la ausencia del llenado intravascular del intersticial. Debido a que los resultados del estudio han sido cuestionados, no es clara la utilidad del RVP para determinar la sobrecarga de volumen en los sujetos en diálisis.<sup>5</sup>

La falta de cumplimiento con las indicaciones farmacológicas y no farmacológicas también contribuye para mantener cifras elevadas de PA. Se ha reportado que un sujeto en terapia sustitutiva puede llegar a ingerir más de 25 píldoras al día. La ingesta no continuada de fármacos, como los betabloqueadores y la clonidina, puede causar HTA de rebote. La apnea del sueño es común en los sujetos en HD y está asociada a HTA; su tratamiento con presión positiva de aire (cuya sigla en inglés es CPAP), puede disminuir la cifra de PA y puede también provocar efectos benéficos sobre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Otras causas secundarias de HTA, como el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, deben ser consideradas en los pacientes con PA descontrolada en las diferentes etapas de la ERC.

Otras condiciones asociadas a la ERC que pueden deteriorar la excreción de sal son la disminución de la masa renal funcional, la activación del sistema nervioso simpático, el desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la alteración del cloruro de sodio en la nefrona distal, la disfunción endotelial y algunas combinaciones de estas. La dieta alta en sodio no solo exacerba la HTA en pacientes con daño renal sino que también tiene el potencial de ocasionar un daño directo al riñón y disminuir su función.

#### Variabilidad de la presión arterial

La variabilidad de la presión arterial está considerada como un factor de riesgo para eventos adversos en los sujetos hipertensos. La población en diálisis es particularmente susceptible de tener variaciones hacia el alza debido a los cambios en la elasticidad vascular y a los cambios de volumen relacionados con la diálisis. Se ha reportado que tan solo un aumento en la desviación estándar dado por el incremento en la PA sistólica antes de la diálisis está asociado con un

18 % más de riesgo para presentar todas las causas de mortalidad cardiovascular. La mayor cantidad de ultrafiltración durante la diálisis estuvo asociada con una menor variabilidad de la PA.<sup>33</sup>

#### Hipertensión arterial durante la diálisis

Esta puede ocurrir con alguna frecuencia y muchas veces no se reconoce, ya que no está asociada con complicaciones inmediatas, como la hipotensión. Sin embargo, hay estudios que aun con seguimientos a plazos cortos (seis meses),<sup>34</sup> han documentado que un incremento igual o mayor a 10 mm Hg de la PA sistólica durante la sesión de HD está asociado con un riesgo doble para hospitalización o muerte. Por otro lado hay un hecho interesante en la patogénesis de la HTA durante la diálisis que está relacionado con los mecanismos involucrados con el fenómeno de hipotensión intradialítica: se sabe que la sobrecarga de volumen se favorece por una menor ultrafiltración durante la diálisis, y los individuos sobrecargados de volumen tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión intradialítica debido a la disfunción endotelial y a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Lo interesante es que estos mismos mecanismos han sido también reconocidos como una de las causas de la elevación de la PA durante la diálisis, razón por la cual mantener al enfermo sin sobrecarga hídrica es fundamental para prevenir estos fenómenos.

#### Recomendaciones para el tratamiento

##### Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los aspectos mencionados previamente son determinantes para escoger el tratamiento adecuado para el enfermo, el cual depende de la causa, sobre todo en el caso de la HTA secundaria y la sobrecarga de volumen de los sujetos en diálisis. En el caso de los sujetos sin diálisis, el tratamiento farmacológico no busca solamente alcanzar un valor recomendado de la PA, sino reducir la proteinuria, disminuir la velocidad de progresión de la ERC y aminorar el riesgo cardiovascular. Existe suficiente evidencia clínica y experimental, acumulada por más de tres décadas, que documenta los efectos deletéreos del incremento en la actividad del SRAA a nivel vascular y tisular, especialmente en el riñón. Un exceso de angiotensina II incrementa la presión intraglomerular fundamentalmente por la constricción de las arteriolas eferentes, lo que provoca hipertensión glomerular y el paso de proteínas a través de la membrana basal glomerular. La presencia de angiotensina II estimula simultáneamente la producción de aldosterona y desencadena

la activación de una cascada de citosinas profibróticas, cuya activación provoca esclerosis de las células glomerulares y fibrosis tubulointersticial. Dadas las premisas mencionadas, el bloqueo farmacológico del SRAA es hasta hoy la recomendación unánime de elección para el tratamiento de la HTA no solamente en el sujeto con ERC ya establecida, sino en el hipertenso en general, ya que numerosos estudios han corroborado que ese bloqueo disminuye la magnitud de la proteinuria y otorga nefroprotección aun por encima de los cambios hemodinámicos sistémicos que afectan a la PA. El bien establecido rol del SRAA para iniciar y mantener el daño renal, tanto en estudios clínicos como experimentales, ha generado en los investigadores la iniciativa para probar múltiples hipótesis relacionadas con una inhibición más profunda del sistema, el uso de múltiples agentes concomitantes o el uso de dosis más elevadas de un solo agente, con los objetivos de explorar beneficios adicionales. Los resultados de estudios clínicos como el COOPERATE,<sup>35</sup> ONTARGET,<sup>36</sup> AVOID,<sup>37</sup> ALTITUDE,<sup>38</sup> VA NEPHRON-D,<sup>39</sup> entre otros, han tenido como desenlace que al momento actual las recomendaciones para el uso de estos fármacos en el sujeto con ERC sean las siguientes: no utilizarlos en combinación con otros fármacos de la misma familia, ya que no se ha demostrado ningún beneficio; no utilizarlos en dosis elevadas, sino en las recomendadas; y pueden combinarse con drogas de diferente clase, preferentemente calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos. En todo momento, la prescripción de estos y todos los fármacos antihipertensivos debe ir acompañada de las recomendaciones que modifiquen el estilo de vida, cambios alimentarios (fundamentalmente la disminución en la ingesta de sodio y fósforo) y el tratamiento de las comorbilidades del enfermo, como la hiperglucemia, la hiperuricemia y las dislipidemias.<sup>40</sup> En el mercado existen tres tipos de fármacos que bloquean el SRAA: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE), los antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARB) y los inhibidores del receptor de pro-renina (IDR); no todos ellos están incluidos en el cuadro básico de medicamentos en las instituciones públicas de salud. El médico debe conocer los beneficios generales y específicos de las diferentes familias de fármacos y utilizar las combinaciones que le otorguen al enfermo los mayores beneficios.

##### Diuréticos

En términos generales, el tipo de diurético que se prescribe en las etapas tempranas de la ERC para tratar la HTA es el diurético tiazídico, sobre todo la clortalidona. Pero conforme avanza la ERC y se hace manifiesta la sobrecarga de volumen, se opta por utilizar los diuréticos de asa, cuyas dosis suelen ser más elevadas para conseguir la natriuresis. Esta dificultad

para alcanzar la natriuresis se exagera aún más si el enfermo presenta disminución en la concentración de albúmina sérica; con el tiempo, la eficacia de estos fármacos disminuye para alcanzar un óptimo control de la PA. Existen estudios clínicos en los que se ha propuesto la combinación de un diurético tiazídico con un diurético de asa en los casos de ERC avanzada (FG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>sc), en los que tradicionalmente se ha considerado que las tiazidas no tienen ningún efecto.<sup>41,42,43</sup> En estos estudios se obtuvo una reducción promedio de la PA, pero la combinación ha resultado ser más efectiva en los pacientes que tienen retención hídrica, lo cual ocurre en el curso de la ERC sin que a veces sea notorio para el clínico. Ante este hecho y con el objetivo de documentar tempranamente la sobrecarga de volumen, Verdalles *et al.*<sup>44</sup> han sugerido que la composición corporal de los enfermos sin diálisis puede evaluarse mediante la bioimpedancia por espectroscopía y servir como guía para la prescripción de los diuréticos en el tratamiento de la HTA. El estudio describe a 30 sujetos sin diálisis y con expansión del volumen extracelular y a 20 enfermos sin expansión, quienes recibían prescripción farmacológica antihipertensiva sin éxito. Después de seis meses de tratamiento con diuréticos, la PA sistólica disminuyó 21 mm Hg en los sujetos expandidos de volumen y 9 mm Hg en los no expandidos ( $p < 0.01$ ). De los 30 sujetos con expansión del volumen, nueve obtuvieron una cifra < 140/90 mm Hg al final del seguimiento. Esta novedosa propuesta para racionalizar la prescripción de los diuréticos en los sujetos con HTA en la ERC requiere de investigaciones con grandes cohortes de pacientes antes de considerarla para su uso generalizado.

##### Restricción de sal

Existen varias razones por las cuales la restricción de la ingesta de sal es una recomendación importante para el óptimo control de la PA en todas las poblaciones: los enfermos con nefropatía tienen una HTA sensible a la sal,<sup>45</sup> las reducciones modestas en la ingesta de sal mejoran el efecto antihipertensivo de fármacos como los inhibidores del SRAA,<sup>46</sup> y las reducciones importantes en la ingesta de sal mejoran el efecto antiproteínúrico de los diuréticos.<sup>47</sup> Sin embargo, en la práctica diaria es difícil contestar la siguiente pregunta: ¿En cuánto debe proponerse la restricción? No hay información cuantitativa publicada en población mexicana, por lo que un parámetro de referencia para los enfermos puede ser lo publicado en el *Reporte de ingesta de sal* del Instituto de Medicina de los Estados Unidos. Este grupo de expertos hizo un análisis de todos los estudios científicos que estuviesen relacionados con “desenlaces en salud” y “la

ingesta de sodio en la dieta”; se encontró una gran variabilidad en la calidad metodológica de los estudios, por lo que no pudo emitirse una conclusión. Este grupo de expertos únicamente pudo recomendar una ingesta de no más de 2.3 g por día. Aunque para muchos expertos la recomendación no es la ideal para la población con HTA y ERC, en quienes la sensibilidad a la sal es altamente prevalente, el parámetro sirve de referencia para educar a la población del país a que intente limitar el consumo de sal por debajo de ese valor.<sup>48</sup>

##### Antagonistas de mineralocorticoides

Estos antagonistas tienen un uso limitado en los pacientes con ERC avanzada, ya que sus principales efectos indeseables son la hiperkalemia y el incremento en la concentración sérica de CrS. Sin embargo, son eficientes para reducir la PA de individuos que reciben tres o más fármacos antihipertensivos, por lo que son la cuarta línea de agentes farmacológicos, sobre todo en el tratamiento de la HTA resistente. Se recomienda precaución en los sujetos cuya cifra de potasio sérico se encuentre por arriba de 4.6 mEq/L, ya que pueden tener incrementos en promedio de 0.4 mEq/L con el uso de estos fármacos. La espironolactona está contraindicada en la insuficiencia renal aguda y cuando la FG es menor de 10 mL/minuto/1.73m<sup>2</sup>sc. Por su parte, el eplerenone está contraindicado cuando la FG disminuye por debajo de 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>sc.<sup>23</sup> Esos son los dos únicos fármacos disponibles en México.

##### Cronoterapia

Debido al riesgo de HTA nocturna en la ERC, estudios recientes han examinado el efecto que tiene sobre el ritmo circadiano de la PA el administrar los fármacos antihipertensivos durante la noche en vez de hacerlo durante el día. El primer estudio reportado fue por Hermida *et al.*<sup>49</sup> y desde entonces se han publicado una gran cantidad de estudios que sustentan el beneficio de esta maniobra simple sobre el riesgo cardiovascular, el control de la PA y los efectos sobre la FG.<sup>23,50</sup> Es posible que las recomendaciones futuras incluyan una dosis nocturna de antihipertensivos en los sujetos con ERC.

##### Cambios en el estilo de vida encaminados a la pérdida de peso

Desde hace más de una década se sabe que aproximadamente el 13 % de los pacientes que inician diálisis son obesos (índice de masa corporal > 35 mg/m<sup>2</sup>) y un 60 % de los trasplantados tienen sobrepeso u obesidad.<sup>50</sup> La obesidad es un factor de riesgo indepen-

diente para HTA, ERC e insuficiencia renal. Los datos que se tienen sobre la pérdida de peso y su efecto sobre la PA y la función renal en los sujetos con ERC son limitados. MacLaughlin *et al.*<sup>51</sup> utilizaron inclusive un tratamiento farmacológico además de un programa de dieta, ejercicio y una alta motivación para que los sujetos de estudio perdieran peso durante 12 meses. Los resultados mostraron que la pérdida de peso promedio fue del 4 % y aproximadamente el 22 % de los pacientes perdió el 22 % del peso basal y lo mantuvieron durante 24 meses. Hubo reducciones significativas de la PA sistólica a los 24 meses únicamente en aquellos pacientes que se mantuvieron sin incremento del peso (-4 mm Hg [IC 95 % -3 a -11] y con -8 mm Hg [CI 95 % -2 a -14]). No se recomienda utilizar drogas para perder peso en la población con ERC aunque estén aprobadas por la FDA, sobre todo si la FG se encuentra por debajo de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>sc. Es importante motivar al enfermo a que pierda peso durante la consulta médica, sobre todo porque los estudios en individuos obesos con diabetes quienes aún no tienen evidencia de ERC reportan beneficios sobre las modificaciones intensas en el estilo de vida para prevenir la aparición clínica de la nefropatía.<sup>52</sup>

#### Referencias

- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(3):646-61.
- Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL Jr, et al. Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(9):505-12.
- Czarkowski M, Staszko M, Kostyra K, Shebani Z, Niemczyk S, Matuszkiewicz-et al. Determining the accuracy of blood pressure measurement by the Omron HEM-907 before and after hemodialysis. *Blood Press Monit.* 2009;14(5):232-8.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in Adults. NICE quality standard 28 [QS28]. Published date: March 2013. Last updated: September 2015. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/qs28>
- Shafi T, Waheed S, Zager PG. Management of hypertension in In-Center Hemodialysis Patients - An opinion-based Update. *Semin Dial.* 2014 March;27(2):146-53.
- Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1228-34.
- Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(5):900-6.

#### Conclusiones

El individuo con ERC tiene una alta prevalencia de HTA y con ello un riesgo mayor que el de la población general para presentar eventos cardiovasculares. El estudio y el tratamiento de la HTA en la ERC ha tenido avances, sobre todo en la población en diálisis. El uso de tecnología no invasiva para registrar la PA ha permitido reformar la atención médica de los enfermos en lo que se refiere al diagnóstico, patrón circadiano, vigilancia clínica, prescripción farmacológica, pronóstico y riesgo de eventos cardiovasculares, así como de mortalidad. La oportunidad en el diagnóstico y el tratamiento supone un retardo en la aparición de complicaciones y en el inicio de la diálisis. El bloqueo del SRAA, la vigilancia periódica del peso seco en la población en diálisis y las intervenciones no farmacológicas encaminadas a modificar el estilo de vida son las maniobras con mayor impacto en la morbimortalidad de los enfermos.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

- Townsend RR, Sica DA. Beyond conventional considerations: newer devices used in blood pressure measurement and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011 Jan;18(1):48-54.
- Rubin MF, Rosas SE, Chirinos JA, Townsend RR. Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: what's under the Hood? *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3):488-97.
- Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Baseline Characteristics and Associations with Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1302-11.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010;303(20):2043-50.
- Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, et al. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2013;14:88.
- Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension.* 2005;45:811-7.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(2):561-6.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of

- day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219-29.
- Lui M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(3):563-9.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Eng J Med.* 2002;347:797-805.
- Syrseoudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihos C, et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2011;34:120-5.
- Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de La Sierra A; Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension.* 2011;57:556-60.
- Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2400-6.
- Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1175-80.
- Agarwal R, Kariyanna SS, Light RP. Prognostic value of circadian blood pressure variation in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2009;30:547-53.
- Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 March;22(2):116-22.
- Mehta R, Drawz PE. Is nocturnal blood pressure reduction the secret to reducing the rate of progression of hypertensive chronic kidney disease? *Curr Hypertens Rep.* 2011 Oct;13(5):378-85.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC-8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of blood pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(5):337-414.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar E, Beilin L, Biló G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66.
- Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi B, et al. Assessment of achieved clinical and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5):744-52.
- Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, et al. Trial Group. In-Center Hemodialysis six times per week versus three times

- per week. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2287-300.
- Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009;53(3):500-7.
- Campese VM TA. Hypertension in dialysis patients. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Santos SF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:111-8.
- Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche KJ, Ephraim PL, Luly JR, St Peter WL, et al. The DeclIDE Network Patient Outcomes in ESRD Study. Predialysis systolic blood pressure variability and outcomes in incident hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2014; April 25(4):799-809.
- Inrig JK, Van Buren P, Kim C, Vongpatanasin W, Povsic TJ, Toto R. Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug;7(8):1300-9.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:117-24.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewins EJ, Hollenberg NK; AVOID study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-13.
- Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, O'Connor T, Brophy M, Emanuele N; VA NEPHRON-D investigators. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):361-8.
- Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Antihypertensive treatment and renal protection: the role of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013;20(4):273-82.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension.* 2004;43(1):4-9.
- Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(5):299-308.
- Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Sommadelpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(1):32-7.

44. Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, et al. Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 (Suppl 4):iv31-5.
45. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium intake restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-103.
46. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Jansen WM, Lambers Heerspink HJ, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d4366.
47. Vogt L, Wanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effect of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Anti-proteinuric Efficacy of Losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):999-1007.
48. Strom BL, Yaktine AL, Oria M, Eds.; Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations; Food and Nutrition Board; Board on Population Health and Public Health Practice; Institute of Medicine (US). *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence.* Washington DC: The National Academies Press; 2013.
49. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1270-6.
50. Garimella PS, Uhlig K. Current issues in the management and monitoring of hypertension in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 November;22(6):599-606.
51. MacLaughlin HL, Sarafidis PA, Greenwood SA, Campbell KL, Hall WL, Macdougall IC. Compliance with structured weight loss program is associated with reduced systolic blood pressure in obese patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2012;25(9):1024-9.
52. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-54.

# Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa

Martín Rosas-Peralta,<sup>a</sup>  
Gabriela Borrayo-Sánchez,<sup>b</sup>  
Alejandra Madrid-Miller,<sup>c</sup>  
Erick Ramírez-Arias,<sup>d</sup>  
Gilberto Pérez-Rodríguez<sup>e</sup>

## Hypertension during pregnancy: the challenge continues

Hypertensive disorders of pregnancy affect approximately from 5 to 10 % of all pregnant women, and are the main contributors of maternal and neonatal morbidity and mortality worldwide. This group of disorders includes chronic hypertension, as well as the conditions that arise *de novo* in pregnancy: gestational hypertension and preeclampsia. This last group is believed to be part of the same continuum, but with arbitrary division. Research on the etiology of hypertension in pregnancy largely have focused on preeclampsia, with a majority of studies that explore any factor associated with pregnancy, e.g., the answers derived from the placenta or immunological reactions to tissue from the pregnancy or maternal constitutional factors, such as cardiovascular health and endothelial dysfunction. The basic foundations for the pathophysiology and progression of hypertensive pregnancy disorders, particularly preeclampsia, are reviewed in this paper. Therapeutic options for the treatment of preeclampsia are also explored.

Los trastornos hipertensivos del embarazo afectan aproximadamente entre 5 y 10 % de todas las embarazadas y son los principales factores que contribuyen a la morbilidad materna y neonatal, y a la mortalidad en todo el mundo. Este grupo de trastornos incluye la hipertensión crónica, así como las condiciones que surgen *de novo* en el embarazo: hipertensión gestacional y preeclampsia. Se cree que este último grupo es parte de un mismo continuo pero con división arbitraria. La investigación sobre la etiología de la hipertensión en el embarazo en gran parte se ha centrado en la preeclampsia, con una mayoría de estudios que exploran cualquier factor asociado con el embarazo, como las respuestas derivadas de la placenta, o las reacciones inmunológicas al tejido del embarazo, o factores constitucionales maternos, como la salud cardiovascular y la disfunción endotelial. Se revisan en este trabajo los fundamentos básicos para la fisiopatología y la progresión de los trastornos hipertensivos en el embarazo, en especial de la preeclampsia. También se revisan las opciones terapéuticas para el tratamiento de este estado patológico.

### Keywords

Pregnancy  
Hypertension  
Preeclampsia  
Pregnancy-induced hypertension

### Palabras clave

Embarazo  
Hipertensión  
Preeclampsia  
Hipertensión gestacional

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud

<sup>b</sup>Dirección Médica

<sup>c</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica

<sup>d</sup>Jefatura de Urgencias

<sup>e</sup>Dirección General

Comunicación con: Gabriela Borrayo-Sánchez

Correo electrónico: gabriela.borrayo@imss.gob.mx

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México



Los trastornos hipertensivos son la complicación médica más común en el embarazo que afecta a aproximadamente entre el 5 y el 10 % de todas las mujeres gestantes. A pesar de los avances en medicina obstétrica, sigue siendo la segunda causa de mortalidad materna en todo el mundo,<sup>1</sup> así como una causa importante de morbilidad para la madre y el niño.<sup>2,3</sup> La hipertensión puede existir antes (como hipertensión crónica) o desarrollarse de *novo* en el embarazo, supeditada a dos trastornos bien definidos: la preeclampsia y la hipertensión gestacional. La preeclampsia a menudo puede desarrollarse superpuesta a la gestación o bien en personas con hipertensión crónica establecida. El análisis de varias bases de datos nacionales registra los resultados maternos y demuestra que la atención de baja calidad en los aspectos de reconocimiento y control de la presión arterial puede tener consecuencias devastadoras, tanto para la madre como para el niño.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta los cambios demográficos de las madres de todo el mundo (hacia una tendencia de las madres de edad avanzada con condiciones más crónicas de salud, como la obesidad y la diabetes), se espera que la incidencia de los trastornos hipertensivos siga aumentando. Los servicios de obstetricia tendrán que adaptarse para proporcionar un diagnóstico adecuado y la intervención oportuna, idealmente con manejo interdisciplinario por servicios médicos obstétricos, cardíacos y generales. Del mismo modo, hay oportunidades para nuevas investigaciones en esta área que definan mejor los mecanismos de patogénesis, así como las estrategias de tratamiento para mejorar los resultados maternos y fetales.

### Cambios cardiovasculares en el embarazo

El conocimiento de los cambios fisiológicos longitudinales en el embarazo es crucial para reconocer y manejar los trastornos hipertensivos que se desarrollan o empeoran a medida que avanza la gestación. Estudios de cohortes con embarazo temprano han demostrado que la adaptación hemodinámica materna se produce tan pronto como cinco a seis semanas después de la concepción (figura 1).<sup>5-7</sup> En embarazos sin complicaciones, la presión arterial media braquial (MAP, del inglés *mean arterial pressure*) disminuye significativamente desde mediados de la fase folicular a seis semanas de gestación, llegando a su punto más bajo, de entre 16 y 20 semanas de gestación.<sup>5</sup> A continuación, aumenta lentamente y se acerca a término en la etapa previa a la concepción.<sup>8,9</sup> Estos resultados reflejan los estudios hemodinámicos centrales: que la presión arterial aórtica y el índice de aumento disminuyen significativamente

desde el primer trimestre del embarazo y alcanzan un nadir a la mitad de este ciclo.<sup>10</sup>

Por el contrario, los valores de gasto cardíaco (GC) se incrementan de manera significativa a las seis semanas de gestación en comparación con la preconcepción, con una disminución simultánea de la resistencia vascular sistémica (RVS). El aumento de mesetas de GC en el segundo y tercer trimestre con los valores de preembarazo;<sup>5</sup> los componentes de la elevación son un aumento del 20 % en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, así como un aumento de la masa ventricular izquierda.<sup>11</sup> La hipertrofia cardíaca leve y excéntrica se produce durante el embarazo como consecuencia de la sobrecarga de volumen y los cambios hormonales. A diferencia de la hipertrofia patológica, que se observa en la hipertensión arterial, los cambios del embarazo se asocian a la dimensión de la cámara y al espesor de la pared, los cuales son reversibles, aunque la reversión puede tomar hasta un año después del parto.<sup>12</sup> Los datos de estudios en animales y humanos sugieren que el embarazo se asocia y comparte la hipertrofia cardíaca inducida por el ejercicio de características similares, como la remodelación estructural, la reversibilidad y las vías de señalización común. Por lo tanto, como en el ejercicio, el embarazo puede imitar los cambios fisiológicos observados durante la segunda mitad del mismo (por ejemplo, mayor GC y disminución de la resistencia periférica).<sup>13</sup>

Para el segundo trimestre, el útero grávido puede incidir en la vena cava inferior en posición supina, lo cual causa una disminución dependiente de la posición de la precarga. En esta posición la presión arterial se mantiene por vasoconstricción refleja,<sup>14</sup> lo que lleva al estrechamiento de la presión de pulso. Esto puede agregar estrés adicional sobre el sistema cardiovascular y el control de la presión arterial materna, causando síntomas de hipotensión supina.

El plasma y el volumen sanguíneo aumentan significativamente en un 40 % desde el estado de no embarazo y alcanzan niveles máximos aproximadamente a la semana 36 de gestación.<sup>5,8</sup> El aumento del volumen intravascular y los cambios neurohormonales conducen a una reducción en el tono del músculo liso vascular y a una vasodilatación generalizada en relación con el estado de preembarazo. Esto probablemente facilita la perfusión placentaria, con un sistema de baja presión que requiere de un alto flujo para mantener el flujo direccional para el feto.<sup>15</sup>

Además, el embarazo se caracteriza por un aumento de actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que se activa por una reducción en lugar de que lo haga a causa de la expansión del volumen plasmático. Esto va acompañado de la vasodilatación renal temprana y de hiperfiltración.<sup>16</sup> En

tanto, a la par de estos aumentos, la distensibilidad arterial y la capacitancia venosa parecen ser la base de esta respuesta fisiológica única, la cual ha llevado a la descripción del embarazo como un estado de “disminución del volumen plasmático efectivo”.<sup>17</sup> Curiosamente, la inversión de esta respuesta paradójica se ha caracterizado por devenir en preeclampsia.<sup>18</sup>

La medición de la presión arterial en el embarazo debe registrarse con la mujer descansado y en posición vertical durante 10 minutos o más, o en decúbito lateral izquierdo con un brazalete de tamaño adecuado al nivel del corazón utilizando las fases I y V de Korotkoff.<sup>19</sup> El uso de Korotkoff IV ha sido abandonado debido a que la fase V se detecta de manera más fiable y más cerca de la verdadera presión arterial diastólica. El manguito debe ser inflado a 20 o 30 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica palpada y luego bajar lentamente a razón de 2 mm Hg por latido. La presión arterial debe ser leída a los 2 mm Hg más cercanos.<sup>20</sup> Generalmente, se prefieren los dispositivos de mercurio, ya que muchos dispositivos oscilométricos no han sido validados en el embarazo. Los monitores de presión arterial ambulatoria se han validado en el embarazo y los rangos de referencia se han publicado;<sup>21</sup> sin embargo, se ha observado que las mediciones ambulatorias de 24 horas son más altas en comparación con las lecturas de la clínica.<sup>22</sup> Por lo tanto, puede ser necesaria una mayor discreción al decidir entre lecturas normales y anormales.

### El espectro clínico de la hipertensión en el embarazo

Por convención, el umbral para el diagnóstico de la hipertensión en el embarazo son los niveles de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg o diastólica  $\geq 90$  mm Hg, confirmados por dos lecturas en reposo de cuatro a seis horas de diferencia. El Programa de Educación sobre Hipertensión Nacional de los Estados Unidos (NHBPEP)<sup>23</sup> ha señalado que los pacientes con lecturas de la presión arterial (PA) por debajo del umbral para el diagnóstico, pero que tienen un aumento de 30 o de 15 mm Hg en la presión sistólica y diastólica, respectivamente, son los que tienen un riesgo más alto de desarrollar un trastorno hipertensivo del embarazo. El Instituto Nacional del Reino Unido a la Excelencia Clínica (NICE)<sup>24</sup> divide aún más la hipertensión asociada al embarazo en niveles de riesgo y lo hace de la siguiente manera:

- Hipertensión leve: PA diastólica 90-99 mm Hg, presión arterial sistólica 140-149 mm Hg.
- Hipertensión moderada: PA diastólica 100-109 mm Hg, presión arterial sistólica 150-159 mm Hg.

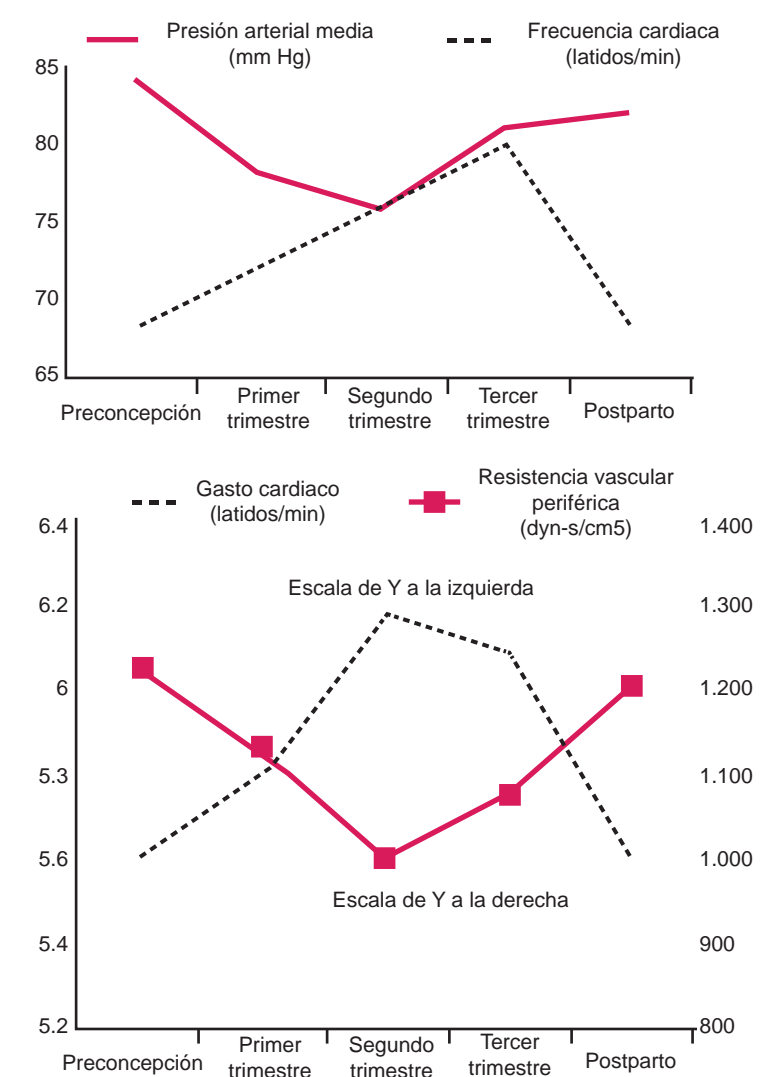


Figura 1 Cambios cardiovasculares desde antes de la concepción hasta después del parto: cambios en la presión arterial media, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Los datos son medias. Adaptado de Mahendru, *et al.*

- Hipertensión severa: PA diastólica 110 mm Hg o mayor, la presión arterial sistólica de 160 mm Hg o mayor.

Una crisis hipertensiva grave se toma generalmente con una lectura sistólica  $> 169$  mm Hg o una diastólica  $> 109$  mm Hg y se deben tener precauciones con una reducción inmediata de la presión arterial con el fin de limitar el daño orgánico.<sup>25</sup> Esto difiere de una situación de urgencia hipertensiva, ante la que debe lograrse la reducción de la presión arterial en unas pocas horas. Las lecturas en el embarazo son lábiles (especialmente en el contexto de preeclampsia que a menudo se caracteriza por cambios en los fluidos comportamentales) y extremadamente sensibles a la terapia antihipertensiva. Por lo tanto, las mediciones de presión arterial alta deberían reducirse rápidamente, pero poco a poco con el



monitoreo continuo de parámetros maternos y fetales; la reducción de exceso conduce a una disminución en la circulación placentaria y a sufrimiento fetal. La recomendación es que la presión arterial diastólica no debe reducirse en más de 30 mm Hg y tampoco la presión arterial media (PAM) debe ser reducida de forma inmediata en más de un 25 %.

Hay cuatro categorías de trastornos hipertensivos en el embarazo, como se describe a continuación y en la figura 2. Utilizando la terminología recomendada por el grupo de trabajo NHBPEP,<sup>23</sup> estas categorías se clasifican en:

- La preeclampsia.
- La hipertensión crónica de cualquier causa.
- La preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica.
- La hipertensión gestacional.

Cabe señalar que a pesar de las distinciones anteriores, se cree que la preeclampsia y la hipertensión gestacional pueden ser un continuo de la misma condición, pero con división arbitraria.

### La preeclampsia

La preeclampsia, preeclampsia toxemia (PET) y la hipertensión inducida por el embarazo proteinúrica (HIEP) son términos casi sinónimos que describen un síndrome caracterizado por hipertensión de nueva aparición con proteinuria significativa (300 mg o más de proteinuria en 24 horas o dos muestras de orina recogidas con más de cuatro horas de diferencia  $\geq 1$  + proteinuria en la prueba de tira reactiva) diagnos-

ticado en la segunda mitad del embarazo.<sup>26</sup> Las tasas de incidencia fluctúan entre 3 y 7 % de los informes, los cuales pueden estar sesgados por la población de estudio (número de primigestas, índice de masa corporal —IMC— y la edad). La causa de la preeclampsia no se conoce; sin embargo, se observa que se produce con mayor frecuencia en las mujeres nulíparas generalmente después de 20 semanas de gestación y con frecuencia al final del tercer trimestre. No parece haber una predisposición genética: el riesgo de preeclampsia se triplicó en las mujeres con un familiar de primer grado afectado.

Se cree que la preeclampsia se desarrolla a partir de la interacción de dos procesos de la enfermedad: 1) enfermedad materna (vasculatura anormal, enfermedad del sistema renal o metabólica) o predisposición cardiovascular y 2) causas fetales en forma de factores placentarios. Los mecanismos exactos de estas interacciones no son claros; sin embargo, se postula que la variación de la influencia de ambos factores puede producir dos fenotipos separados de preeclampsia: un fenotipo de inicio temprano, que se asocia con una pobre placentación y la restricción del crecimiento fetal, y un fenotipo de inicio tardío, que se cree que puede no estar relacionado con causas de la placenta.<sup>27,28</sup>

En general, la aparición temprana de la preeclampsia (generalmente definida después de 34 semanas) representa 20.5 % de todos los casos, incluyendo las manifestaciones más graves.<sup>29</sup> Esta forma está ligada a una mala adaptación inmune de la placenta y se caracteriza por la dominancia simpática temprana en el sistema cardiovascular, elevados marcadores de disfunción endotelial, la invasión trofoblástica inadecuada de las arterias espirales uterinas y la aparición temprana de complicaciones fetales y la natalidad baja en peso.<sup>30-32</sup>

En contraste, la preeclampsia de inicio tardío es la más común, puesto que abarca más de 80 % de todos los casos;<sup>29</sup> se observa comúnmente en el fondo de morbididades maternas preexistentes, como la hipertensión crónica, la enfermedad renal y la obesidad. Los fetos nacidos de un embarazo con preeclampsia de inicio tardío tienen un peso al nacer proporcionalmente mayor en comparación con los casos de preeclampsia de inicio precoz.<sup>33</sup>

### Hematoma hepático subscapular

El hematoma hepático subscapular (HSH, por sus siglas en inglés) se ha divulgado en menos del 2 % de los embarazos complicados por síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas). Se ha reportado la incidencia de HSH de 1 de cada 40 000 a 1 de cada 250 000. Esto conduce a un

aumento en la tasa de morbilidad materna y perinatal y a la mortalidad. Los síntomas del HSH pueden representar dolor epigástrico, distensión abdominal, náuseas y vómitos. Este hematoma puede resultar en ruptura hepática y por lo tanto puede causar problemas potencialmente mortales, como la coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal.

### Patogénesis de la preeclampsia: factores placentarios

Durante mucho tiempo se ha investigado si hay una placenta defectuosa en la preeclampsia. Este enfoque se ha hecho debido a que la resolución natural de la enfermedad sigue al nacimiento del producto y la placenta. En un embarazo normal, las arterias espirales maternas que suministran sangre a la placenta se remodelan: hay pérdida de tejido muscular liso dentro de las arterias terminales. Esto se hace para evitar la regulación neural humoral de los vasos en reacción a un aumento del flujo del volumen de sangre de un útero grávido. Se piensa que en la preeclampsia esta remodelación es incompleta y se observa el tejido muscular liso remanente, el cual en teoría proporcionará un control regulatorio del tono vascular.<sup>34</sup> Esto podría conducir a la vasoconstricción espontánea y a la perfusión intermitente de alta velocidad en el espacio de las intravellosidades, generando la lesión isquémica por perfusión anormal,<sup>35</sup> la liberación de varios factores placentarios, una respuesta inflamatoria materna y vasoconstricción generalizada.

Varias vías de señalización han sido implicadas en la remodelación vascular anormal de la placenta, tal como la vía de señalización de *Notch*, que sirve para modular la vasculogénesis a través de la diferenciación y la función de célula a célula. Al eliminar las condiciones *Notch2* en ratones, se redujo el tamaño de los conductos sanguíneos maternos en un 30-40 % y la perfusión placentaria en un 23 %.<sup>36</sup> En las pacientes con preeclampsia, la expresión del ligando de *Notch* *JAG1* estuvo ausente en los trofoblastos placentarios peri y endovasculares, lo que sugiere un defecto de señalización *Notch*.<sup>36</sup> Este hallazgo ha sido reflejado por otros estudios que detectaron una reducción significativa en la reactividad inmune de las proteínas Notch en placentas de embarazos con preeclampsia, en comparación con el de los embarazos no afectados.<sup>37,38</sup>

Otro hallazgo histológico característico (reportado entre el 20 y el 40 % de las placentas de preeclampsia) es la aterosclerosis aguda. Esta se caracteriza por agregados de fibrina, plaquetas y células espumosas llenas de lípidos subendoteliales que obstruyen parcial o totalmente las arterias espirales.<sup>39</sup> Con base en estudios en animales,<sup>40</sup> se ha postulado que la aterosclerosis aguda se desarrolla

después de la calibración no regulada del tono vascular arterial y el diámetro de espiral que conduce a la tensión de las células endoteliales de los vasos.<sup>39</sup> Estos puntos de lesiones se convierten en un objetivo para la deposición de lípidos dentro de las paredes arteriales. Curiosamente, en el examen post mórtem de las mujeres que han muerto a causa de la preeclampsia no se encontraron estas lesiones de aterosclerosis, lo que sugiere una resolución rápida, posiblemente después de la entrega y el derramamiento de la decidua.<sup>41</sup>

Cabe señalar que la aterosclerosis y el remodelado vascular incompleto no son específicos de la preeclampsia y también se encuentran en algunos casos aislados de restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión inducida por el embarazo, en la diabetes mellitus e incluso en el embarazo normal.<sup>39,42</sup>

También se ha planteado la hipótesis de que los fragmentos que se desprenden de la placenta desencadenan una respuesta inmune y producen un estado mayor de inflamación en comparación con la que se observa comúnmente en el embarazo normal. Se cree que esta respuesta inmune anormal se manifiesta en preeclampsia.<sup>26</sup> Las interacciones entre las células *T* reguladoras CD4 + y las células asesinas naturales uterinas están implicadas en el reconocimiento de los antígenos fetales y en facilitar el crecimiento de la placenta. La falta de esto conduce al aborto, mientras que el fracaso parcial se asocia con una peor placentación, perfusión disfuncional útero-placentaria y la activación inmune crónica procedente de la placenta. Las células *T* circulantes reguladoras CD4 + disminuyen, mientras que células *T* 17 auxiliares (que son reguladas incluso en varias enfermedades autoinmunes) se incrementan en las mujeres con preeclampsia.<sup>43,44</sup>

### Patogénesis de la preeclampsia: la disfunción endotelial

Se cree que en la preeclampsia el endotelio materno es un objetivo importante para los factores placentarios derivados que son liberados en respuesta a la isquemia placentaria o a los mecanismos inmunológicos.

El endotelio vascular se adapta a un aumento del volumen plasmático del embarazo a través de la liberación de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, pero en la preeclampsia las alteraciones endoteliales mantienen un estado de vasoconstricción generalizada. Las alteraciones en los niveles circulantes de muchos factores de la disfunción endotelial y la lesión han sido reportadas en las mujeres que desarrollan preeclampsia,<sup>45-47</sup> hasta varias semanas antes de la aparición de la enfermedad manifiesta. Dos de esos factores son la Fms tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y la endoglina soluble (sENG). El aumento de los niveles

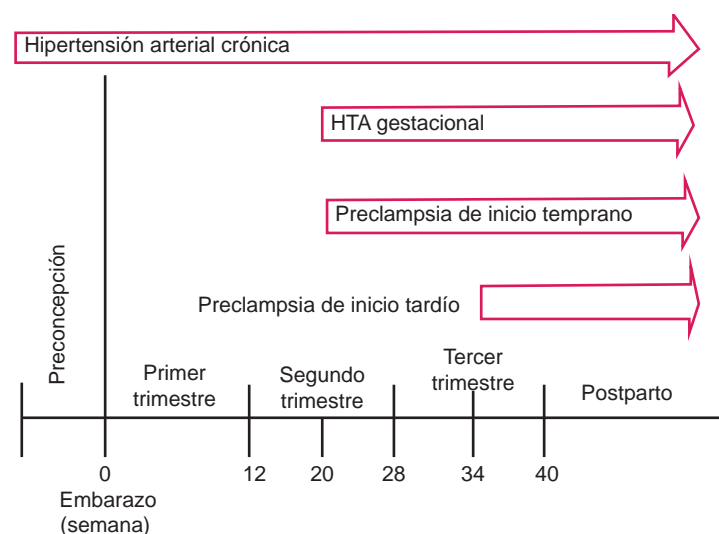


Figura 2 Espectro clínico de los trastornos hipertensivos en el embarazo

de sFlt-1 reduce la biodisponibilidad de VEGF libre y PlGF, factores que estimulan la angiogénesis y mantienen la integridad endotelial. Los niveles de sFlt-1 están fuertemente correlacionados con la gravedad de la preeclampsia.<sup>32,48,49</sup> Un estudio piloto en el que se eliminó la sFlt-1 de la circulación de las mujeres con preeclampsia a través de la aféresis se asoció con la reducción de la presión arterial y de la proteinuria y con el aumento de la duración de la gestación.<sup>50</sup>

Se cree que la sENG pone en peligro la unión del factor de crecimiento transformante 1 con los receptores endoteliales, lo cual disminuye la vasodilatación derivada del óxido nítrico endotelial.<sup>2</sup> La introducción simultánea de adenovirus que portan tanto sFlt-1 y sENG en ratas preñadas produce hipertensión grave, proteinuria y los niveles similares de enzimas hepáticas elevados a los de la manifestación de preeclampsia en los seres humanos.<sup>51</sup>

En el embarazo, la adaptación fisiológica se acompaña por un aumento en la producción de óxido nítrico (NO) y el aumento de la capacidad de respuesta de las células musculares lisas vasculares al NO.<sup>52,53</sup> El NO produce vasodilatación para contrarrestar la vasoconstricción causada por la activación del sistema nervioso simpático y del SRAA y es también un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y la activación tanto por mecanismos dependientes del monofosfato de guanosa cíclica (cGMP) y cGMP-independientes.<sup>54,55</sup> El equilibrio entre fuerzas prooxidantes y antioxidantes en las células endoteliales puede estar influenciado por el óxido nítrico y la reducción de la biodisponibilidad puede contribuir al desarrollo del estrés oxidativo, como se observa en la preeclampsia. Esto produce de manera endógena inhibidores competitivos de la óxido-nítrico-sintasa (NOS), que no se producen por escisión enzimática de la L-arginina. Valores incrementados de estos inhibidores se han encontrado en pacientes con alta resistencia a la circulación placentaria en riesgo de preeclampsia, con restricción del crecimiento intrauterino o ambos.<sup>56</sup>

### Patogénesis de la preeclampsia: adaptación cardiovascular materna

La placenta como órgano causal puede explicar convincentemente algunas manifestaciones de la preeclampsia, pero no es relacionable con los casos en que la hipertensión y la proteinuria se desarrollan tarde en el embarazo en asociación con productos normales o grandes. En algunos casos raros, la preeclampsia se ha informado después del parto, lo cual no encaja con una "teoría de la placenta". En tales escenarios, se cree que la predisposición a la disfunción cardiovascular

materna es la etiología de la preeclampsia, por medio de la interacción con la placenta y la disfunción endotelial.

En un estudio de más de 7000 mujeres se encontró que en el primer trimestre (entre 11 y 13 semanas) fueron significativamente mayores la presión arterial sistólica central, la velocidad de la onda de pulso y el índice de aumento de la aorta (AIX) en mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia, en comparación con los casos controles normales.<sup>57</sup> Varias semanas antes de la aparición de los síntomas clínicos, de inicio tardío para la preeclampsia, pueden ser caracterizados por un estado hiperdinámico muy bajo con la resistencia periférica y un alto gasto cardiaco, con grandes diámetros del ventrículo izquierdo y un mayor volumen de accidente cerebrovascular en comparación con la normalidad de embarazos.<sup>58,59</sup> Por el contrario, la enfermedad de inicio temprano se denota por un estado hipovolémico con bajo gasto cardiaco y la resistencia periférica elevada con diámetros ventriculares izquierdos más pequeños, lo que sugiere un estado insuficientemente de gasto con sobrecarga de presión.<sup>58,59</sup>

Los casos de restricción del crecimiento fetal asociado a preeclampsia tienen menor índice cardiaco y mayor resistencia periférica en comparación con embarazos no afectados.<sup>59</sup> Por otra parte, con las evaluaciones longitudinales en el primer trimestre (entre 5 y 8 semanas) se encontró que los embarazos con restricción del crecimiento tuvieron un aumento significativamente menor en el gasto cardiaco al principio del embarazo, en comparación con los casos controles.<sup>60</sup> Esto sugiere la adaptación defectuosa materna: una respuesta disminuida a las crecientes demandas fisiológicas del embarazo. El momento es significativo, ya que se produce semanas antes de que se desarrolle una circulación útero-placentaria funcional.

También es posible que el estado cardiovascular materno se refleje por la aparición de la forma de onda en el Doppler de la arteria uterina y el aumento de impedancia.<sup>61,62</sup> El elevado índice de pulsatilidad de la arteria uterina por Doppler tanto en el primer y segundo trimestre y las muescas de la forma de onda en el segundo trimestre tienen un valor predictivo positivo pobre para la preeclampsia en cualquier gestación, aunque estos son más sensibles para la enfermedad de aparición temprana.<sup>63-65</sup> El refinamiento de los modelos predictivos para integrar factores maternos como parámetros vasculares mejora la predicción en todas las gestaciones. Esto se explica, en parte, por la influencia de factores no placentarios en la adaptación cardiovascular materna y la aparición de la forma de onda.<sup>62</sup> Una resistencia de la arteria uterina alta a mediados de trimestre se ha observado para distinguir los diferentes fenotipos de preeclampsia: índice de

resistencia arterial > percentil 90 de inicio temprano, de inicio tardío y los controles fueron 63.6, 15.5 y 8.8 %, respectivamente. La aparición tardía de la preeclampsia, la menos frecuente fue el peso al nacer < percentil 10 ( $p < 0.05$ ).<sup>66</sup>

En general, la ocurrencia de preeclampsia tiene patrones hemodinámicos detectables, lo que puede reflejar una mala adaptación fisiológica al embarazo. Utilizando este modelo, dos condiciones claramente diferentes pueden ser identificadas:<sup>58</sup> 1) una alta resistencia periférica, un estado de bajo gasto cardiaco asociado principalmente con preeclampsia de aparición temprana (por lo general en relación con la restricción del crecimiento); 2) una resistencia periférica baja, con alto gasto cardiaco asociado principalmente con la preeclampsia de inicio tardío, en la que la restricción del crecimiento es menos común y la distribución del peso al nacer puede estar sesgada hacia los bebés más grandes.

También está la hipótesis de que en lugar de una mala adaptación, un subgrupo de las mujeres tenga un riesgo predeterminado para la enfermedad cardiovascular y la continuidad de este riesgo se manifiesta como la preeclampsia o hipertensión gestacional en respuesta a las crecientes demandas de embarazo. Esta idea es apoyada por estudios que muestran asociaciones significativas entre los factores de riesgo cardiovascular, la preeclampsia y el preembarazo, como, por ejemplo, los niveles altos de triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad, el colesterol y la hipertensión esencial.<sup>67</sup> Además, los estudios epidemiológicos de seguimiento demuestran que las mujeres que tenían preeclampsia tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular extrapolado de 10 y 30 años,<sup>68,69</sup> y este riesgo es aún mayor si la preeclampsia era grave o de aparición temprana.<sup>70</sup> Un gran estudio de cohorte retrospectivo ha demostrado que las mujeres que desarrollan preeclampsia en el embarazo tienen un incremento del doble riesgo de cardiopatía isquémica en los próximos 15 a 19 años.<sup>71</sup>

### Manifestación y complicaciones de la enfermedad

Las mujeres con preeclampsia son generalmente asintomáticas cuando la enfermedad se inicia. La ausencia de los signos "clásicos" de la hipertensión, la proteinuria y el edema no excluyen el diagnóstico; como en la práctica, la preeclampsia se diagnostica cuando hay una constelación de características reconocidas. Es la asociación de la hipertensión con estas características la que permite la distinción de preeclampsia de hipertensión crónica y gestacional.

Un aumento repentino en la presión arterial por encima de un umbral crítico (que comúnmente podría ser una presión arterial media > 150 mm Hg) puede causar daño arterial agudo, especialmente en el sistema nervioso central, que es particularmente sensible a la patología hipertensiva. La causa más común de muerte en la preeclampsia es la pérdida de la autorregulación cerebral, la cual conduce a una hemorragia cerebral. Una complicación grave y poco frecuente de la preeclampsia es la eclampsia, una forma de encefalopatía hipertensiva que se define como convulsiones tónico-clónicas (gran mal) que ocurren en asociación con las características de la preeclampsia. La eclampsia puede estar asociada con el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico con vasoespasmo cerebral o edema. La ceguera cortical (normalmente reversible) está bien descrita, aunque no es rara la asociación con preeclampsia/eclampsia. La hipertensión aguda durante el embarazo o después del parto puede afectar la autorregulación cerebral, lo cual deja daño permanente y puede dar paso a la muerte.

Otras complicaciones sistémicas incluyen el deterioro de la función renal en forma de reducción del aclaramiento de ácido úrico e hipofiltración glomerular. Un aumento de ácido úrico en plasma es una señal temprana de la preeclampsia, pero no siempre se demuestra, lo que refleja la heterogeneidad de la enfermedad.

La hipoalbuminemia provoca una presión osmótica coloide baja, lo que altera el transporte de fluidos a través de los capilares, por lo que el sistema vascular en la preeclampsia se convierte en una mala distribución de líquido en los espacios intersticiales, o "fugas", del compartimiento vascular, lo que lleva a la depleción intravascular y posiblemente a la vasoconstricción. El líquido extravascular conduce a complicaciones poco frecuentes, como la ascitis y el edema pulmonar. Cerca de 10 y 15 % de los casos de preeclampsia puede ocurrir sin edema ("preeclampsia seca") y se reconoce que se asocia con una mayor mortalidad perinatal.<sup>26</sup>

La disfunción hepática, como una característica de la preeclampsia, inicialmente puede incidir en la presencia de vómitos y dolor epigástrico y puede progresar a la ictericia e insuficiencia hepática. El sistema de coagulación que normalmente se activa en el embarazo (un estado de "hipercoagulabilidad") es exagerado en la preeclampsia. Hay una mayor activación de las plaquetas, del tamaño y decremento en su vida útil. Hay acentuación de hipercoagulabilidad del embarazo normal (por ejemplo, reducción de antitrombina III, proteína S y C), que puede en algunos casos descompensarse en CID. La CID es particularmente grave si hay afectación hepática concomitante. Si ambas están presentes con la hemólisis, la sigla

HELLP se ha utilizado para identificar la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas. El síndrome HELLP es una complicación peligrosa que se caracteriza por dolor epigástrico y tiene una tasa de mortalidad materna que oscila entre el 4 y el 15 %.<sup>72</sup>

Un diagnóstico de preeclampsia requiere ingreso hospitalario, dado el potencial que tiene el trastorno para empeorar rápidamente la salud de la paciente y el aumento del riesgo de desprendimiento de la placenta, especialmente cuando se desarrolla superpuesta a hipertensión crónica.<sup>73</sup> El nacimiento del producto sigue siendo “la cura” conocida. Al término, la inducción del trabajo de parto o cesárea tiene indicación.<sup>24</sup> Los intentos para prolongar la gestación para reducir el riesgo de morbilidad neonatal por una gestión óptima de la presión arterial deben llevarse a cabo si el embarazo tiene más de 34 semanas y hay una buena respuesta clínica al tratamiento. Se permite que continúe la gestación si la presión arterial es controlada lo suficiente, si no hay signos de complicaciones maternas que amenazan la vida (tales como CID, HELLP, eclampsia) y si la monitorización fetal es tranquilizadora.

Después del diagnóstico, las mujeres deben recibir un registro de la presión arterial normal y el seguimiento de la urea y la creatinina sérica, el ácido úrico, la hemoglobina, el recuento de plaquetas, la función hepática y la coagulación si hay trombocitopenia presente. Debe ser realizado el examen de flujo sanguíneo Doppler de la arteria uterina, buscando sobre todo para las formas de onda de alta resistencia en las arterias uterinas; dichas formas de onda predicen la restricción del crecimiento intrauterino asociado y el desprendimiento de la placenta.

Debe evitarse la reposición excesiva de líquidos, ya que esto puede agravar el edema intersticial. Una producción de orina tan baja como 10 mL por hora puede ser aceptable. A fin de evitar la enfermedad tromboembólica venosa (TED, por sus siglas en inglés), se llevará a cabo la tromboprofilaxis con medias compresivas y se debe administrar heparina de bajo peso molecular.

No hay cura farmacológica para la preeclampsia. La terapia se dirige hacia el abordaje de la hipertensión. La elección de agentes farmacológicos para el tratamiento de la preeclampsia y otros trastornos hipertensivos en el embarazo son similares y por lo tanto se elaboran en una sección separada y se resumen en los cuadros I y II.

Específicamente para la preeclampsia, el objetivo debe ser la reducción de la presión arterial usando lentamente la terapia oral a un objetivo de 140-150 / 80-100 mm Hg.<sup>24</sup> No hay evidencia de que un control más estricto (< 140/90 mm Hg) dé resultados mejores, y la reducción rápida de la presión arterial media en

25 % podría dar lugar a la hipoperfusión final materna (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o puede afectar la placenta, la perfusión y el crecimiento fetal.

### La hipertensión crónica en el embarazo

La hipertensión crónica se diagnostica, ya sea por la historia médica preexistente o por una lectura de presión arterial elevada (> 140/90 mm Hg) en la primera mitad del embarazo. Complica aproximadamente el 3 % de todos los embarazos, la mayoría de los cuales corresponde a hipertensión esencial. Ocasionalmente, la hipertensión secundaria puede ser diagnosticada de *novo* en el embarazo y es la causa más frecuente de la enfermedad renal intrínseca. Otras causas, como el feocromocitoma, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y la coartación aórtica, deben ser investigadas y excluidas.

La disminución fisiológica de la presión arterial en el embarazo temprano y el aumento de la presión arterial después de la gestación son exagerados en mujeres con hipertensión crónica. Por lo tanto, se pueden presentar con una normotensión en las visitas iniciales de embarazo y ser diagnosticadas erróneamente con hipertensión gestacional más tarde.

El mayor riesgo de hipertensión crónica en el embarazo es el desarrollo de la preeclampsia superpuesta, dado que el riesgo se quintuplica en comparación con una persona normotensa. Por su parte, la hipertensión crónica también se asocia con morbilidad adversa para la madre y el feto: el riesgo general de desarrollar eclampsia se incrementa 10 veces, y hay un aumento de tres veces en la muerte fetal y de 2.5 veces en cuanto a la posibilidad de tener un parto pretérmino.<sup>74</sup>

Los signos de preeclampsia superpuesta sobre la hipertensión crónica son los mismos que en la preeclampsia aislada, excepto que los niveles de presión arterial comienzan a elevarse desde una línea de base superior. En la diferenciación de ambas condiciones, generalmente con hipertensión crónica, no hay ningún cambio en la presión sanguínea desde la línea base, ningún aumento en los niveles de urato plasmático materno (valores por debajo de 0.30 mmol/L poco probables en preeclampsia) y no hay proteinuria significativa.

### Abordaje clínico

Antes de la concepción, hay un desconocimiento generalizado de que una mayoría de los fármacos antihipertensivos que se utilizan comúnmente son teratogénicos y por lo tanto se continúan usando. Sin

**Cuadro I** Agentes farmacológicos para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en el embarazo

Tratamiento farmacológico	Dosis, todos los días (oral)	Notas	Contraindicación
<b>Betabloqueantes de los receptores</b>			
Labetalol	100 mg-2.4 g, 2 o 3 dosis divididas al día	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas Puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar la respuesta fetal al estrés hipóxico Genera una disminución de la frecuencia cardíaca fetal Puede asociarse con hipoglucemia neonatal en dosis más altas	Asma Insuficiencia cardíaca congestiva Bradicardia materna severa
Atenolol	25-50 mg, una vez al día	Se lo relaciona con bajo peso al nacer cuando se empezó a administrar en el primer trimestre	
<b>Alfabloqueante</b>			
Metildopa	250 mg-3 g, 2 o 3 dosis divididas al día	Fármaco de elección según el grupo de trabajo NHBPEP Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas Perfil bien documentado de seguridad de hasta 7.5 años de los lactantes expuestos Se la asocia con hipotensión leve en los bebés en los primeros dos días de vida Puede causar anemia hemolítica autoinmune	Enfermedad del hígado Porfiria aguda Precaución en la depresión (metildopa)
Clonidina	150 mcg-1.5 mg, 3 dosis divididas al día	Los datos de seguridad son comparables a los de la metildopa, pero no hay datos de seguimiento a largo plazo	
<b>Bloqueadores de los canales de calcio</b>			
Nifedipina (liberación modificada)	20-80 mg, 2 tomas al día	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza y enrojecimiento Puede inhibir el trabajo Posibles acciones sinérgicas con el sulfato de magnesio	
Amlodipino	5-10 mg, una vez al día	No hay informes en el embarazo humano La lactancia materna no se recomienda, dado que se desconoce si hay excreción en la leche	Estenosis aórtica avanzada
Verapamilo	240-480 mg, 2-3 dosis divididas al día	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas	
<b>IECA / ARA II</b>			
Están contraindicados en el embarazo. Están relacionados con la pérdida fetal en animales. En el embarazo humano, están relacionados con abortos involuntarios, defectos cardíacos, fetopatía, anuria neonatal, hipoplasia craneal neonatal			

embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) deben evitarse, ya que están asociados con anomalías fetales, agenesia renal y particularmente con abortos en el primer trimestre.<sup>75,76,77</sup> Hacia la semana 12 de embarazo, la disminución de la presión arterial en el embarazo normal por lo general significa que el tratamiento antihipertensivo puede suspenderse temporalmente hasta que la presión arterial se eleve de nuevo, por lo general en el tercer trimestre.

Aunque no hay estudios controlados con placebo que estén disponibles, los datos históricos sugieren

que el tratamiento de la hipertensión crónica grave en el embarazo reduce los riesgos maternos y fetales. Sin embargo, no hay evidencia clara de que la reducción de la presión arterial reduzca el riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>78</sup> El nivel de umbral de consenso para el tratamiento se divide entre los tratamientos recomendados en un nivel superior a 160/100 o 140/90 mm Hg. Dadas las potenciales preocupaciones sobre la reducción excesiva de la PA, se debe realizar una cuidadosa consideración de los casos individualmente. En general, la terapia debe iniciarse si las lecturas se acercan a 160/100 mm Hg. El objetivo de presión arterial es menos claro, pero una guía razonable sería

**Cuadro II** Agentes farmacológicos para el control de la hipertensión aguda severa/crisis hipertensiva

Drogas	Dosis	Notas
Hidralazina	Bolo: 5 mg seguidos de 5-10 mg cada 20-30 minutos o infusión de 0.5 a 10 mg por hora	Fármaco de elección del grupo de trabajo NHBPEP. Algunos asociación con sufrimiento fetal conduce a partos quirúrgicos
Labetalol	50 mg por vía intravenosa durante al menos 1 minuto, repetidos después de 5 minutos a una dosis máxima de 200 mg	Menor incidencia de efectos secundarios maternos, como los episodios de hipotensión aguda y la bradicardia materna
Nifedipino (acción corta)	10-30 mg dosis oral, repetir en 45 minutos si es necesario	Bradicardia fetal asociada con hipotensión aguda grave. Preparaciones de acción prolongada preferidas. Las preparaciones de acción corta no son aprobadas por la FDA de los Estados Unidos o el BNF del Reino Unido para el manejo de la hipertensión
Nitroprusiato	Infusión constante de 0.5-1.5 mcg/ kg/min	Solo considerado para la hipertensión grave que es una amenaza para la vida. La toxicidad del cianuro es posible si se usa durante más de 4 horas. Además hay riesgo de síncope cardioneurogénica

aspirar a una presión arterial de 130/150 / 80/100 mm Hg. La elección de las drogas está dictaminada por consideraciones fetales. La metildopa puede preferirse, ya que sus efectos fetales están más claramente definidos; posteriormente, se usarán otras terapias antihipertensivas.

A diferencia de la preeclampsia, las mujeres no tienen que ser hospitalizadas en una unidad de obstetricia para el diagnóstico, ya que no hay pruebas concluyentes de que la preeclampsia predispone al desprendimiento de la placenta.<sup>79</sup> La admisión y la terapia intravenosa para la hipertensión severa no controlada (sin preeclampsia superpuesta) es rara y la presión arterial puede ser razonablemente controlada con fármacos orales.

### Hipertensión inducida por el embarazo

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es la hipertensión "sin proteinuria" significativa que se desarrolla después de 20 semanas de gestación del embarazo. A veces se observa en el contexto de la solución hipertensión crónica en el primero y segundo trimestres debido a los cambios fisiológicos normales en el embarazo, seguida por un desenmascaramiento en el tercer trimestre, lo que lleva a un diagnóstico presuntivo de preeclampsia. En general, se espera que la presión arterial de las mujeres con preeclampsia se normalice después del parto o en el puerperio.

Hay mucho sobre la etiología de la HIE que sigue siendo desconocido. Es posible que esta hipertensión esté dentro del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo y, por lo tanto, que se trate de una conti-

nuación de la preeclampsia, o de una entidad separada con su propia patología, o también que estemos ante una forma exagerada de adaptación a los cambios cardiovasculares en el embarazo para mantener la perfusión placentaria conforme la gestación avanza.

La mayoría de las mujeres con preeclampsia tienen buenos resultados maternos y fetales. Sin embargo, la HIE puede convertirse en preeclampsia (se diagnóstica cuando se presenta proteinuria significativa) en el 15-20 % de los embarazos.<sup>80</sup> Hay sugerencias en la literatura de que cuando la HIE se diagnostica antes de 35 semanas es más predictiva para diagnosticar posteriormente el desarrollo de la preeclampsia a medida que el embarazo progresa.<sup>81</sup> La identificación de este subgrupo es significativa, ya que estos embarazos tienen un mayor riesgo de muerte fetal, parto prematuro y bajo peso al nacer en comparación con la misma HIE o con embarazos no afectados.<sup>82</sup>

La HIE severa (definida como la hipertensión > 160/110 mm Hg en dos mediciones separadas) se asocia con un aumento de los resultados perinatales adversos (productos pequeños para la edad gestacional al nacer y la prematuridad) en comparación con la preeclampsia con lecturas de presión arterial más bajas.<sup>83</sup> Esto se sustenta en un estudio anterior, en el que la presión arterial diastólica alta está asociada con una alta mortalidad perinatal.<sup>84</sup>

### Abordaje terapéutico

Las guías NICE recomiendan el umbral de tratamiento para la HIE como > 150/100 mm Hg (hipertensión moderada); esto es similar al umbral para la preeclampsia.<sup>24</sup> Sin embargo, el abordaje de la HIE bien

controlada se lleva a cabo con frecuencia de forma ambulatoria, en comparación con este último.

### Tratamiento farmacológico de los trastornos hipertensivos en el embarazo

Al elegir un fármaco antihipertensivo para su uso en el embarazo, la principal consideración, además de la eficacia y los efectos adversos en la madre, es el riesgo de teratogenicidad. Esta es contemplada en las mujeres con hipertensión crónica como la mayor ventana de riesgo hasta las 13 semanas de gestación, cuando la organogénesis está ocurriendo. Por esta razón, los agentes que fueron ampliamente utilizados en pacientes con una mayor edad antes de que hubiera preocupaciones de teratogenicidad fueron planteados y tienden a ser los agentes de apoyo principal con los registros de aquellos que han sido probados como "de seguridad". Asimismo, los agentes más antihipertensivos están sin licencia para su uso en el embarazo, dado que no se han realizado estudios de seguridad y eficacia. No obstante, los fármacos administrados en las últimas etapas del embarazo todavía pueden afectar el crecimiento fetal y el bienestar, mientras que los fármacos administrados cerca del momento del parto pueden tener efectos prolongados en el recién nacido. Las consideraciones de iniciar o continuar el uso de un agente farmacológico en el embarazo, por lo tanto, deben tomar en cuenta un agente que pueda ser utilizado para prolongar el embarazo de forma segura tanto tiempo como sea posible, con la exposición fetal mínima en el útero y con transferencia vertical mínima durante la lactancia.

Varias directrices nacionales e internacionales se han publicado para guiar la elección de agentes antihipertensivos durante el embarazo.<sup>85</sup>

### El tratamiento oral para los trastornos hipertensivos en el embarazo

Para los niveles menos graves de la hipertensión, la alfametildopa, los antagonistas del calcio y los bloqueadores beta se utilizan universalmente y de manera rutinaria como drogas de primera y de segunda línea.<sup>85</sup>

Existe una extensa base de datos sobre el uso de la metildopa, un falso transmisor y alfa-2-agonista, y no parece haber ningún riesgo fetal o neonatal con el tratamiento. El peso al nacer, las complicaciones neonatales y el desarrollo durante el primer año fueron similares tanto en los niños expuestos a la metildopa como en aquellos del grupo placebo.<sup>86</sup> Lo mismo sucedió con la inteligencia y el desarrollo neurocognitivo a los 7.5 años de edad en niños cuyas madres fue-

ron tratadas con metildopa.<sup>87</sup> El control de la presión arterial es gradual en un lapso de seis a ocho horas debido al mecanismo de acción indirecta. En comparación con la metildopa, el labetalol fue más rápido y más eficiente en el control de la presión arterial en la HIE, con una tendencia hacia una menor tasa de intervención (cesárea o inducción del trabajo de parto), la reducción en la aparición de proteinuria, además de que fue mejor tolerado.<sup>88</sup> Los efectos adversos del alfa-2-agonista central incluyen una disminución de la agudeza mental y alteraciones del sueño, lo que lleva a una sensación de fatiga o depresión en algunos pacientes. Esto es particularmente pertinente en los pacientes en riesgo de depresión postparto. La clonidina, un agonista alfa-2-selectivo, actúa de manera similar y es comparable con la metildopa en cuanto a seguridad y eficacia, pero se reportan más alteraciones del sueño en los recién nacidos que fueron expuestos en el útero.<sup>89</sup>

El ya mencionado labetalol es un fármaco común de primera o segunda línea que tiene acciones bloqueantes beta-1, beta-2, propiedades de los receptores adrenérgicos alfa-1-bloqueo y una acción directa sobre la vasodilatación. Las concentraciones máximas en la sangre se producen en una hora en pacientes embarazadas, y el rango de vida media en plasma en el tercer trimestre es de 1.7-5.8 horas. Cuando se administra en las primeras etapas de la HIE, el labetalol puede enlentecer la progresión de la preeclampsia. El uso de atenolol es controvertido, ya que algunos de los primeros estudios mostraron una asociación significativa con menor peso al nacer y una proporción considerablemente mayor de los productos para la edad gestacional.<sup>90-92</sup> Un metaanálisis de 13 estudios caso-control o de cohorte de base poblacional sobre el uso de betabloqueantes en el primer trimestre del embarazo no mostró aumento de las probabilidades de todas o las principales anomalías congénitas (razón de momios [RM] = 1.00, intervalo de confianza [IC] de 95 % 0.91-1.10; cinco estudios). Sin embargo, en los análisis que examinan las malformaciones de órganos específicos, hubo un aumento de las probabilidades de defectos cardiovasculares (RM = 2.01, IC 95 % 1.18-3.42; cuatro estudios), labio leporino/paladar hendido (RM = 3.11, IC 95 % 1.79-5.43; dos estudios) y los defectos del tubo neural (RM = 3.56, IC 95 % 1.19-10.67).<sup>93</sup> La causalidad es difícil de establecer, dado el pequeño número de estudios heterogéneos.

Los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) han demostrado en ratas preñadas un aumento de la prevalencia de defectos digitales y de las extremidades; sin embargo, una gran revisión de casos y controles en humanos no ha demostrado una asociación con una mayor prevalencia de anomalías congénitas en los hijos expuestos a los BCC en el útero.<sup>94-96</sup> La

nifedipina de acción corta (liberación inmediata) y formulaciones de acción prolongada se usa comúnmente para el tratamiento de crisis de hipertensión severa, así como para el control a largo plazo de la hipertensión no severa en el embarazo, aunque se ha informado que la nifedipina de acción corta se asocia con episodios de hipotensión materna y sufrimiento fetal.<sup>97,98</sup> Efectos secundarios maternos de BCC incluyen taquicardia, palpitaciones, edema periférico, dolor de cabeza y enrojecimiento facial.<sup>99</sup> Una preocupación con el uso de los BCC en la preeclampsia se refiere al uso concomitante del sulfato de magnesio para prevenir las convulsiones. Se observaron efectos aditivos entre la nifedipina y el sulfato de magnesio en unos pocos casos, lo cual dio lugar a bloqueo neuromuscular, depresión miocárdica o colapso circulatorio.<sup>100,101</sup> Sin embargo, una evaluación reciente ha sugerido que pueden utilizarse juntos sin mayor riesgo en la madre.<sup>102</sup>

Contrario a las clases de fármacos anteriores, los IECA y los ARA II son los dos fármacos de clase D de acuerdo con las clasificaciones de la Food Drug Administration de los Estados Unidos (FDA), aunque estos generalmente son tratados como contraindicaciones absolutas durante todo el embarazo a causa de la toxicidad fetal relacionada. El uso de estos agentes ha sido reportado en asociación con aborto involuntario, muerte intrauterina y malformaciones congénitas, así como en la insuficiencia renal del feto en particular.<sup>103-105</sup> Se cree que la causa de los defectos asociados está relacionada con la hipotensión fetal que se desarrolla, así como con la reducción del flujo sanguíneo renal en el feto y la interrupción del desarrollo prenatal del sistema fetal uropoietico como resultado de la supresión en el sistema renina-angiotensina fetal.<sup>105,106</sup> El riesgo de uso en el primer trimestre es poco claro y se cree que es similar al de otros agentes antihipertensivos,<sup>75</sup> aunque se ha informado de un riesgo relativo de 2.71 para malformación congénita cuando los fetos fueron expuestos en el primer trimestre.<sup>104</sup> Como tal, es mejor evitarlos y a las mujeres que asisten a la consulta prenatal se les debe administrar un agente alterno.

En las pacientes con hipertensión crónica, los diuréticos que se administraron antes del embarazo se pueden continuar a lo largo de este proceso, con un intento de disminuir la dosis; asimismo, se pueden utilizar en combinación con otros agentes, especialmente para las mujeres con hipertensión sensible a la sal. La contracción de volumen suave con tratamiento diurético puede provocar hiperuricemia y al hacerlo puede invalidar los niveles de ácido úrico en suero como marcador para el diagnóstico de preeclampsia. La espirolactona no es recomendable debido a sus efectos antiandrogénicos observados en un modelo

animal (embriogénesis), aunque esto no se repitió en un caso clínico comunicado.<sup>107</sup>

### Antihipertensivos intravenosos para crisis aguda

La hidralazina sigue siendo una opción popular de primera línea para el abordaje de las crisis hipertensivas en el embarazo, así como para el tratamiento de mantenimiento. Es un potente vasodilatador arteriolar y venodilatador, cuyo mecanismo no se conoce a pesar de que relaja el músculo liso vascular arteriolar, con lo que produce una reducción en la resistencia vascular periférica, así como vasodilatación. Para la concentración plasmática máxima bastan 30 minutos; además este vasodilatador ofrece efectos hipotensores con duración de hasta ocho horas. Con la administración parenteral, el inicio de la acción ocurre en un lapso de 10 a 20 minutos y puede durar hasta cuatro horas. La hidralazina cruza la placenta libremente y también aparece en pequeñas cantidades en la leche materna. La actividad de la renina plasmática se incrementa, lo que puede conducir a edema. La vasodilatación no es generalizada, con dilatación venosa mínima y, por lo tanto, hay menos incidencias frecuentes de hipotensión postural. Los pacientes a los que se les administra hidralazina por vía intravenosa a menudo experimentan disnea, dolor de cabeza, palpitaciones y alteraciones del sueño.

Hasta la fecha, no hay reportes de los efectos teratogénicos de esta droga; sin embargo, hay datos mínimos en su uso en el primer trimestre. Los efectos hemodinámicos de la hidralazina son más pronunciados en pacientes con preeclampsia, lo cual conduce a más casos de sufrimiento fetal, en comparación con la administración en pacientes con HIE. Del mismo modo, la hidralazina tiene un efecto más dramático cuando se utiliza en la HIE en comparación con las pacientes con hipertensión crónica en el embarazo. Por lo tanto, las dosis más bajas y el control gradual de reducción de la presión arterial deben emplearse dependiendo del diagnóstico.

En un pequeño estudio de 24 pacientes que recibieron hidralazina se demostró que esta se asocia con más casos de sufrimiento fetal que requieren el parto por cesárea.<sup>108</sup> Sin embargo, en otro estudio más amplio se observó que bolos de hidralazina de hasta 5 mg se repiten cada 15 minutos para lograr un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 125 mm Hg. La hidralazina se administró sin diferencias significativas en la condición del feto tanto en el grupo con tratamiento como en el grupo sin tratamiento<sup>109</sup> y con un buen control de la presión arterial materna; el protocolo administrativo previsto fue respetado.

El labetalol es otro medicamento de uso frecuente en la crisis hipertensiva aguda del embarazo. Sin embargo, el uso de labetalol intravenoso cerca del parto se ha asociado con algunos casos de bradicardia neonatal, hipotonía, dificultad respiratoria, hipoglucemia, colapso circulatorio y problemas de alimentación.<sup>110,111</sup> Para la hipertensión severa, se ha observado que el labetalol intravenoso produce menos síntomas maternos (hipotensión, palpitaciones o taquicardia) que la hidralazina intravenosa, pero está más asociado con bradicardia fetal.<sup>112,113</sup> Un metaanálisis de 24 ensayos no encontró diferencias significativas entre el labetalol parenteral y la hidralazina, fuera en la eficacia o perfil de seguridad en el contexto de su uso en la hipertensión grave.<sup>114</sup> Del mismo modo, en una revisión sistemática de 15 ensayos controlados aleatorios sobre el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo y el postparto se informó que la nifedipina, el labetalol y la hidralazina lograron el éxito del tratamiento similar en la mayoría de las mujeres, sin diferencias en los resultados maternos o fetales adversos.<sup>115</sup>

### Sulfato de magnesio

Sería factible implementar la intervención para tratar con sulfato de magnesio a las mujeres con preeclampsia. La dificultad reside en encontrar la forma de definir la severidad de la preeclampsia. Los casos de bajo riesgo, si se toma en cuenta el elevado número necesario a tratar, pueden no ser candidatos adecuados para el tratamiento con sulfato de magnesio; sin embargo, en la actualidad no hay definiciones claras. Lo que sí es un hecho es que se sigue indicando en pacientes con preeclampsia de alto riesgo convulsivo.

### Posibles nuevas terapias

La mayoría de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos sobre la prevención y el tratamiento de los trastornos hipertensivos en el embarazo se han centrado en la preeclampsia, con base en lo que se piensa de relacionarse con la fisiopatología de la enfermedad (deficiencia de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y los factores de riesgo cardiovascular materno).

El papel regulador del estrés oxidativo en la preeclampsia, junto con el fomento de datos *in vivo*, presentó la hipótesis de que las vitaminas antioxidantes podrían tener un potencial terapéutico. Sin embargo, los ensayos clínicos de las vitaminas C y E no mostraron reducción en la incidencia de la preeclampsia en mujeres con riesgo.<sup>116,117</sup> Esto ha sido confirmado con

las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de ensayos que evaluaron una combinación de estas vitaminas.<sup>118,119</sup> Es importante destacar que se han planteado las cuestiones relativas a la seguridad de la administración de vitaminas C y E.

El número de mortinatos de más de 24 semanas, la necesidad de sulfato de magnesio o la terapia antihipertensiva intravenosa, así como la incidencia de hipertensión gestacional se han observado en las mujeres que recibieron las vitaminas C y E en comparación con el placebo,<sup>117</sup> a pesar de que las dosis diarias de vitaminas combinadas estuvieron por debajo de la dosis máxima recomendada por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos.<sup>120</sup> Se piensa que los suplementos de vitamina E pueden favorecer una respuesta proinflamatoria (Th1) en la interfase materno-fetal y por lo tanto influyen en los resultados adversos del embarazo.<sup>121</sup> Por lo tanto, las vitaminas C y E no pueden ser recomendadas en la profilaxis o tratamiento de la preeclampsia.

Una deficiencia de biodisponibilidad de NO o una sensibilidad anormal al NO endotelial se han descrito *in vivo* y *ex vivo* en la preeclampsia; varios agentes nítricos se han probado para la prevención y el tratamiento de este estado patológico. Estos incluyen nitratos orgánicos, S-nitrosotioles, precursores como l-arginina y los inhibidores de la degradación de GMPc. La nitroglicerina (NTG) es un nitrato orgánico ampliamente utilizado en la práctica clínica para la angina de pecho. La evidencia para el uso de la NTG en el embarazo es limitada por el escaso número de mujeres en los ensayos; sin embargo, tiene potencial como agente terapéutico en el contexto de la enfermedad hipertensiva en el embarazo. Su uso en mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia se informó por primera vez en 1994; en esa ocasión se demostró una reducción de la dosis dependiente en la resistencia de la arteria uterina con la infusión intravenosa de NTG sin ningún efecto sobre los parámetros cardiovasculares maternos.<sup>122</sup>

Sin embargo, otros estudios han demostrado una reducción significativa en la presión arterial materna sin eventos adversos significativos.<sup>123,124</sup> Un ensayo aleatorio controlado con placebo de parches de NTG transdérmica a baja dosis en mujeres con velocimetría Doppler de la arteria uterina anormal en 24-26 semanas mostró que aunque no hubo cambios en la incidencia de la preeclampsia, la NTG aumentó la probabilidad de un embarazo sin complicaciones.<sup>125</sup>

Un compuesto donante similar a la NTG, pero sin el efecto de la tolerancia a las drogas, es el nitrato de tetranitrato-pentaeritrito (TNPE), el cual mejora la expresión de los genes antioxidantes hemo-oxigenasa-1 (HO-1) y la cadena pesada de ferritina (FEHC) en células endoteliales humanas. En un ensayo doble

ciego aleatorizado con placebo, se ha demostrado que el TNPE reduce significativamente el riesgo de muerte perinatal (riesgo relativo ajustado [RR] = 0.410, IC 95 % 0.184-0.914), pero no la incidencia de preeclampsia en mujeres en riesgo.

Cabe destacar que el desprendimiento de la placenta no se dio en el brazo de tratamiento TNPE, en comparación con los cinco casos en el grupo placebo. Estos resultados sugieren que la profilaxis secundaria de resultados adversos del embarazo podría ser factible en los embarazos que presentan placentación anormal usando TNPE.<sup>126</sup>

Los S-nitrosotioles tienen un grupo NO unido al resto tiol (RSH); el primero de ellos se puede transferir eficazmente a tioles endógenos que actúan como un depósito biológico de NO. El S-nitrosotiol que ha sido investigado en mujeres con preeclampsia es el S-nitrosoglutatión (SNOG). El primer caso de uso de SNOG fue en una mujer con preeclampsia grave, el síndrome HELLP. Una rápida mejoría en los parámetros clínicos de la paciente, así como el recuento de plaquetas se observó después de la infusión con SNOG.<sup>127</sup>

Un estudio de infusión de SNOG en diez mujeres con preeclampsia grave mostró una reducción dependiente de la dosis significativa de la presión sanguínea, sin ningún efecto significativo en la circulación fetal.<sup>128</sup> Recientemente, se encontró que la infusión de SNOG administrada en mujeres con aparición temprana de preeclampsia sirve para reducir el índice de aumento, un marcador de la salud cardiovascular a largo plazo que se ha observado en asociación con preeclampsia,<sup>57</sup> así como en la mejora de la proteinuria y de la función de plaquetas.<sup>129</sup> El SNOG puede ser un agente terapéutico prometedor para los casos de preeclampsia grave; sin embargo, estudios más amplios son necesarios para investigar la seguridad, la eficacia, así como criterios de valoración clínicos tanto para la madre como para el bebé. El SNOG se metaboliza *in vivo* por el SNOG reductasa y se ha demostrado que un compuesto inhibidor de la reductasa SNOG reversible, el N6022, mejora la función endotelial *in vivo* y tiene potencial para ser estudiado en el contexto de la preeclampsia.

Un gran ensayo basado en México en el cual se investigó el uso de la L-arginina (un precursor de NO) mostró que la suplementación de una combinación de L-arginina y antioxidantes redujo la incidencia de preeclampsia en comparación con placebo (30.2 frente a 12.7 %). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela. Por otra parte, la población de estudio informó una excepcionalmente alta tasa de recurrencia de la preeclampsia (30 %), en comparación con aproximadamente hasta 5-16 % de riesgo de recurrencia observada en otros países.<sup>130-133</sup> Por lo tanto, los resultados pueden no ser generalizables o

aplicables a otras poblaciones obstétricas. Cabe señalar que un pequeño estudio de infusión de L-arginina intravenosa en mujeres embarazadas mostró una reducción significativa en la presión arterial, y este efecto fue más pronunciado en los pacientes con preeclampsia.<sup>134</sup>

La preeclampsia tiene muchas similitudes fisiopatológicas, así como los factores de riesgo que comparte con la enfermedad cardiovascular de los adultos. Esto incluye las dislipidemias. Dada la evidencia alentadora de los efectos beneficiosos de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares en humanos, varios ensayos han probado el efecto de la pravastatina en modelos de roedores de la preeclampsia. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente la sFlt-1, bajó la presión arterial e impidió el daño renal en ratas.<sup>135-138</sup>

Además, la pravastatina también ejerce efectos protectores sobre el endotelio y mejora los síntomas de la preeclampsia mediante el aumento de la liberación de NO.<sup>137,139</sup> La pravastatina actualmente ha sido probada en el primer ensayo en humanos aleatorizado y controlado con placebo, en el Reino Unido, para el que el reclutamiento multicéntrico se completó en 2014.

Otros varios compuestos se han ensayado en animales (y se han expuesto en estudios clínicos de fase temprana), aunque ninguno ha demostrado ser de eficacia terapéutica. Estos incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (pensados para mejorar la señalización de la vía NO), como el sildenafil, y las hormonas que se cree que contribuyen a las acciones vasodilatadoras en el embarazo, como la relaxina.

### Consideraciones postparto

La hipertensión postparto es frecuentemente precedida por la HTA preembarazo (crónica), por la prenatal (HIE/PE) o por la hipertensión intraparto. Sin embargo, también podría manifestarse de *novo* en el periodo postparto como preeclampsia. Una dificultad particular en el periodo postparto es la capacidad de cuantificar con precisión la proteinuria debido a la contaminación de los loquios. También es importante tener en cuenta otros factores relevantes que podrían haber contribuido a una presión arterial elevada; estos incluyen el dolor, la ansiedad y el consumo de drogas.

Las directrices NICE recomiendan controlar la presión arterial dentro de las seis horas posteriores al alumbramiento en todas las mujeres normotensas sin problemas médicos subyacentes y que hayan tenido un embarazo y un parto sin complicaciones.<sup>140</sup> Una verificación más de la presión arterial se recomienda en el quinto día posterior al parto para reconocer a

las personas con hipertensión postparto de inicio tardío. La identificación y el tratamiento de la hipertensión de manera adecuada es importante, ya que las complicaciones adversas (la eclampsia, la hemorragia intracraneal, la disección aórtica y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible) están estrechamente asociadas con el tratamiento inadecuado de la hipertensión sistólica. Esto se refleja en las primeras 10 recomendaciones publicadas en "Investigaciones de muerte confidenciales en el Reino Unido en la madre y el niño", informe de consenso que establece que la presión arterial sistólica por encima de 150/160 mmHg requiere tratamiento urgente y efectivo.<sup>141</sup>

En las mujeres con hipertensión postparto conocida, el NICE recomienda controles de presión arterial cada dos días después del alta.<sup>24</sup> Además, el seguimiento cercano (al menos los controles de presión arterial semanales) permitirá que los medicamentos sean titulados debidamente, en función de las lecturas de la presión arterial. En las mujeres con hipertensión crónica, se debe considerar el reinicio del tratamiento después del embarazo si esto es apropiado.

Existen datos limitados sobre el uso de antihipertensivos en el periodo posterior al parto, ya que no hay estudios sobre los efectos neonatales de fármacos antihipertensivos administrados por vía materna. La seguridad en la lactancia materna sigue siendo una de las principales consideraciones. Los factores farmacológicos que aumentan los niveles de fármacos en la leche materna incluyen la alta solubilidad en lípidos y la baja capacidad de unión a proteínas plasmáticas maternas. Aun así, el nivel de la exposición del recién nacido a estos fármacos se verá afectado por la dosis, la frecuencia de administración y la biodisponibilidad de la medicación.<sup>142</sup>

En el Reino Unido ninguno de los medicamentos antihipertensivos usados comúnmente tiene licencia para su uso en la lactancia materna. Sin embargo, la mayoría de los médicos prescriben según el consenso general entre el grupo de desarrollo de directrices NICE.<sup>24</sup> El labetalol, el atenolol, la amlodipina y la nifedipina son ampliamente utilizados en el periodo postparto, con la formulación de "una vez al día" que es preferida por algunos médicos para mejorar el cumplimiento. El uso postparto de la metildopa no se promueve, ya que se ha relacionado con sedación y depresión. Por el contrario, a pesar de que los IECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina están contraindicados en el embarazo, el enalapril puede ser considerado para su uso en la lactancia materna con evidencia que sugiere niveles detectables mínimos en el niño.<sup>143</sup> El labetalol es uno de los antihipertensivos más utilizados después

del parto. Se excreta en la leche materna con la concentración de la leche pico tres horas después de la toma de la dosis.<sup>144</sup>

Es generalmente aceptado que cualquier hipertensión y proteinuria se deberían haber resuelto seis semanas después del parto.<sup>23</sup> En el largo plazo, una proporción de mujeres con hipertensión postparto requerirá tratamiento farmacológico más allá de este periodo si se ven afectadas por factores de riesgo como el IMC, la edad, la etnia y algunas condiciones médicas preexistentes. Las mujeres menores de 40 años con una presión arterial > 140/90 mm Hg deben ser investigadas por causas secundarias, incluida la enfermedad renal (enfermedad renal crónica, estenosis de la arteria renal), algunos trastornos endocrinos (síndrome de Conn, síndrome de Cushing) y trastornos neurológicos.<sup>145</sup>

En algunas mujeres la proteinuria persiste después de seis semanas del parto, lo que podría deberse a la enfermedad renal subyacente no diagnosticada previamente.

Las mujeres que desarrollan hipertensión en el embarazo y el puerperio tienen un mayor riesgo de complicaciones en embarazos futuros. Esto incluye la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal y el parto prematuro. Las mujeres con HIE previa tienen una tasa de recurrencia que oscila entre 16 y 47 % para desarrollar HIE en su posterior embarazo y un riesgo de desarrollar preeclampsia que va del 2 al 7 %. En las mujeres que tenían preeclampsia, una tasa de recurrencia de desarrollar preeclampsia y preeclampsia en el embarazo siguiente ha sido citada entre 13 y 53 % y 16 %, respectivamente.<sup>24</sup> Los factores de riesgo para la recurrencia incluyen la aparición de preeclampsia en la gestación temprana, hipertensión persistente en la quinta semana después del parto y la presencia de hipertensión crónica antes del embarazo.<sup>23</sup>

El uso de dosis bajas de aspirina en las mujeres con mayor riesgo de preeclampsia se ha investigado ampliamente como terapia preventiva. Dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de preeclampsia en un 17 %, el riesgo de muerte fetal o neonatal en un 14 % y el riesgo relativo de parto prematuro en un 8 %.<sup>146</sup> Las directrices NICE recomiendan la aspirina de 75 mg al día, todos los días desde la semana 12 hasta el parto en las mujeres que tenían al menos dos factores de riesgo moderado (primer embarazo, más de 40 años, intervalo de embarazo de más de 10 años, IMC > 35kg/m<sup>2</sup>, antecedentes familiares de preeclampsia y los embarazos múltiples) o por lo menos un factor de alto riesgo (trastorno hipertensivo en un embarazo anterior, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, síndrome antifosfolípido, diabetes mellitus o hipertensión crónica).<sup>24</sup>

### Implicaciones a largo plazo

Los trastornos anteriormente considerados autolimitados del embarazo, así como una corta duración después del parto son un patrón preocupante de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal en el futuro para las mujeres que tenían un trastorno hipertensivo del embarazo.<sup>147,148</sup> Aunque haya determinación de hipertensión y proteinuria después del alumbramiento, no parece haber un mayor riesgo de hipertensión crónica, enfermedad cardíaca y cerebrovascular, y tromboembolismo en la edad adulta.<sup>149,150</sup>

En el análisis retrospectivo de los datos de un estudio con un seguimiento medio de 26 años, se encontró que las mujeres con antecedentes de preeclampsia eran dos veces más propensas a desarrollar la enfermedad hipertensiva, si se tomaban en cuenta la edad y el tabaquismo.<sup>151</sup> En la evaluación del riesgo de ingreso de eventos cardiovasculares, un vínculo retrospectivo de una cohorte de más de 800 000 embarazos únicos con resúmenes de alta encontró que las mujeres afectadas por la hipertensión gestacional o la preeclampsia fueron significativamente más propensas a ser hospitalizadas en comparación con aquellas que eran casos control.

Recientemente, un estudio prospectivo bien diseñado informó de manera significativa que más mujeres con inicio temprano de preeclampsia tenían signos de insuficiencia cardíaca en etapa B asintomática hasta 1 año después del parto, y hasta un 25 % de ellas desarrolló hipertensión crónica dos años después del parto, en comparación con el 1.3 % de los controles no afectados.<sup>149</sup>

Unas pequeñas cohortes prospectivas preconcepción no han reportado que se hayan examinado los embarazos afectados por la preeclampsia previa.<sup>5-7,152</sup> Hay margen para una cohorte longitudinal prospectiva de someterse a evaluaciones cardiovasculares antes de la concepción, con un número suficiente para detectar diferencias entre los resultados del embarazo. Un complemento útil dentro de este grupo antes del embarazo podría ser una prueba de esfuerzo, la cual puede imitar el estado hemodinámico del embarazo después y proporcionar información sobre si hay una respuesta desadaptativa (medida a partir de parámetros como el gasto cardíaco o la mecánica del ventrículo izquierdo), lo que puede predecir el desarrollo de la hipertensión durante el embarazo.<sup>153</sup> De hecho, las guías de la American Heart Association sobre la enfermedad cardiovascular en las mujeres ahora consideran la preeclampsia en igualdad de condiciones con una prueba de esfuerzo fallida en la evaluación de factores de riesgo de enfermedad cardíaca futura.<sup>154</sup>

Mientras que la causalidad todavía no está clara, la aparición de los trastornos hipertensivos en el embarazo debería garantizar intervenciones de salud después del parto, como dejar de fumar y consejos de

pérdida de peso, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular futuro. Antes se pensaba que el ejercicio durante el embarazo hacía que la mujer incurriera en un mayor riesgo de parto prematuro o aborto involuntario. Sin embargo, en la mayoría de los embarazos de bajo riesgo (con contraindicaciones absolutas, como la enfermedad pulmonar restrictiva, cuello uterino incompetente), la mayoría de los cuerpos médicos reconocen ahora que la actividad moderada (30 minutos al día) conlleva riesgos mínimos y tiene beneficios como la mejora en la postura de la madre y una mejor capacidad para hacerle frente al trabajo.<sup>155,156</sup>

Actualmente no existe un consenso claro sobre el impacto del ejercicio en la prevención de los trastornos hipertensivos en el embarazo, con estudios que muestran una disminución del riesgo significativa y no significativa<sup>157-159</sup> o ningún papel protector.<sup>160</sup> Sin embargo, dado que las respuestas fisiológicas entre el ejercicio y el embarazo son similares, el ejercicio antes de la concepción y en una etapa prenatal podría desempeñar un papel clave en la prevención o corrección de la mala adaptación cardiovascular precoz, la cual puede estar asociada con malos resultados del embarazo. Se necesitan estudios aleatorios futuros de cohortes más grandes para investigar el impacto del ejercicio, así como el tipo de ejercicio que proporciona el mayor beneficio, como modalidades distintas (baja, moderada, alta intensidad), las cuales pueden producir diferentes adaptaciones.

### Conclusiones

Hay una asociación que es a largo plazo entre la preeclampsia, especialmente la variante de inicio temprano, y los factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares.<sup>145,146</sup> La mayoría de las mujeres con preeclampsia que dan a luz antes de término tiene signos de insuficiencia cardíaca en etapa B asintomática hasta un año después del parto.<sup>147</sup> Incluso si la hipertensión y la proteinuria se resolvieron después del parto, parece que hay un mayor riesgo de hipertensión crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y tromboembolismo.<sup>147,148</sup> Se han propuesto intervenciones de salud, por ejemplo, consejos para dejar de fumar o bajar de peso (o evitar el aumento de peso), y el ejercicio regular, con miras a reducir el riesgo cardiovascular futuro, pero hasta ahora esto no se basa en la evidencia.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

### Referencias

- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33.
- Lindheimer MD Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):214-25.
- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(2):124-32.
- Foo L, Bewley S, Rudd A. Maternal death from stroke: a thirty year national retrospective review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):266-70.
- Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*. 1998;54(6):2056-63.
- Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(6):1382-92.
- Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. Maternal cardiovascular changes from prepregnancy to very early pregnancy. *J Hypertens*. 2012;30(11):2168-72.
- Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004;24(6):580-7.
- MacGillivray I, Rose GA, Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci*. 1969;37(2):395-407.
- Fujime M, Tomimatsu T, Okaue Y, Koyama S, Kanagawa T, Taniguchi T, Kimura T. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res*. 2012;35(6):633-8.
- Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1627-33.
- Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(11):1028-39.
- Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res*. 2014;101(4):561-70.
- Lees MM, Scott DB, Kerr MG, Taylor SH. The circulatory effects of recumbent postural change in late pregnancy. *Clin Sci*. 1967;32(3):453-65.
- Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med*. 2009;122(10):890-5.
- Brown MA, Gallery ED. Volume homeostasis in normal pregnancy and preeclampsia: physiology and clinical implications. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1994;8(2):287-310.
- Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy*. 2012;article 105918:1-19. doi:10.1155/2012/105918
- Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Nami-kawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*. 1993;4(1):59-61.
- Schroeder BMO. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. *Am Fam Physician*. 2002;66(2):330-1.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (CG62) Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. 2008, RCOG Press: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.
- Brown MA, Robinson A, Bowyer L, Buddle ML, Martin A, Hargood JL, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: what is normal? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(4):836-42.
- Churchill D, Beevers DG. Differences between office and 24-hour ambulatory blood pressure measurement during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88(3):455-61.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1-S22.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (CG107) Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2011: London.
- Paruk F, Moodley J. Untoward effects of rapid-acting antihypertensive agents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(4):491-506.
- Redman C. Hypertension, in medical disorders in obstetric practice. M.d. Swiet, Editor. 2002, Blackwell Publishing Company. pp. 159-197.
- Valensise HNG, Vasapollo B. Preeclampsia: one name, two conditions—the case for early and late disease being different. *Fetal Mat Med Rev*. 2014;24:32-7.
- Ferrazzi EST, Aupont JE. The evidence for late-onset preeclampsia as a maternogenic disease of pregnancy. *J Fetal Mat Med Rev*. 2013;24(1):18-31.
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-5.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
- Levine RJ; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
- Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):203-9.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The Great Obstetrical Syndromes are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201.
- Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473-82.
- Hunkapiller NM, Gasperowicz M, Kapidzic M, Plaks V, Maltepe E, Kitajewski J, et al. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of preeclampsia. *Development*. 2011;138(14):2987-98.

37. Cobellis L, Mastrogiacomo A, Federico E, Schettino MT, De Falco M, Manente L, et al. Distribution of Notch protein members in normal and preeclampsia-complicated placentas. *Cell Tissue Res.* 2007;330(3):527-34.
38. Sahin Z, Acar N, Ozbey O, Ustunel I, Demir R. Distribution of Notch family proteins in intrauterine growth restriction and hypertension complicated human term placentas. *Acta Histochem.* 2011;113(3):270-6.
39. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56(6):1026-34.
40. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2379-93.
41. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta.* 2013;34(Suppl):S73-8.
42. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83(12):948-59.
43. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, van der Heide S, Dubois AE, Van Oosterhout AJ, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hyper Pregnancy.* 2009;28(3):300-11.
44. Wallace K, Richards S, Dhillon P, Weimer A, Edholm ES, Bengten E, et al. CD4+ T-helper cells stimulated in response to placental ischemia mediate hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2011;57(5):949-55.
45. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granjer JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H541-50.
46. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(2):443-9.
47. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Endothelial cell activation as a pathogenetic factor in preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1991;15(1):86-93.
48. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:147-58.
49. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75(1):1-8.
50. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble Fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation.* 2011;124(8):940-U178.
51. Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, Kapoun AM, Shao Q, Kerr I, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension.* 2007;50(4):686-92.
52. Izumi H, Garfield RE, Makino Y, Shirakawa K, Itoh T. Gestational changes in endothelium-dependent vasorelaxation in human umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(1 Pt 1):236-45.
53. Nathan L, Cuevas J, Chaudhuri G. The role of nitric oxide in the altered vascular reactivity of pregnancy in the rat. *Br J Pharmacol.* 1995;114(5):955-60.
54. Crane MS, Rossi AG, Megson IL. A potential role for extracellular nitric oxide generation in cGMP-independent inhibition of human platelet aggregation: biochemical and pharmacological considerations. *Br J Pharmacol.* 2005;144(6):849-59.
55. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric-oxide—an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(11):4651-5.
56. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet.* 2003;361(9368):1511-7.
57. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhouli M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):28-34.
58. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52(5):873-80.
59. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension.* 2002;40(2):437-43.
60. Duvetkot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Peeters LL. Severely impaired fetal growth is preceded by maternal hemodynamic maladaptation in very early-pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecol Scand.* 1995;74(9):693-7.
61. Ayuk PT, Matijevic R. Placental ischaemia is a consequence rather than a cause of preeclampsia. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):792-5.
62. Everett TR, Lees CC. Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. *Placenta.* 2011;32(11):893-901.
63. Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by preeclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(1):19-28.
64. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):559-64.
65. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):369-73.
66. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birthweight and timing of preeclampsia onset: providing insights into the dual etiology of late-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Sep;44(3):293-8. doi: 10.1002/uog.13310. Epub 2014 Jul 21.
67. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of preeclampsia: population based cohort study. *Br Med J.* 2007;335(7627):978-81.
68. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *Br Med J.* 2001;323(7323):1213-6.
69. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005;366(9499):1797-803.
70. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010;56(1):166-71.
71. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001;357(9273):2002-6.
72. Talaulikar VAS. HELLP syndrome, in hypertensive disease in pregnancy. G.S. Arulkumaran S, Fernandez E, Editor. 2014, Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd: India. p. 88-95.
73. Ananth CV. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):273 e1-7.
74. Haelterman E, Bréart G, Paris-Llado J, Dramaix M, Tchobrousky C. Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small-for-gestational age birth. *Am J Epidemiol.* 1997;145(8):689-95.
75. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(6):465-72.
76. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 1):429-32.
77. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M, Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol.* 1989;74(3 Pt 1):371-4.
78. Kincaid-Smith P, Bullen M, Mills J. Prolonged use of methyldopa in severe hypertension in pregnancy. *Br Med J.* 1966;1(5482):274-6.
79. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(5):572-8.
80. Romero-Arauz JF. [Progression of gestational hypertension to preeclampsia]. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(4):229-35.
81. Anumba DO, Lincoln K, Robson SC. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hyper Pregnancy.* 2010;29(2):163-79.
82. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-31.
83. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):66-71.
84. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *BMJ.* 2004;329(7478):1312.
85. Al Khaja KAJ, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens.* 2014;32(3):454-63.
86. Mutch LM, Moar VA, Ounsted MK, Redman CW. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. II. The growth and development of the infant in the first year of life. *Early Hum Dev.* 1977;1(1):59-67.
87. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet.* 1982;1(8273):647-9.
88. El-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fady A, Obeid A, Hashem M. Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49(2):125-30.
89. Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BC. Is clonidine a behavioral teratogen in the human? *Early Hum Dev.* 1986;14(1):43-8.
90. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
91. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ.* 1990;301(6752):587-9.
92. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1436-8.
93. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension.* 2013;62(2):375-81.
94. Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, Steffensen FH, Olsen J. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5):397-401.
95. Danielsson BR, Reiland S, Rundqvist E, Danielson M. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow. *Teratology.* 1989;40(4):351-8.
96. Scott WJ Jr, Resnick E, Hummler H, Clozel JP, Bürgin H. Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol.* 1997;11(2-3):207-14.
97. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gy-*



- necol. 2002;187(4):1046-50.
98. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(10):959-61.
  99. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97(2):122-40.
  100. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(3):262-3.
  101. Ales K. Magnesium plus nifedipine. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):288.
  102. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):153-63.
  103. Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013;33(5):476-82.
  104. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-51.
  105. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):23-8.
  106. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(2):123-30.
  107. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1655-6.
  108. Spinnato JA, Sibai BM, Anderson GD. Fetal distress after hydralazine therapy for severe pregnancy-induced hypertension. *South Med J.* 1986;79(5):559-62.
  109. Paterson-Brown S, Robson SC, Redfern N, Walkinshaw SA, de Swiet M. Hydralazine boluses for the treatment of severe hypertension in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(5):409-13.
  110. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and betablockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):138-45.
  111. Olsen KS, Beier-Holgersen R. Hemodynamic collapse following labetalol administration in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71(2):151-2.
  112. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):955-60.
  113. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, López JC, et al. The HYLTA treatment study. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):157-62.
  114. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001449.
  115. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al; Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG.* 2014;121(10):1210-8. discussion 1220.
  116. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1796-806.
  117. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9517):1145-54.
  118. Conde-Agudelo A1, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011. 204(6).
  119. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(10): 653-67.
  120. Romero R, Garite TJ. Unexpected results of an important trial of vitamins C and E administration to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1213-4.
  121. Banerjee S, Chambers AE, Campbell S. Is vitamin E a safe prophylaxis for preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5): 1228-33.
  122. Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of preeclampsia. *Eur J Clin Invest.* 1994;24(1):76-8.
  123. Manzur-Verástegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscoso A, Hernández-Sierra JF, Rodríguez-Martínez M. Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe preeclampsia: a randomized, triple-blind, controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(5-6):580-5.
  124. Cetin A, Yurtcu N, Guvenal T, Imir AG, Duran B, Cetin M. The effect of glyceryl trinitrate on hypertension in women with severe preeclampsia, HELLP syndrome, and eclampsia. *Hyper Pregnancy.* 2004;23(1):37-46.
  125. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byiers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of preeclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5): 334-8.
  126. Schleussner E, Lehmann T, Kähler C, Schneider U, Schlembach D, Groten T. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythryl-tetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies: a prospective, randomized, double-blinded trial. *J Perinat Med.* 2014;42(4):507-14.
  127. de Belder A, Lees C, Martin J, Moncada S, Campbell S. Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor. *Lancet.* 1995;345(8942):124-5.
  128. Lees C, Langford E, Brown AS, de Belder A, Pickles A, Martin JF, et al. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal Doppler in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):14-9.
  129. Everett TR, Wilkinson IB, Mahendru AA, McEniery CM, Garner SF, Goodall AH, et al. S-Nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset preeclampsia. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(3): 660-9.
  130. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b2255.
  131. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of preeclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology.* 2001;12(6):624-9.
  132. Hargood JL, Brown MA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust.* 1991;154(6):376-7.
  133. Trogstad L, Skrandal A, Stoltenberg C, Magnus P, Nesheim BI, Eskild A. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Med Genet A.* 2004;126A(1):41-5.
  134. Facchinetti F, Neri I, Genazzani AR. L-arginine infusion reduces blood pressure in preeclamptic women through nitric oxide release. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6(4):202-7.
  135. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H2S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol.* 2014;5:119.
  136. Fox KA. Effects of pravastatin on mediators of vascular function in a mouse model of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):366 e1-5.
  137. Kumasawa K1, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(4):1451-5.
  138. Ahmed A, Singh J, Khan Y, Seshan SV, Girardi G. A new mouse model to explore therapies for preeclampsia. *PLoS One.* 2010;5(10):e13663.
  139. Redecha P, van Rooijen N, Torry D, Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood.* 2009;113(17): 4101-9.
  140. National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE). (CG37) Routine post-natal care of women and their babies. July 2006.
  141. Cantwell R. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118 Suppl 1:1-203.
  142. Podmow T, August P, Umans JG. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):616-25.
  143. Redman CWG, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast-milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(1):99.
  144. Lunell NO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(5):597-9.
  145. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ.* 2013;346:f894.
  146. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD004659.
  147. Van Rijn BB, Nijdam ME, Bruinse HW, Roest M, Uiterwaal CS, Grobbee DE, et al. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1040-8.
  148. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
  149. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension.* 2011;58(4):709-15.
  150. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156(5):918-30.
  151. Hannaford P, Ferry S, Hirsch S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart.* 1997;77(2):154-8.
  152. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens.* 2014;32(4):849-56.
  153. Meah VL, Cockcroft JR, Stöhr EJ. Maternal cardiac twist pre-pregnancy: potential as a novel marker of preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2013;1-7. DOI: 10.1017/S0965539513000156
  154. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62.
  155. Senter C, Appelle N, Behera SK. Prescribing exercise for women. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2013;6(2):164-72.
  156. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG committee opinion no. 267: Exercise during pregnancy and the post-partum period. *Obstet Gynecol.* 2002;99:171-3.
  157. Magnus P, Trogstad, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational physical activity and the risk of preeclampsia: a prospective cohort of Norwegian women. *Am J Epidemiol.* 2008;168(8):952-7.
  158. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health.* 1989;43(2):147-52.
  159. Saftlas AF, Logsden-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):758-65.
  160. Vollebregt KC, Wolf H, Boer K, van der Wal MF, Vrijkkotte TG, Bonsel GJ. Does physical activity in leisure time early in pregnancy reduce the incidence of preeclampsia or gestational hypertension? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):261-7.

## Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a [revista.medica@imss.gob.mx](mailto:revista.medica@imss.gob.mx). Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

### Carátula

- Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- Numeración consecutiva de cada página.
- Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.  
Título corto en español. Máximo seis palabras.
- Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- Dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia, así como número telefónico.

### Resúmenes

- En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- Organizados en forma estructurada.

### Palabras clave

- En español e inglés, correspondientes al *Medical Subject Headings del Index Medicus* ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Mínimo tres, máximo cinco.

### Texto

- En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

### Cuadros

- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

### Figuras

- Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Tienen títulos y explicaciones.
- Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

### Referencias

- De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español <http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf>)

### Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. *Rev Med IMSS*. 1995;33(5):501-4.

### Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

### Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. *Educating the library user*. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>