

Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México

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

Consensus on Systemic Arterial Hypertension In México

This Consenso Nacional 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

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.¹ A pesar de esta plétora de opciones de tratamiento, un estimado de 10 a 15 % de la población general hipertensa tiene hiper-

^aJefatura de la División de Investigación en Salud, Hospital de Cardiología

^bUnidad 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

^cDirección Médica, Hospital de Cardiología

^dJefatura de Terapia Posquirúrgica, Hospital de Cardiología

^ePromoción y Seguimiento de la Investigación, División de Desarrollo en la Investigación, Coordinación de Investigación en Salud

^fDivisión Médica, Hospital de Cardiología

^gDivisión de Insuficiencia Cardíaca, Hospital de Cardiología

^hServicio de Hospitalización Adultos, Hospital de Cardiología

ⁱJefatura de Urgencias, Hospital de Cardiología

^jJefatura del Departamento de Hipertensión Pulmonar y Función Ventricular Derecha, Hospital de Cardiología

^kJefatura de Hospitalización Adultos, Hospital de Cardiología

^lServicio de Urgencias, Hospital de Cardiología

^mServicio de Cardiología Pediátrica, Hospital de Cardiología

ⁿCentro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI), Morelia, Michoacán

^oUnidad de Medicina Familiar 61, Delegación Veracruz Norte, Veracruz, Veracruz

^pJefatura de Departamento Clínico, Unidad de Medicina Familiar 33, Ciudad Reynosa, Tamaulipas

^qCoordinación de Auxiliar Médico en Investigación en Salud, Delegación Michoacán, Morelia, Michoacán

^rDirección General, Hospital de Cardiología

^sDirección General, Escuela de Medicina, Universidad La Salle

^tDirección del Programa Universitario de Investigación en Salud, Universidad Nacional Autónoma de México

^uGrupo de Consenso y Estudio del Diagnóstico, Control, Tratamiento y Prevención de Hipertensión Arterial Sistémica en México (GECHTAS-CIMSS)

^{a-m,q}Centro Médico Nacional Siglo XXI

^{a-q}Instituto Mexicano del Seguro Social

^{a-m,q,r,s,t}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

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

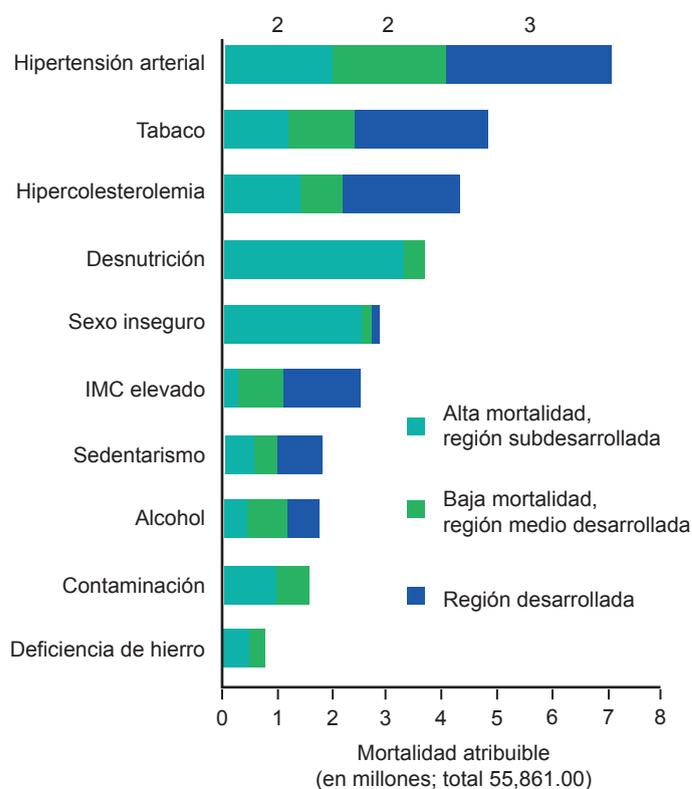
tensión resistente, definida como PA incontrolada ante el uso de tres fármacos antihipertensivos de clases diferentes (incluido un diurético no ahorrador de potasio a dosis óptimas), la cual se puede controlar con el uso de más de cuatro drogas.^{2,3} Además, aproximadamente 0.5 % de los pacientes hipertensos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

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).⁵⁻⁹ 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)¹⁰



Fuente: Ezzati M. et al.¹⁰

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.¹ 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 morbimortalidad 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).² 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.^{3,4} 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.⁵

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.⁴ 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).⁴ 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.^{1,5-8}

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.^{9,11,12} 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.¹¹⁻¹⁴ Es importante reconocer que la mayoría de los lineamientos internacionales (cuyo impacto en la práctica diaria no se ve del todo reflejado)¹⁵ están basados en estudios

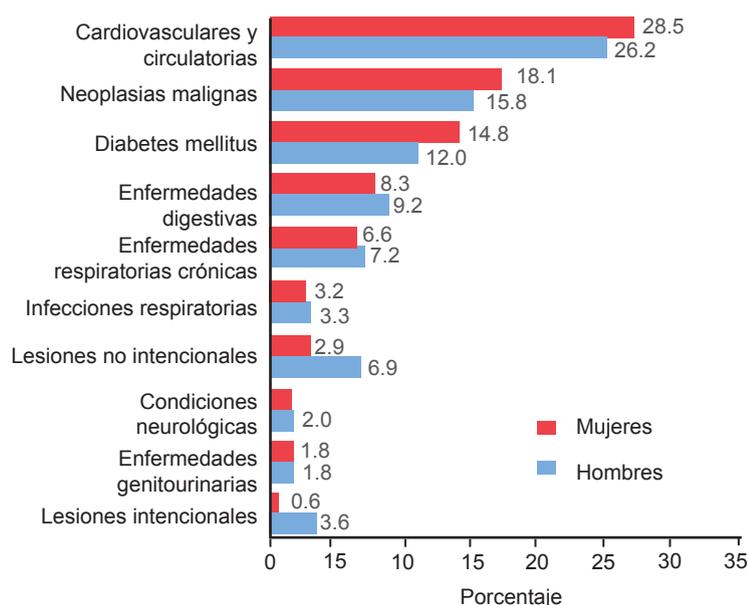


Figura 2 Causas principales de muerte en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2010

realizados en población anglosajona o caucásica.¹⁴⁻¹⁶ 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.^{16,17}

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.^{16,17} 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*.¹⁸ 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

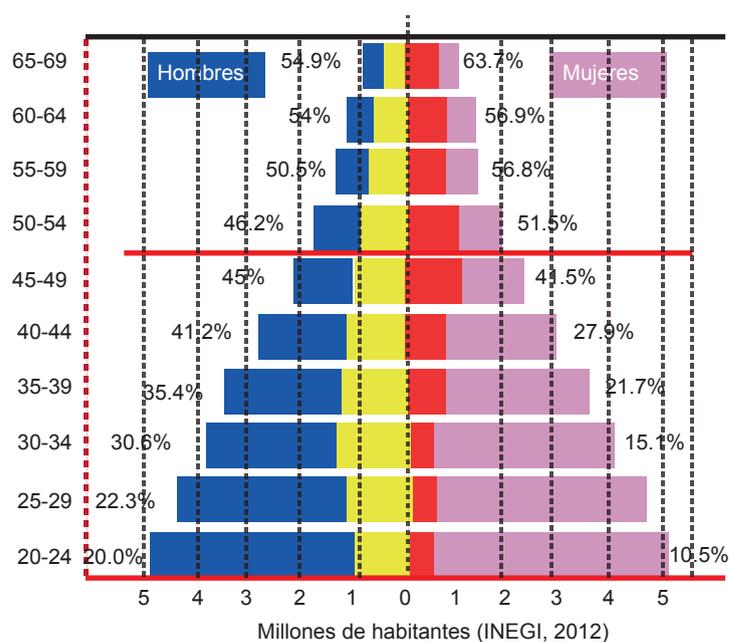


Figura 3 Prevalencia de hipertensión arterial por grupos etarios

investigaciones. El método de Delphi¹⁹ 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)²⁰ y de los lineamientos propuestos por el Comité Canadiense²¹ y el Europeo.²² Se realizó una selección de 123 citas que a juicio de los autores daban el soporte científico a

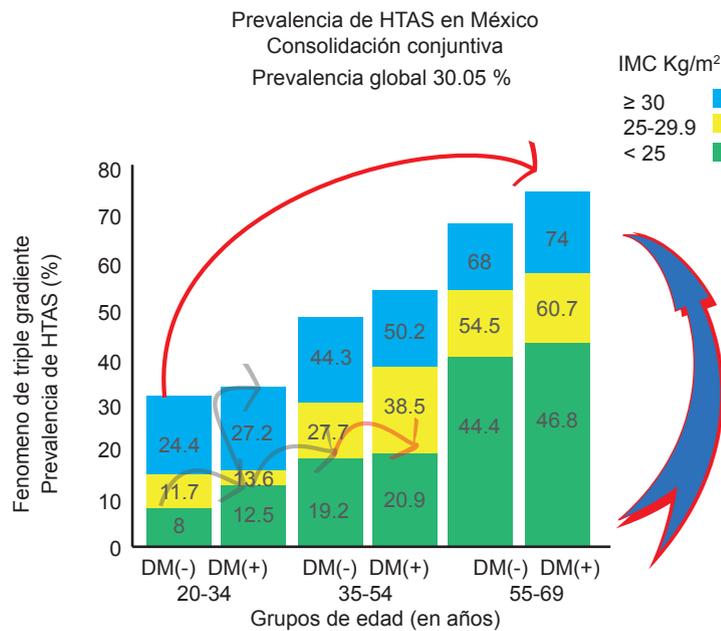


Figura 4 Concatenación de algunos factores de riesgo cardiovasculares y su impacto en la prevalencia de hipertensión arterial en México. Se empleó el método de consolidación conjunta

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.²³ 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.²⁴

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 %.^{4,5} La obesidad y el tabaquismo también han aumentado su prevalencia (30.4 y 36.6 %, respectivamente).⁵ 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.¹⁵ 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.⁵

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 ≥ 90 mm Hg en la diastólica.²⁵ 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),¹⁸ 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 TROPY 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.²⁶

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.²⁷⁻²⁹ 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^{30*}

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 %.^{4,6} ¿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 autores³¹ 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 hipertensa 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.⁷ 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 pulso³²⁻³⁵

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 sistolo-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.^{35,36}

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.^{18,22,36} 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.²³

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.²²

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

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

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 médico³⁷

De preferencia deberá utilizarse un esfigmomanómetro de mercurio o su equivalente digital o electrónico en buen estado, validado y calibrado. O bien, un manómetro aneroide 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)²⁸

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.²⁸ 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.^{36,37}

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 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.³⁷

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.³⁷ 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*.³⁷ 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 anomalías 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

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

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.^{38,39} Esta deberá ser medida particularmente en enfermos con síndrome metabólico.⁴⁰ Recientemente el uso de la cardiobioimpedancia ha comenzado a dar evidencia de utilidad en el seguimiento.

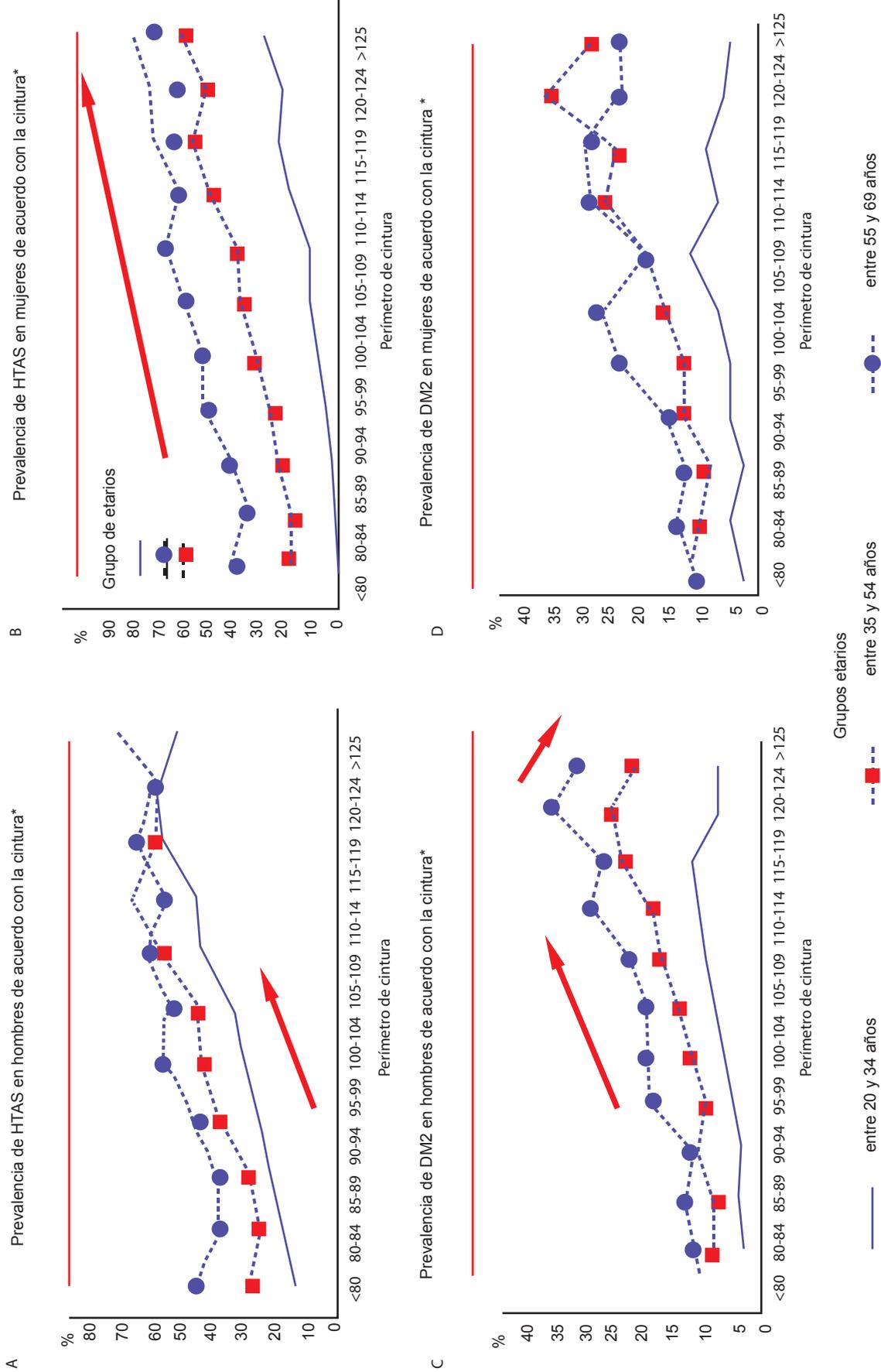


Figura 5 Asociación entre el perímetro de la cintura y la prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HTAS) y diabetes mellitus (DM2). A) HTAS en hombres por grupo de edad; b) HTAS en mujeres por grupo de edad; C) DM2 en hombres por grupo de edad; D) DM2 en mujeres por grupo de edad. Porcentajes 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.^{41,42} Estudios recientes han demostrado la utilidad del ecocardiograma (hipertrofia ventricular) y el ultrasonido carotídeo⁴³ (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.⁴⁴

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.⁴⁵ El ecocardiograma tiene indudablemente mayor sensibilidad para detectar hipertrofia del ventrículo izquierdo y predecir el riesgo cardiovascular;⁴⁶ 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 g/m^2 para hombres y 110 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.⁴⁷ 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.^{47,48} 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.⁴⁸

En relación con la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP),⁴⁹ 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,⁵⁰ 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.⁵⁰

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 poliquisticos)
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 Marfanoide (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.⁴⁸ Una gran e importante información fisiopatológica, farmacológica y terapéutica ha sido acumulada.⁵¹ 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.⁵² 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 circulantes de actividad endotelial (óxido nítrico y sus metabolitos, endotelinas, citoquinas, moléculas de adhesión, etcétera) podrán muy pronto ofrecer pruebas muy sencillas de disfunción endotelial,⁵³ como actualmente ocurre con la proteína C reactiva.⁴¹ 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 ≥ 1.5 mg/dL en hombres y ≥ 1.4 mg/dL en mujeres,⁵⁴ 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.⁵⁵ 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.⁵⁶⁻⁵⁸

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.⁵⁹ 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.⁶⁰ 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,⁶¹ 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

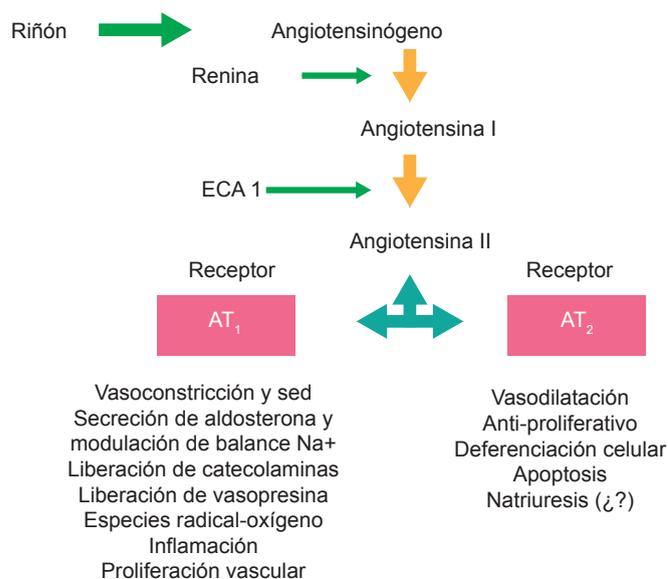


Figura 6 Vía clásica de síntesis de angiotensina II

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.^{61,62}

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.^{63,64} 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.^{62,63} 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-aldosterona⁶⁵⁻⁶⁷

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

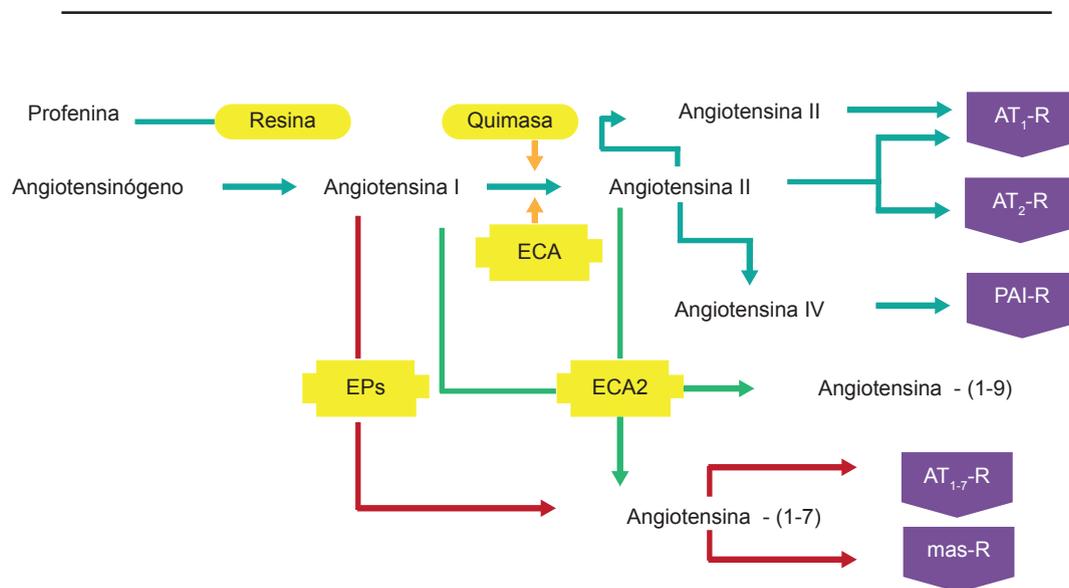


Figura 7 Importancia de la ECA-2 y su participación en la síntesis de la angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7

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.⁶⁸

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 cardiaca 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 ateroma, 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.⁶⁶

La enzima convertidora de angiotensina tipo 2⁶⁷

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).^{69,70} 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 ventricular⁴⁴

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.⁷¹

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,⁷²⁻⁷⁸ algunos estudios epidemiológicos no han logrado discernir una relación significativa entre la resistencia de insulina y la hiperinsulinemia.^{79,80} 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.⁸⁰ 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.⁷⁹ Además, la RI/hiperinsulinemia existe en normotensos, parientes de primer grado de individuos con hipertensión esencial.⁸¹⁻⁸⁵ 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.⁸⁶⁻⁹⁰

El estudio que parece ser el más relevante en este tema fue realizado por Skarfors *et al.*,⁸⁹ 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.⁸⁹⁻⁹⁰ 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 factorial¹⁷ 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.⁹¹ 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 continuas⁹² 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

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 hematócrito
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 ≥ 100 mg/dL y ≤ 120 mg/dL

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 no 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.⁹²⁻⁹⁵

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,^{92,96} 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 conjuntiva,¹⁷ 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 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^{4,15,16} (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

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	
	%	%	%	%
Sexo femenino				
< 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
Sexo masculino				
< 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)

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.^{56,57}

Genética e hipertensión arterial sistémica⁹⁷

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.⁹⁸

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.⁹⁸

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.⁹⁹⁻¹⁰⁰

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,

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.¹⁰⁰⁻¹⁰³ 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*¹⁰³

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*¹⁰²⁻¹⁰⁵

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 norteamericanas 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 norteamericanas.

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.¹⁰⁶⁻¹¹⁰

Hipertensión arterial resistente¹¹¹

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.¹¹²

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 esteroides (AINE), la clorpromazina, los corticosteroides, la ciclosporina, la eritropoyetina, los inhibidores de la monoamino-oxidasa, los anticonceptivos orales y los antidepresivos tricíclicos.¹¹⁵

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 renovascular¹¹³

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.

Feocromocitoma¹¹³⁻¹²⁰

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 primario¹²¹⁻¹²²

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 fludocortisona 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 espironolactona o eplerenona mientras se planea el procedimiento quirúrgico en caso de adenoma. La cirugía laparoscópica ha dado buenos resultados.

Coartación de aorta¹²³

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.¹²³

Síndrome de Cushing¹²⁴

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.¹²⁴

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.¹²⁵

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.¹²⁶

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.¹⁰⁶ 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 drogas¹¹²

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 conjunta,¹⁵ utilizado en la ENSANUT 2000,⁴ 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

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 [†] 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.

[†]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)¹²⁷

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,¹²⁷ 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.

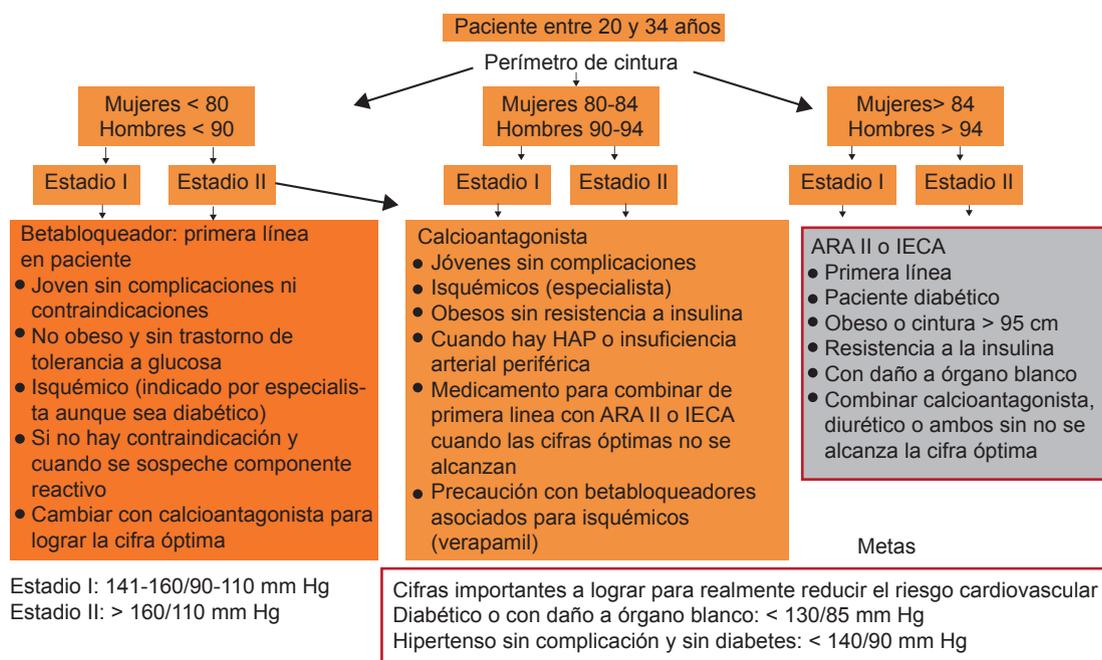


Figura 8 Sugerencia terapéutica en pacientes hipertensos entre 20 y 34 años. Basado en el cuadro XII

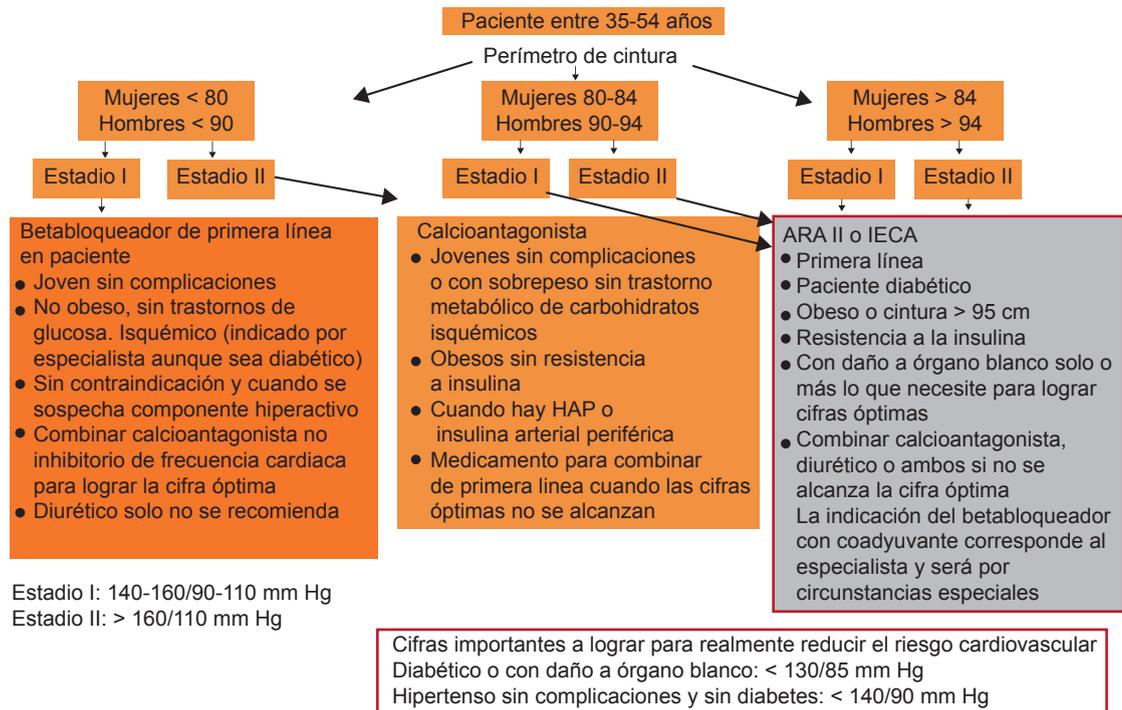


Figura 9 Sugerencia terapéutica en pacientes hipertensos entre 35 y 54 años. Basada en el cuadro XII.

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, limítrofe 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 TROPHY¹²⁸ 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

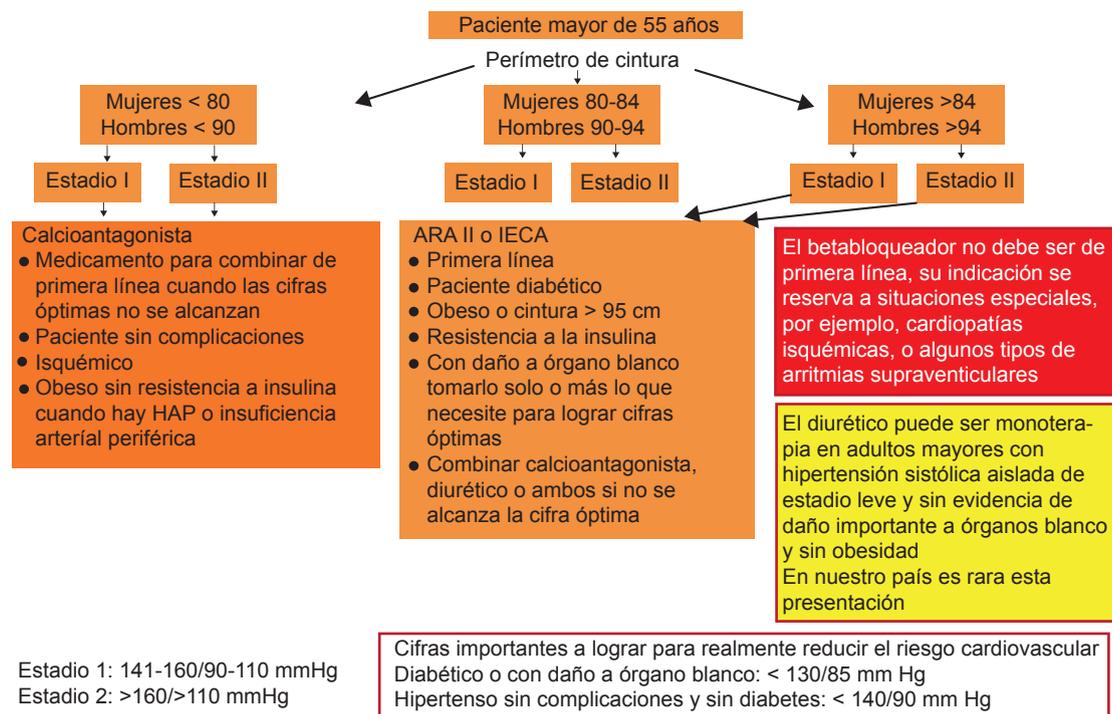


Figura 10 Sugerencia terapéutica en pacientes hipertensos mayores de 55 años. Basada en el cuadro XII.

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.^{129,130}

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)¹³¹ 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 estimulación 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 palomitas 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 sí 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-A-2 (-)	Considere tratamiento inicial con BB, agregue diurético o A-Ca ⁺⁺ 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 ⁺⁺ si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-B-1 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca ⁺⁺ , 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 ⁺⁺ si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
I-B-2 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca ⁺⁺ , 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-B-1 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca ⁺⁺ , 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 ⁺⁺ si la meta no se alcanza. Ejercicio y dieta balanceada
II-B-2 (-)	Dieta para bajar de peso. Considere tratamiento inicial con A-Ca ⁺⁺ , 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ 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 ⁺⁺ , 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 ⁺⁺ 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 reflexionar¹³²

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^{++}) 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^{++} (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^{133,134} 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 energético de la presión sanguínea y de los triglicéridos, se han generado múltiples controversias. El estudio continúa y se modificó el tratamiento energético de la glucosa; se esperan resultados finales entre 2015 y 2020 y resultará interesante conocer sus conclusiones.^{135,136}

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

1. 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 Cardio-

vascular Outcome Claims; March, 15, 2011;76 FR 14024:1-12. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm075072.pdf>

2. Mascie-Taylor CG, Karim E. The burden of chronic disease. *Science*. 2003;302: 1921-2.
3. 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.
4. 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.
 5. 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.
 6. [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.
 7. 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>
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Wang R. Lack of effect of guideline changes on hypertension control por patients with diabetes in the US, 1995-2005. *Diabetes Care*. 2007;30:49-52.
 16. Rosas M. Arterial hypertension in Mexico and its association with other risk factors. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73 Suppl 1: S137-40.
 17. 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.
 18. Feinstein AR. *Multivariable Analysis: An introduction*. New Haven, Connecticut: Yale University Press; 1996. pp. 297-369.
 19. Shariff NJ. Utilizing the Delphi Survey Approach: A Review. *J Nurs Care*. 2015;4:246. doi:10.4172/2167-1168.1000246
 20. 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.
 21. Campbell NRC, Tu K, Brant R, Duong-Hua M, McAlister FA. The Impact of the Canadian Hypertension Education Program on Antihypertensive Prescribing Trens for the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. *Hypertension*. 2006;47:22-8.
 22. 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.
 23. Lohr KN. Rating the strength of scientific evidence: relevance for quality improvement programs. *Int J Qual Health Care*. 2004;16(1):9-18.
 24. Feinstein AR. "Clinical Judgment" revisited: the distraction of quantitative models. *Ann Intern Med*. 1994;120:799-805.
 25. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Disponible en <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>
 26. Stevo 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.
 27. 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.
 28. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood-pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35:844-51.
 29. American Heart Association. Home monitoring of high blood pressure. Disponible en <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=576>
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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, Rudnichi 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, Altinisik 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. Stuveling 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. Dahlöf 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, Rossales 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, Dahlöf 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, Strigevisky 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. Mbanya 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-Järvinen 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 bloodpressure: 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 hypertensive: 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. Riskfactors 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 bloodpressure 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, Mancina 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
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 antianginosa de la ivabradina. Mecanismos de acción

- diferenciales con otros fármacos antianginosos. *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
136. The ONTARGET INVESTIGATORS. Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Eng J Med.* 2008;15:1547-59.