

ATEROMA

SUPLEMENTO Agosto 2025

Consenso HTA LATAM 2024 - 2025

Editor ATEROMA:
Dr. Samuel Córdova Roca
Editor Suplemento ATEROMA
(Agosto 2025)
Dr. Alejandro Yenes Moerbeck



LIGA HTA LATAM
Unidos contra la HTA

Amigos míos, bienvenidos todos a este compendio “LIGA DE LA HTA LATAM” años 2024 - 2025.

<<Dicen que antes de entrar al mar, el río tiembla de miedo...mira para atrás todo el camino recorrido, cumbres, montañas, el largo y sinuoso camino abierto a través de selvas y poblados y ve frente así, un océano tan grande, que entrar en él solo puede significar desaparecer para siempre. pero no hay otra manera, el río no puede volver. nadie puede volver. volver atrás es impensable en la **existencia**.
El río necesita aceptar su naturaleza y entrar en el océano con lo cual se diluirá el miedo, entonces entenderá que no se trata de desaparecer sino de convertirse en océano.>>

Estas palabras de KHALIL GIBRAN poeta y escritor Libanes sintetizan muy bien nuestro sentir al patrocinar la LIGA PARA LA HTA LATAM.
LIGA HTA LATAM, UN RÍO QUE ASPIRA A SER OCEANO

Es el momento de agradecer a quienes nos han acompañado en esta travesía inicial queremos:

Agradecer a los líderes coordinadores generales del proceso
Dr Juan Ignacio Gonzalez Barriga
Dra Carla Constanza Saavedra Pacheco

Agradecer a los líderes participantes especialistas
Dr. Héctor Caupolicán Díaz Yarra
Dra Paola Teresa Koslowski
Dr Ludwig Bernardo Alexandro Plate Bargiela
Dra Carmen Lia Solis Merino
Dr Gabriel Micali

Agradecer a los médicos inscritos para participar en los workshops de redacción

Mónica Siles Cangas
 Sofía Daza Espinoza
 Valeria Jimena Martínez Águila
 María Bernardita Martínez Olavarría
 Thomas Petri Avendaño
 Camilo Montealegre Contreras
 Nicolas Vergara Saavedra
 Paola Andrea Angarita Lozano
 Biviana Esther Durango Castaño
 Carolina Santa Cruz Benítez
 Camilo Beleño Herazo
 Macarena Plaza De Los Reyes Muñoz
 Ella Hidd Farias
 Deyvi Mujica Castillo
 Lucia Chávez Vega
 Paolsy Delgado Lopez
 Maria Anaya Dager
 Danny Jaramillo Quintana
 Hugo Fernando Cuevas Medalla
 Yesenia Patiño Parra
 Jorge Bustos Perez
 Sandra Izquierdo Nieto
 Miguel Murillo Pacheco
 Roberto Gutierrez Valdivia
 Valeria Muñoz Tobar
 Tatiana Ramirez De Plaza
 Miguel Mendoza Rifo
 Angelo Rodríguez Zurita
 Taimi Silva Caraballo
 Juan Carlos Marze Condori
 Julián Sepúlveda Tellerías
 Adrian Villalobos Quevedo
 Camila Aguila Rodriguez
 Alejandra María Romero Miranda
 Polo Andres Ojeda Aguayo
 Jennyfer Uriana Barros
 Verónica Camaniero Segovia
 Maria Johanna Katherine Apeleo Zubiri
 Carmen Gómez Barrios
 Jorge Fraga Huici
 Maria Angélica Rivas De Davila
 Edison Hernández Mora
 Carmen Erices Villagrán
 William Carlos Sañay Cargua
 Nelson Rodolfo Acevedo Bustamante
 Mariana Emmanuella Pellerano Araya
 Ruben Slater Torres
 Rutu Perez Gonzalez
 Luis Machado Gonzalez
 Veronica Fajardo Lopes
 Héctor Plaza Moreira
 Hubert Pastas Morales
 Peter Molina Campoverde
 Andrea Torres Vera
 Dianelis Mullen Tablada
 Miguel Almenarez Garcia
 Cristina Saldias Porras
 Victoria Benavente Poblete
 Gonzalo Muñoz Muñoz
 Alicia Cotes Altamiranda
 Jose Alexander Galindo Pinzón

Fernanda Palma Poblete
 Pablo Montecinos Concha
 Paola Alvarez Lopez
 Mariela Prieto Céspedes
 Andrea Reyes Barazarte
 Romulo Sanchez Aguilar
 Daniela Verónica Torres Alvarez
 Juan Fernando Llerena Tamayo
 Joel Haroldo Gatica Zambrano
 Bárbara Valenzuela Romero
 Mariela Ibáñez Bastidas
 Tania Radic Stuart
 Alfredo Domingo Escobar Becker
 Mavis Carrillo Ruano
 Guillermo Alberto Casanova Soto
 Aristides Colmenares Paredes
 Andrés Galleguillos Guerra
 Raul Ernesto Vargas Ramírez
 Jocelyn Muñoz Valdes
 Maria Gabriela Sarrás Saez
 Eveling Prieto Saavedra
 Karina Castillo Fuentevilla
 Mariela Prieto Alvarado
 Jorge Velastegui Murgueitio
 Luciano Beneyte Giner
 Andrea Bermeo Pesantez
 Edgar Perez Espina
 Andrea Dávila Bueno
 Cristian Andrés Aguilar Dreyse
 Orianne Alejandra Fuentes Espinoza
 Catalina Ibañez Pereira
 Sebastián Ignacio Gómez Quezada
 Roger Gonzalez Cortez
 Héctor Andrés Quiroz Navarrete
 Roy Aldridge López
 Paola Margarita Moreno Florez
 Laura Bertin Cortés-monroy
 Valeria Vidal Riveros
 Carolina Maluenda Valladares
 Carlos Amado Aróstica Olave
 Francisco Javier Varas De La Jara
 Jose Miguel Zuñiga Mañaricua
 Antonio Intriago Vega
 Cristian Roman Gallardo
 Billy Jack Hooker Archbold
 Karla Ancieta Zambrano
 Mario Esparza Guerra
 Evelyn Medina Bravo
 Pilar Andrea Salgado Contreras
 Adys Labori De Ruiz
 Jorge Palma Martinez
 Erika Nathalie Hinojosa Leon
 Alexis Salazar Russian
 Alejandra Vergara Vargas
 Andres Felipe Aguilar Zorrilla
 Patricio Alejandro Montecinos Oyarzun

A modo de comienzo



El médico generalista a nivel profesional, es quien tiene la llave para derrotar el flagelo de las enfermedades no transmisibles tales como Hipertensión arterial, Dislipemia, Diabetes entre otras.

Actividades como la "LIGA DE HTA LATAM" y similares son un ámbito donde el médico general recibirá, sin costo económico, actualización continua de su conocimiento y aun más nos mueve el deseo de integrarlo activamente a nivel latinoamericano, en la revisión de la data de HTA y confección de directrices para nuestro quehacer diario.

Hemos convocados a destacados médicos especialistas (Líderes), a integrarse en una mesa directiva y liderar el proceso LIGA LATAM HTA 2023-2025 en su rol de consejeros. A ellos se sumaron otros expertos, generando liderazgo en 18 workshops, que cubren las temáticas más controversiales en el manejo diario de la hipertensión arterial.

El año 2023 fue destinado a seleccionar los LÍDERES y recopilar la información de los últimos 5 años publicada en HTA. Durante el año 2024 se

desarrolló la segunda instancia de este proyecto convocando a médicos generales en Chile a participar en los diversos Workshops revisando la literatura seleccionada y redactando en forma primaria este contenido, en nuestro proyecto correspondió a Chile jugar un rol de piloto escalable a buena parte de Latinoamérica durante el bienio 2025 – 2026. La productividad del año 2024 se ha vertido en este EBOOK **de distribución gratuita** que esperamos revisar y engrosar con nuevos temas durante el bienio en curso con el aporte de las comunidades Latinoamericanas.

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck
Presidente LIGA HTA LATAM

Dedicamos esta obra a nuestros conyuges e hijos quienes han cedido parte de sus horas de convivencia familiar, generosamente para el bien de Uds y sus pacientes.

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck
Dr. Juan Ignacio Gonzalez Barriga
Dra. Carla Constanza Saavedra Pacheco

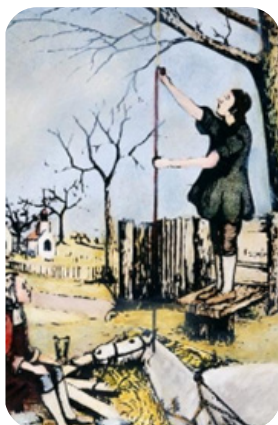
HISTORIA DE LA HTA: Una Comedia de Equivocaciones.

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck
Cardiólogo, Médico Internista, Intensivista

"Un recorrido por los hitos importantes"

La historia de la hipertensión se remonta a mucho tiempo atrás. Existen datos tan antiguos como de 2600 a. C. en los que se reporta el uso de la acupuntura, la venodisección y el sangrado inducido por las sanguijuelas para el tratamiento de la condición llamada "enfermedad del pulso duro".

La Biblioteca de Asurbanipal en Nínive (669-626 a.C.) tenía detalles sobre el uso de los dos últimos procedimientos, además, en la antigua China e India, para la medicina ayurvédica la calidad del pulso de un individuo era considerada como la ventana para conocer el estado del sistema cardiovascular. [1-3]



Para el manejo de la "enfermedad del pulso duro", Soranas de Éfeso (año 120 d.c.)

recomendó ahuecar la columna vertebral para atraer los espíritus animales hacia abajo y hacia afuera.

No es hasta el tiempo del Papa Benedictino XIV, caracterizado por el Absolutismo, Ilustración y Revolución (Siglos XVII y XVIII) en que se registran los primeros intentos de medir la Presión Arterial.

El descubrimiento de la presión sanguínea año 1711 ha sido atribuido a Stephen Hales, poeta, orador y sacerdote nacido en Inglaterra (1667- 1761). Practicando experimentos innovadores insertando tubos finos en las arterias de los animales, observó el ascenso y descenso de la sangre por ellos y llegó a la conclusión de que se debía

a fluctuación de presión en arterias, proporcionando información valiosa sobre el sistema circulatorio. Primera medición cuantitativa de PA.

El Siglo XIX denominado también el “Siglo de los inventos” contribuye en forma notable al entendimiento de la HTA.

Étienne-Jules Marey Fisiólogo y crono-fotógrafo, Nacido en Beaune, Francia, en 1830, fue a París en 1849 para matricularse en la facultad de medicina para estudiar cirugía y fisiología. Graduado médico en 1859, en 1864 fundó un pequeño laboratorio en París donde estudió la circulación de la sangre. En dicho laboratorio (1863), mejora el esfigmógrafo del fisiólogo alemán Karl von Vierordt (1854), aparato para monitorizar el movimiento del sistema circulatorio (Pulso).

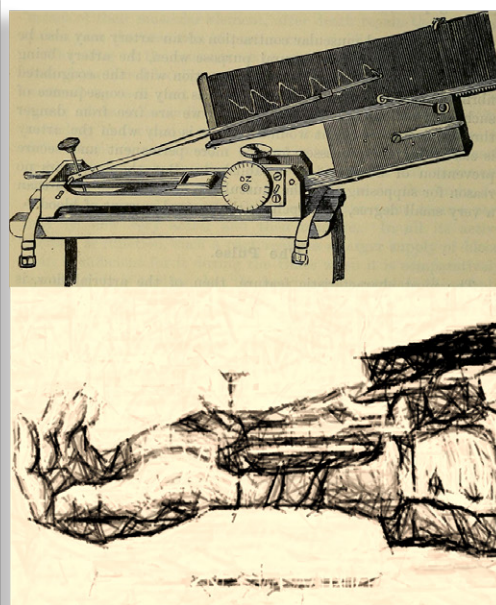


Trabajando con un relojero, fabricó un dispositivo basado en resortes que podía medir la tensión del pulso radial, primera versión portátil del esfig-

mógrafo inventado por Étienne-Jules Marey una década antes en Francia. [4]

Cualquier artículo sobre la his-

toria de la hipertensión, sin embargo, está incompleto sin mencionar la contribución de Akbar Mahomed en el desarrollo del concepto moderno de hipertensión. A finales del siglo XIX, Frederick Akbar Mahomed mientras trabajaba en el hospital Guy de Londres, describió por primera vez afecciones que más tarde se conocieron como "hipertensión esencial", separándose de los cambios vasculares similares observados en la glomerulonefritis crónica, como la enfermedad de Bright. Algunas de las contribuciones notables de Akbar Mahomed fueron la demostración de que la presión arterial alta podría existir en individuos aparentemente sanos, que la presión arterial alta era más probable en las poblaciones de mayor edad, y que el corazón, los riñones y el cerebro podrían verse afectados por la tensión arterial alta. [5,6]



Frederick Akbar Mahomed realizó importantes contribuciones que permitieron la denominación de hipertensión esencial para diferenciarla de los cambios vistos en la enfermedad renal crónica.

“HTA Esencial”: Única enfermedad humana calificada como “esencial”

En las últimas décadas, el término “hipertensión esencial” se ha arraigado en nuestro vocabulario médico. No solo lo usamos en nuestra jerga médica habitual, el término se codificó desde CIE-9. (CIE: clasificación internacional de Enfermedades efectuado por el servicio de Salud pública de

EEUU y la administración de veteranos de guerra).

Como comunidad médica, no clasificamos ninguna otra afección patológica común, como la obesidad, la DMNID o la enfermedad coronaria como “esencial”.

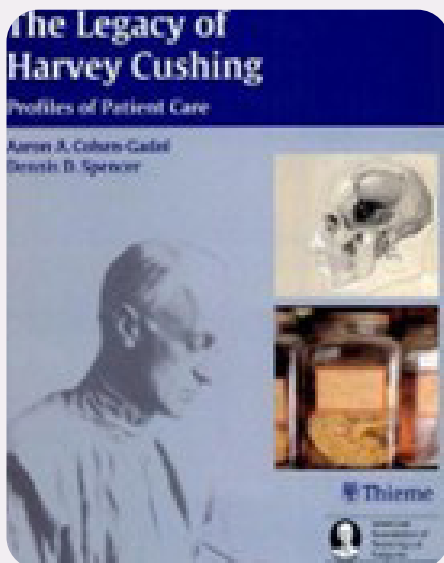
Además, con el fin de distinguir la variedad común de hipertensión de una hipertensión relacionada con la etiología específica, la llamada hipertensión secundaria, el término alternativo más lógico habría sido hipertensión “primaria”.

Scipione Riva-Rocci (1863-1937), Médico italiano internista y pediatra, nativo de Almette, Piamonte. Obtiene su grado médico en 1888, de la Universidad de Turín, y de 1900 a 1928 es director del Hospital de Varese. En 1890 inventó el manómetro de presión arterial y el manómetro de mercurio. Desarrolla una versión simple de usar del esfigmomanómetro. Un originalísimo esfigmomanómetro con objetos tan comunes como un tintero, algunas pipas de cobre, tubos de bicicleta, y una cantidad de mercurio. Sus iniciales RR a veces se usaban para indicar PA medida con su técnica.



Von Recklinghausen (1833 - 1910)

En 1901 corrigió un error en el diseño del brazalete propuesto por RIVA ROCCI, aumentándole a



12 cm de ancho, ya que este era muy estrecho y solo tenía 5 cm de amplitud. este método permitió identificar la presión arterial sistólica (PAS), pero no la presión arterial diastólica (PAD), razón por la cual se empezó a emplear la técnica oscilatoria

Harvey Cushing (1839 -1939)

Mejoró el esfigmomanómetro de mercurio de Riva-Rocci, induciendo su uso en Estados Unidos y que posteriormente usarían los médicos en todo el mundo. [7]

El Tiocianato de sodio fue la pri-

mera sustancia química utilizada en el tratamiento de HTA, por Treupel y Edinger en 1900, y Hines en la clínica Mayo; Potencialmente tóxico, los efectos secundarios eran muchos y se volvió impopular.

En 1904 Surge la Dietoterapia constituyendo las Primeras escaramuzas terapéuticas eficientes, La restricción de sodio se abogó después de que se demostrara el papel del sodio ese año. En este ítem es conveniente no olvidar a Kempner (1940) quien popularizó la “dieta de arroz” (un verdadero in-



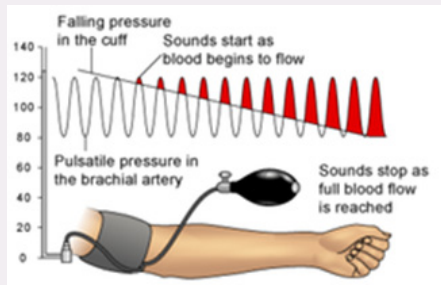
Nikolai Sergeivich Korotkoff (1874-1920)

Este Cirujano ruso, utilizó la auscultación de la arteria debajo del manguito con oclusión completa del flujo sanguíneo. La medición pasó de ser anecdótica desde en-

tonces, a ser una medición mucho más objetiva, permitiendo la identificación de la PA diastólica.

Tanto Theodore Janeway como Harvey Cushing ayudaron a introducir el esfigmomanómetro en los Estados Unidos. Los primeros estudios realizados por Janeway y otros encontraron que la PA sistólica máxima esperada era de 140 mmHg y el corte estaba más cerca de 160 mmHg. [8]

Hemos avanzado importante-mente en el relato cronológico de la HTA, pero ¿no les parece curioso que aún no hubiéramos mencionado quién descubre que la HTA, producía daño? ¡SORPRESA! Ningún galeno advirtió este pequeño detalle! fueron las compañías de seguros quienes reconocieron que los sujetos con hipertensión habían aumentado la mortalidad, lo que fue confirmado por un informe de la Com-



pañía Metropolitana de Seguros de Vida en 1912. Más aún, ello se produjo con una importante

oposición de sociedades médicas americanas que se sintieron ofendidas por el desatino de las compañías de seguro de opinar en asuntos para los cuales no estaban preparadas. [9]

El progreso en estudio de la HTA fue rápido en las primeras décadas del siglo XX

Janeway (1913) Acuña el nombre de "ENFERMEDAD VASCULAR HIPERTENSIVA"

Frank (1925) La denomina como "HIPERTONÍA ESENCIAL".

En el periodo de 1923 al 1947. La Cirugía irrumpe como una opción avasalladora.

Kraus instó al cirujano Fritz Bruening a realizar la primera operación de simpatectomía para la hipertensión (1923).

Operaciones más extensas fueron desarrolladas por Peet en 1947, Smithwick en 1953 y más tarde se introdujo la simpatectomía química: Cloruro de tetraetilamonio, hexametionio y otros. [10]

Afortunadamente este ímpetu invasivo no logró adherir muchos adeptos.

¿Reducir la PA?... "Algún tonto tratará de reducirla"

La incertidumbre sobre si pudiera ser útil reducir la PA y la soberbia del grupo médico frente a las evidencias señaladas por las

compañías de seguros resultan complejas de recordar.

John Hay escribió, en 1931, que "la presión arterial alta es a menudo el castigo del éxito". Afirmó en su sección de conclusiones: "El mayor peligro para un hombre con presión arterial alta radica en su descubrimiento, porque entonces es seguro que algún tonto tratará de reducirla". Mas adelante la HTA maligna (PAD > 110 mmHg), dio lugar a tasas de mortalidad del 80% por año. El uso de diuréticos demostrará que, en una población similar de pacientes, la tasa de mortalidad se redujo notablemente [11-13] abriendo puertas a la terapia farmacológica.

Con la llegada del esfigmomanómetro de mercurio y la definición de la PAS y PAD por la aparición y desaparición de los sonidos de Korotkoff, como se escuchan a través del estetoscopio, surgió el concepto cuantitativo moderno de hipertensión, dividido en categorías sistólica y diastólica.

A mediados del siglo XX, la comprobación de la PA con esfigmomanómetro se convirtió en parte del examen físico de rutina en hospitales y clínicas. [14,15] Pero su afán era meramente testimonial.

La Historia de los tres grandes, al término 2ª guerra mundial (YALTA)

En la foto Wiston Churchill (UK), Franklin Roosevelt (USA), Iosif Stalin (URSS).



Datos clínicos de sus médicos personales y autopsias, confirman la existencia de arteriosclerosis coronaria y cerebral. Presentes en estos tres importantes líderes políticos, durante la conferencia de Yalta y su posterior fallecimiento como consecuencia de ellas.

Las cifras normales u óptimas?

Cuando posaron en Yalta para la fotografía los tres líderes sufrían enfermedades cerebrovasculares avanzadas de etiología arteriosclerosa y todos habían sobrevivido, al menos, a un infarto agudo de miocardio, que se había mantenido en el más absoluto secreto.

Franklin Roosevelt era aún el 32º Presidente EEUU, cuando su

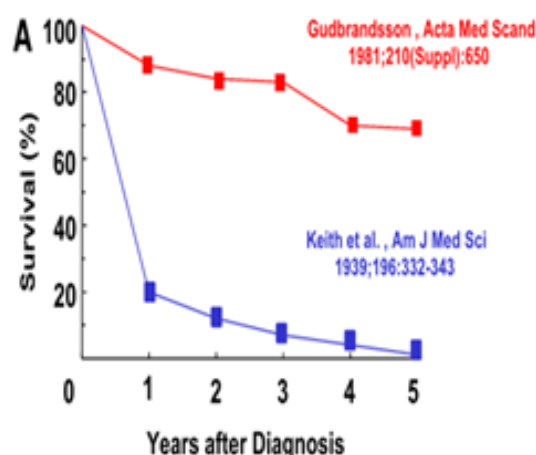
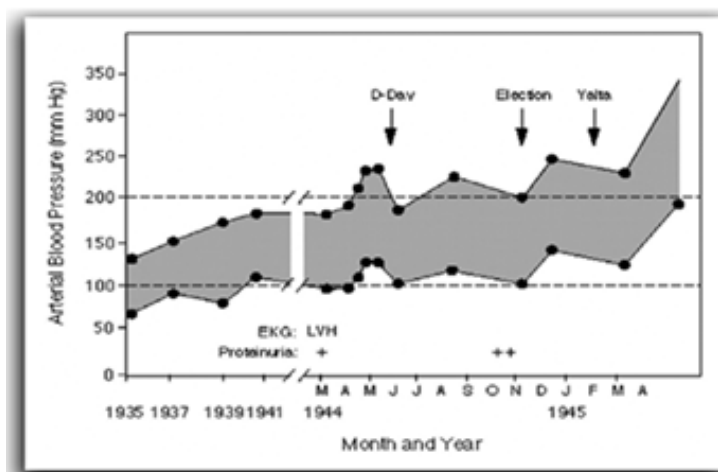
médico le declaró que se encontraba en excelentes condiciones a pesar de tener unas cifras tensionales elevadas y murió de un accidente cerebrovascular producto de una hipertensión no controlada.

Sus cifras tensionales reportadas en 1940 de 180/88 mmHg y en 1941 de 188/105 mmHg, fueron consideradas normales por los médicos de la época.

En 1942 después de un examen médico en el hospital naval de Bethesda que reveló HTA y cardiomegalia, su médico personal el Dr. Howard Bruenn, consignó una PA de 220/110 mmHg, asociado a isquemia miocárdica en su electrocardiograma, todo ello mantenido bajo el más riguroso secreto como corresponde al conocimiento del estado de salud de un mandatario.

Como candidato demócrata gana por cuarta vez las elecciones presidenciales en noviembre de 1944 y viaja a Yalta meses después, en donde el presidente de EEUU enmascara su secuela hemipléjica ocultándose con la capa oscura del ejército americano.

Valores de 10 años en la PA del Presidente Roosevelt durante diversos acontecimientos históricos



El Dr. Bruenn la noche del 12 de abril, a la edad de los 63 años del presidente anotó, al momento de su muerte, una tensión arterial de 300/190mmHg.

Iosif Stalin (1878-1953) Presidente del Consejo de Ministros URSS

Stalin fue alcohólico e hipertenso, revelado años después de su muerte con la llegada al poder de Gorbachov y acceso a documentos que permanecían secretos.

1940 Stalin padecía angina, en 1944 sufrió un IAM y TIA ..

Lo más llamativo de su constitución mental, según los testimonios aportados por David Owen en su libro, era su extrema paranoia, que le llevó durante años a ordenar ejecuciones sistemáticas para mantenerse en el poder. En 1950 acusó al Prof. Etinger, un prestigioso médico judío, de haberlo criticado y ordenó su detención, siendo torturado hasta morir. Fue ese el comienzo de la llamada «conspiración de los médicos», con la detención y muerte de cinco médicos más, incluido su viejo médico y amigo el Prof. Vladimir Vinogradov, acusado de conspirar contra Stalin. Estos hechos motivaron la negativa de Stalin a ser tratado por ningún médico pues estaba convencido de que querían envenenarlo y cuando murió, por la misma

causa que Roosevelt, el 5 de marzo de 1953, a los 72 años, pasaron 12 horas sin que Beria y Molotov por temor, se atrevieran a hacer pública la noticia ni llamar a ningún médico. La autopsia demostró una hemorragia cerebral masiva.

Wiston Churchill (1874 – 1965) Primer ministro UK.

En 1941 presenta un IAM y varios ataques recurrentes de isquemia cerebral transitoria y trombosis cerebral. Padecía, un trastorno bipolar (maníaco-depresivo) con períodos de euforia y depresión, a los que él se refería como «los días del perro negro».

Durante junio de 1953 sufrió una hemiplejía con afasia, mantenida en el más riguroso secreto, y fue incapaz de gobernar durante varias semanas. A los medios de comunicación se les dijo que el primer ministro padecía una gripe. Su yerno, diputado conservador, actuó en su lugar y tuvo que falsificar su firma repetidas veces.

Contra todo pronóstico, Churchill, con su leonina resistencia, pudo recuperarse, obligado a dimitir en 1955 por motivos de salud. Churchill no se rendía nunca, él decía que no sabía morir. La última década de su vida fue compleja, con fallos recurrentes de la circulación cerebral que le hicieron decir acerca de su situación «esto no es vida, solo un débil sustituto de ella». Ya no conocía a casi na-

die y se cuenta que al presidente J.F. Kennedy, cuando lo visitó en el yate de Onassis, lo confundió con un camarero. Falleció el 24 de enero de 1965, a los 91 años, por una hemorragia cerebral.

En 1948 Harry S. Truman 33avo Presidente de EEUU. Tres años después de la muerte de Roosevelt, promulgó la Ley Nacional del Corazón, con ello crea el camino para el estudio de las enfermedades cardíacas incluido el Estudio del Corazón de Framingham.

Los estudios de Framingham demostraron consistentemente que la hipertensión, dislipemia, se asocian con morbilidades CV como ACV, insuficiencia cardíaca e infartos de miocardio que condujeron a muertes prematuras. El riesgo era claramente mayor con HTA sistólica y diastólica. [16,17] La toma de conciencia impulsada por la ley nacional del corazón seduce con nuevos ímpetus de agresividad que se focalizan hacia la "HTA Severa" para la cual se propone e implementa uso de sedación mayor, Adrenalectomía e incluso Lobotomía frontal. Siendo auténticos, no podemos criticar con severidad estos artilugios terapéuticos. Para un adecuado juicio debemos compararlos con las soluciones médicas actuales que hemos ofrecido a nuestros pacientes: a modo de ejemplo un botón:

En 1949 los doctores Freis y Page, utilizaron agentes pirógenos y antimaláricos para provocar vasodilatación y tratar la "HTA maligna", acaso esto es muy distante de las soluciones dadas en el año 2020 para el COVID-19, donde se acuñó el lema "No a la vacuna ... Si a la Ivermectina". Recordemos que en ese periodo tres líderes políticos caen infectados en forma casi simultánea: Jair Bolsonaro de Brasil, Donald Trump de USA y Boris Johnson de Inglaterra y que se les ofreció como terapia Ivermectina, Hidroxicloroquina y otros aún más sorprendentes, todas éstas alternativas, respaldadas por estudios científicos

apresurados que posteriormente cayeron en descrédito.

Siglos XIX – XX: los siglos de la Hipertensión

A principios de la década de 1900, la HTA era rara (5% de la población adulta) en la mayoría de las áreas del mundo, con la excepción de Europa occidental y los Estados Unidos, donde la prevalencia era de entre 5 y 10%.

En el último siglo, acaece un notable aumento de la HTA, y hoy en día la prevalencia es de entre el 30 y el 40% de los adultos en la mayoría de las áreas del mundo. El aumento de la frecuencia de la HTA está fuertemente relacionado con el aumento de las tasas de obesidad y resistencia a la insulina.

Se estima que el presente año 2025, habrá más de 1.500 millones de personas con hipertensión, lo que convierte a la hipertensión en la enfermedad no transmisible más común. [18-20] En la década iniciada en 1950 se establece la conexión entre la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares lo cual impulsa



grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la HTA.

Principales hitos farmacológicos acaecidos entre 1950 y 1980 [21]

- Smithwick en 1953 y otros, introdujo la simpatectomía química: cloruro de tetraetilamonio, hexametionio y otros.

- Zianis en 1948, Burt y Graham

en 1950, Smirk en 1950, el anti-palúdico pentaquina,

- El bretilio y la guanetidina fueron estudiados por Freis en 1947, y 1960 respectivamente.

- La hidralazina fue estudiada por Reubi en 1949, y todavía se utiliza hoy en día, especialmente en el tratamiento de la toxemia.

- El paso más importante se produjo con la introducción del primer diurético eficaz por vía oral, la clorotiazida, por Freis, Wilson y Parish en 1957

- Los diuréticos mercuriales que se probaron algunos años antes fueron un fracaso.

- Los Betabloqueantes aparecieron en la década de 1960 con la descripción por Prichard y Gillam en 1964 de su trabajo sobre el propranolol,

- Alfa-metil-dopa que fue descrita por Oates, Gillespie, Udenfriend y Sjoerdsma en 1960,

- Inhibidores de la enzima convertidora aparecieron a principios de la década de 1980 con las contribuciones de John Alexander de Squibb, y los trabajos de John Ltiragh y su equipo sobre el captopril y más tarde enalapril.

- Bloqueadores de los canales de calcio fueron ampliamente estudiados, y el nifedipino, el verapamilo y otros fueron rápidamente populares.

La Bendita HTA y su manto protector (1960)

Antes de 1960 existían grandes controversias respecto si la HTA leve debía tratarse, ya que algunas autoridades médicas lo veían como un fenómeno compensatorio, respuesta a una enfermedad microvascular.

En 1960 Framingham y otras investigaciones epidemiológicas sugieren que incluso la HTA leve podría aumentar el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y daño renal crónico reconociéndose a HTA como un peligro de salud pública. Dejando caer una lápida sobre los comentarios retrógrados de la terapia antihipertensiva, marcando un antes y un después de la actitud terapéutica. [22-24]

HTA: Una respuesta natriurética a la tensión arterial:

En 1963, Borst y Borst-De Geus propusieron que existía una incapacidad relativa del riñón para excretar sal, bajo la hipótesis de que "la hipertensión es parte de una reacción homeostática a la producción deficiente de sodio renal". Guyton desarrolló aún más esta hipótesis, postulando que el control a largo plazo de la PA se basaba en la capacidad del riñón para responder con una natriuresis apropiada a la variación de PA. Un deterioro en la relación presión-natriuresis requiere un incremento en la PA para mantener el volumen de líquido extracelular dentro de los límites normales. [25, 26]

"La metamorfosis en 50 años la HTA, evolucionando de intratable a tratable"

HTA era considerada una enfermedad esencial y no sería una afección tratable.

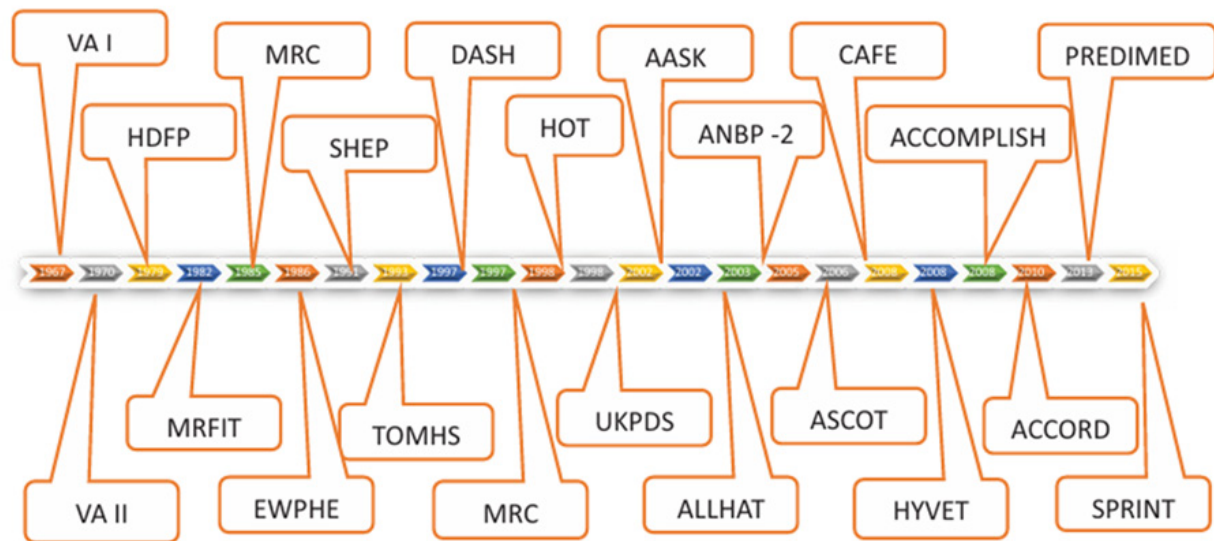
La introducción de los diuréticos tiazídicos a finales de los años 50 aportó grandes avances al tratamiento, el ambicioso estudio cooperativo multicéntrico de AV (fases 1 y 2) iniciado en 1964 para la hipertensión diastólica que oscilaba entre 90 y 129 mmHg y completado en 1971 estableció por primera vez que el tratamiento de la hipertensión diastólica (PAD) reducía los eventos cardiovasculares tales como el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, mejorando la mortalidad.

La HTA Diastólica se ungió como la gran

Una editorial, incendió el ambiente: En la revista "Archive of Internal medicine" de 1965, dos distinguidos profesores de medicina en New York publican: "Es una experiencia común que muchos pacientes viven vidas médicamente tranquilas a pesar de la elevación prolongada y considerable de la presión arterial. En la experiencia de nuestro grupo de estudio con 241 pacientes hipertensos vivos, seguidos durante 10 a 25 años, el llamado curso benigno fue la regla, no la excepción", "Basta con echar la vista atrás a los últimos 50 años para asombrarse y preocuparse profundamente por el entusiasmo mundial generado por muchas terapias propuestas para la hipertensión que finalmente encontraron su merecido destino: el olvido" y "En la actualidad no se dispone de técnicas aceptables para obtener las pruebas necesarias. Creemos que las técnicas críticas diseñadas para dar una respuesta más precisa y científica al problema en discusión aparecerán mucho antes en un ambiente de menos entusiasmo y más cautela en la interpretación de los resultados e implicaciones de esta forma de terapia". [29,30]

En 1967 se publica la primera publicación de un estudio multicéntrico, el "Primer estudio de investigación cooperativa de VA sobre la hipertensión".

El estudio cooperativo de la Administración de



responsable del daño inducido por HTA, de esta forma, en la década siguiente, el tratamiento de la PAD orientado a objetivos de 90 mmHg se convirtió en la recomendación terapéutica estándar.

Las controversias sin embargo resucitan en 1965, ¿Debe tratarse la HTA?

La comunidad médica debatía nuevamente sobre si existía la necesidad de tratar la variedad común de hipertensión, que para entonces se llamaba "hipertensión esencial" porque se consideraba un componente inevitable, y por lo tanto esencial, del proceso de envejecimiento.

Veteranos (VA) sobre agentes antihipertensivos fue un hito importante alcanzado en la medicina.

(gráfico 1)

Objetivo: Examinar el efecto del tratamiento activo con hidroclorotiazida (HCTZ), reserpina e hidralazina versus placebo en la PAD 115-129 mmHg.

Los resultados de este estudio demostraron una caída de la presión arterial en el grupo de intervención que obtuvo una PAD promedio de 91,6 mmHg vs 119 mmHg en el grupo control, mostrando

un claro beneficio en morbilidad y mortalidad, siendo aún más notable en la reducción de la progresión a hipertensión acelerada o maligna para el grupo de tratamiento.

El estudio de los veteranos fase 2 (VAII) estableció por primera vez que la HTA diastólica > 90 a 129 era tratable con fármacos disponibles reduciendo los ACV, la ICC y la mortalidad.

El estudio HDFP afirmó que el objetivo del tratamiento de la PA hasta el objetivo diastólico de 90 mmHg dio resultados CV mucho mejores que el tratamiento habitual de la PA. **MRC y EWHPE** confirmaron esto para pacientes más jóvenes y mayores, respectivamente, en población no estadounidense. El estudio MRFIT mostró que de los tres factores de riesgo de cardiopatía coronaria (hiperlipidemia, tabaquismo e hipertensión), solo la hipertensión era efectivamente tratable con los medicamentos disponibles en ese momento. **El estudio SHEP** amplió la definición de hipertensión tratable para incluir la hipertensión sistólica aislada, cuyo tratamiento en ancianos proporcionó profundos beneficios cardiovasculares y de mortalidad. **El estudio DASH** mostró de manera convincente los beneficios de la dieta de tipo mediterráneo en la reducción de la presión arterial y que la restricción de sal se suma a ese beneficio. **El estudio HOT** estableció que la reducción de la presión diastólica (80 mmHg) es incluso más beneficiosa que en cualquier otro grupo de edad. **El estudio ACCOMPLISH** mostró una superioridad de la combinación de IECA y BCC sobre la ECA y la tiazida (HCTZ y no CTDN) para los resultados CV. **El estudio ACCORD** mostró que, en los diabéticos, la reducción del objetivo de PAS a 120 mmHg en lugar de 140 mmHg convencional no agregó una reducción adicional en los resultados CV o renales. **El estudio SPRINT** mostró beneficios significativos en la mortalidad y los beneficios cardiovasculares en el grupo con un objetivo de tratamiento de la presión arterial sistólica de 120 mmHg en comparación con el objetivo de 140 mmHg en pacientes no diabéticos.

En la década 1980 y al inicio del 1990, destaca el desarrollo de medicamentos más efectivos para controlar la presión arterial y su impacto en la prevención de complicaciones graves.

En 1986, en búsqueda de las edades a tratar y la identificación de los grupos que se benefician del tratamiento de la hipertensión se publicó el primer gran estudio de HTA en población exclusivamente adulta mayor: **“EWHPE- European Working Party High Blood Pressure in the Elderly”**

La HTA sistólica aislada no se consideró tratable hasta **1991, con el estudio SHEP “Systolic Hypertension in the Elderly Program”** (programa de hipertensión sistólica en ancianos) que mostró beneficios del tratamiento de la presión arterial sistólica por encima de 160 mmHg utilizando solo un régimen simple con pequeñas dosis de Clortalidona y adición de atenolol si era necesario.

1997 Estudio DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension. Ensayo controlado aleatorizado, prospectivo y multicéntrico con un total de 459 participantes, 133 hipertensos con una PAS < 160 mmHg, y una PAD entre 80 y 95 mmHg. El propósito de este estudio fue determinar si la dieta de tipo mediterráneo con o sin restricción de sal reducía la presión arterial. La mejor reducción de la PA fue **la dieta DASH** baja en sal. En comparación con el control con dieta alta en sal, La dieta DASH baja en sal redujo la presión

TIME LINE DE LA HIPERTENSIÓN (2000→2015)

Estudio	Año	Pregunta/cuestiones principales	Conclusión del estudio/impacto
AASK	2002	Para reducir la progresión de la ERC, la PAM 105 media es mejor con IECA, BB o BCC como fármaco?	No hubo diferencias en la meta media de PA de 92 vs. 105. El uso de IECA protegió mejor la progresión de la ERC que el BCC
ALLHAT	2002	En comparación con la tiazida antigua (CTDN), los nuevos medicamentos para la PA; CCB, IECA o AB tiene mejores resultados. (cerrado por alta incidencia de ICC)	No hubo diferencias en IAM para mortalidad o progresión de la ERC entre las 3 clases. CTDN vs. CCB para CHF RR 1,38. CTDN vs. IECA para ACV y CR de ICC 1,15 y 1,19
ANBP2	2003	IECA vs. tiazida (HCTZ), resultados CV en Australia	En este estudio, a diferencia de ALLHAT, IECA fue mejor en todos los eventos CV y el RR fue de 0,88
ASCOT	2005	CCB y IECA en comparación con BB y tiazida para el control de la presión arterial	El grupo de combinación de BCC e inhibidores de la ECA mostró mejores resultados CV
CAFÈ	2006	¿Por qué el betabloqueante para la presión arterial no previene el accidente cerebrovascular?	El betabloqueante reduce la presión arterial periférica, pero no la central (aórtica)
HYVET	2008	¿Debemos tratar a ancianos (>80) hipertensos (sys > 160)	Sí. El grupo tratado tuvo un 30% menos de accidente cerebrovascular y un 64% menos de ICC, un 21% menos de muerte
AC-SH	2008	Combinación de IECA + CCB mejor que IECA + tiazida (HCTZ)	El grupo IECA + BCC tuvo un ARR del 2,2% de eventos CV compuestos y muerte
ACCORD	2010	En diabéticos Objetivo PAS	No hubo diferencias significativas en la mortalidad, los eventos CV totales o la protección renal
SPRINT	2015	Igual que ACCORD pero en pacientes no diabéticos	Un 27 % mejoró la mortalidad por todas las causas y un 25 % en los resultados CV primarios

arterial en 7,1 y 11,5 mmHg en participantes normotensos e hipertensos, respectivamente.

1998 UKPDS Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido, Participaron 20 hospitales de Inglaterra, Escocia e Irlanda del Norte. Su objetivo fue determinar si un estrecho control de la PA previene las complicaciones macro y microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Este estudio demostró que el control estricto de la presión arterial ofrece beneficios muy significativos en varias categorías, mucho más que un control estricto del azúcar en sangre.

SIGLO XXI: Nuevo siglo, nuevas perspectivas, grandes avances:

- Internet
- Celulares
- Email
- Pantallas planas
- Redes sociales
- Hipertensión Sistólica

Con estos antecedentes es lógico esperar grandes novedades en el manejo de la HTA. De hecho, en los primeros quince años del siglo han aparecido grandes estudios (ver tabla 2) cuya evidencia ha obligado a reescribir varias veces la guías directrices de manejo de HTA liderando este tema **las Guías Americanas, Europeas y las de UK (NICE)**. Cada nueva guía parece borrar con el codo lo que la mano escribe, surgiendo una suerte de competencia que siempre busca sorprendernos y ...siempre lo logra.

Te invito ahora a investigar y conocer las guías internacionales de hipertensión de los últimos 10 años, ellas no son parte de la historia de la hipertensión, son parte de tu presente que te permitirá escribir una nueva historia, ahora sin equivocaciones.

REFERENCIAS

1. Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. y Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691-705.
2. Parati, G., Kjeldsen, S., Coca, A., Cushman, W. y Wang, J. (2021). Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. *Hypertension*, 77, 692-705.
3. Fischer, M., Choudhry, N., Brill, G., Avorn, J., Schneeweiss, S., Hutchins, D., Liberman, J., Brennan, T. y Shrank, W. (2011). Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *The American journal of medicine*, 124(11), 9-22.
4. Nasseh K., Frazee, S., Visaria, J., Vlahiotis, A. y Tian, Y. (2012). Cost of Medication Nonadherence Associated With Diabetes, Hypertension, and Dyslipidemia. *The American Journal of Pharmacy Benefits*, 4(2), 41-47.
5. Burnier, M. (2017). Drug adherence in hypertension. *Pharmacological Research*, 125, 142-149.
6. Guarín-Loaiza, G. y Pinilla-Roa, A. (2016). Adherencia al tratamiento antihipertensivo y su relación con la calidad de vida en pacientes de dos hospitales de Bogotá, D.C. 2013-2014. *Rev. Fac. Med.*, 64(4), 651-657.
7. Pagès-Puigdemont, N. y Valverde-Merino, M. (2018). Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*, 59(3), 163-172.
8. Frias, J., Viridi, N., Raja, P., Kim, Y., Savage G. y Osterberg, L. (2017). Effectiveness of Digital Medicines to Improve Clinical Outcomes in Patients with Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes: Prospective, Open-Label, Cluster-Randomized Pilot Clinical Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 19(7).
- 9.- OMS (2004). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. Organización Panamericana de la Salud.
10. Sandoval, D., Chacón, J., Muñoz, R., Henríquez, O., Koch, E. y Romero, T. (2014). Influencia de factores psicosociales en la adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo. Resultados de una cohorte del Programa de Salud Cardiovascular de la Región Metropolitana, Chile. *Rev Med Chile*, 142, 1245-1252.
11. Buckley, L., Labonville, S. y Barr, J. (2016). A Systematic Review of Beliefs About Hypertension And its Treatment Among African Americans. *Current Hypertension Reports*, 18(7), 52.
12. Mulhem, E., Lick, D., Varughese, J., Barton, E., Ripley, T. y Haveman, J. (2013). Adherence to medications after hospital discharge in the elderly. *International Journal of Family Medicine*, 2013(3).
13. Peña-Valenzuela, A., Ruiz-Cervantes, W., Barrios-Olán, C. y Chávez-Aguilasocho, A. (2023). Relación médico-paciente y adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 61(1), 55-60.
14. Coca, A., Kreutzb, R., Manolis, A. y Mancía, G. (2020). A Practical approach to switch from multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *Journal of Hypertension*, 38(10), 1890-1898.
15. Polaczyk, M., Olszanecka, A., Wojciechowska, W., Rajzer, M. y Stolarz-Skrzypek, K. (2023). Multiple drug intolerance in patients with arterial hypertension: prevalence and determining factors. *Polish archives of internal medicine*, 133(3).
- 16.- Aid, J. (2015). Adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes ambulatorios de un hospital urbano. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int*, 2(2), 43-51.
17. Pocohuanca-Ancco, L., Villacorta, J. y Hurtado-Roca, Y. (2021). Factores asociados a la no-adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes de un hospital del seguro social. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 14(3).
18. Izeogu, C., Kalinowski, J. y Schoenthaler, A. (2020). Strategies to Improve Adherence to Anti-Hypertensive Medications: a Narrative Review. *Current Hypertension Reports*, 22(12).
19. Buckley, L., Labonville, S. y Barr, J. (2016). A Systematic Review of Beliefs About Hypertension And its Treatment Among African Americans. *Current Hypertension Reports*, 18(7), 52.

ADHERENCIA A LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA: MÉTODOS PARA MEDIRLA Y FACTORES QUE INCIDEN EN ELLA.

Dr. Juan Ignacio González Barriga | Médico Familiar

Antecedentes

Es bien conocida entre los médicos la premisa de que las medicinas funcionan siempre y cuando el paciente las tome. Los estudios de adherencia a los tratamientos para la hipertensión cobran particular importancia al considerar que se trata de una enfermedad en muchos casos asintomática y silenciosa, por lo que, al igual que en otras enfermedades crónicas, ocurre que una gran cantidad de pacientes no sigue todas las indicaciones otorgadas por el médico. Al no haber una consecuencia directa e inmediata por no tomar el o los fármacos indicados, la sensación de riesgo es menor, y esto puede inducir a que las personas diagnosticadas con hipertensión no sean tan rigurosas a la hora de cumplir con las pautas señaladas por los especialistas.

Pero, ¿qué entendemos por adherencia? La OMS define la adherencia al tratamiento prolongado como “el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” (2004). Esta definición abarca no solo el consumo de medicamentos, sino que también los cambios en el estilo de vida que el paciente debe realizar, como cambios en la dieta, mayor actividad física, etc. Además, concibe a los pacientes como agentes activos de su tratamiento, y no solo como alguien que mantiene observancia de él.

Particularmente, en este artículo nos enfocaremos en la adherencia a los medicamentos, la que además posee tres componentes: inicio, implementación y discontinuación. [1] La falta de adherencia se puede encontrar en cualquiera de las tres etapas, ya sea porque el paciente nunca comenzó su tratamiento, porque su implementación fue defectuosa

(omisión de dosis, sobremedicación, desprolijidad en los horarios de ingesta), o porque el tratamiento se discontinuó sin que el médico lo haya prescrito.

Esta temática cobra aún más importancia cuando analizamos las cifras. “En general, entre el 43% y el 66% de los pacientes no se adhieren a sus medicamentos antihipertensivos prescritos, y después de 1 año, ≈40% de los pacientes con hipertensión podrían suspender su tratamiento farmacológico inicial. Además, ≈10% de los pacientes olvidan tomar sus medicamentos regularmente”. [2] Por otro lado, la no iniciación de las terapias llega a cifras tan altas como el 24%, cualquiera sea la enfermedad. [3] También se debe considerar el problema desde un punto de vista de políticas públicas, ya que sumado a los perjuicios que sufre el paciente, la falta de constancia en la toma de medicamentos genera un coste para el sistema de salud en su conjunto. Un estudio hecho en Estados Unidos estimó que el coste de la no adherencia asociada a diabetes, hipertensión y dislipidemia en adultos, era de \$105.8 mil millones de dólares para el año 2010. [4]

Ser conscientes de que seguir de manera responsable un tratamiento de una enfermedad crónica, permite ahorrar futuros costos derivados de hospitalizaciones y otras complicaciones de salud, tanto para el paciente como para el sistema de salud, haría que la población se adhiera de mejor manera a las indicaciones que les dan sus médicos.

Analizar los factores que inciden en la no adherencia es el objetivo de este artículo, pensando en que este análisis colaborará a abordar el problema de manera más informada por parte del personal de salud.

MÉTODOS PARA MEDIR LA ADHERENCIA A LOS MEDICAMENTOS

Existen diversos métodos para evaluar si los pacientes están consumiendo sus medicamentos o no, los cuales tienen sus virtudes y defectos. En la Figura 1 se resumen algunos de ellos, según su nivel de precisión, y clasificándolos entre invasivos y

no invasivos.

Uno de las pruebas más utilizadas entre los investigadores es la de Morisky-Green, que cuenta con cuatro preguntas con respuesta dicotómica (sí o no), que ayudan a determinar el grado de adherencia del paciente. Su principal ventaja es su simplicidad, además de ser un método económico que puede utilizarse de manera cotidiana en la práctica clínica. Ha sido validado para varias enfermedades crónicas.

Un estudio realizado en Bogotá que contó con 242 pacientes, y que utilizó este cuestionario, concluyó que sólo el 31,4% era adherente, lo cual es inferior a la media en países desarrollados y arroja luces acerca de lo que ocurre en América Latina con respecto a este tema. [6]

La revisión de los registros de prescripciones (o dispensaciones) parte del supuesto de que la persona va a comprar una nueva caja de medicamentos cuando

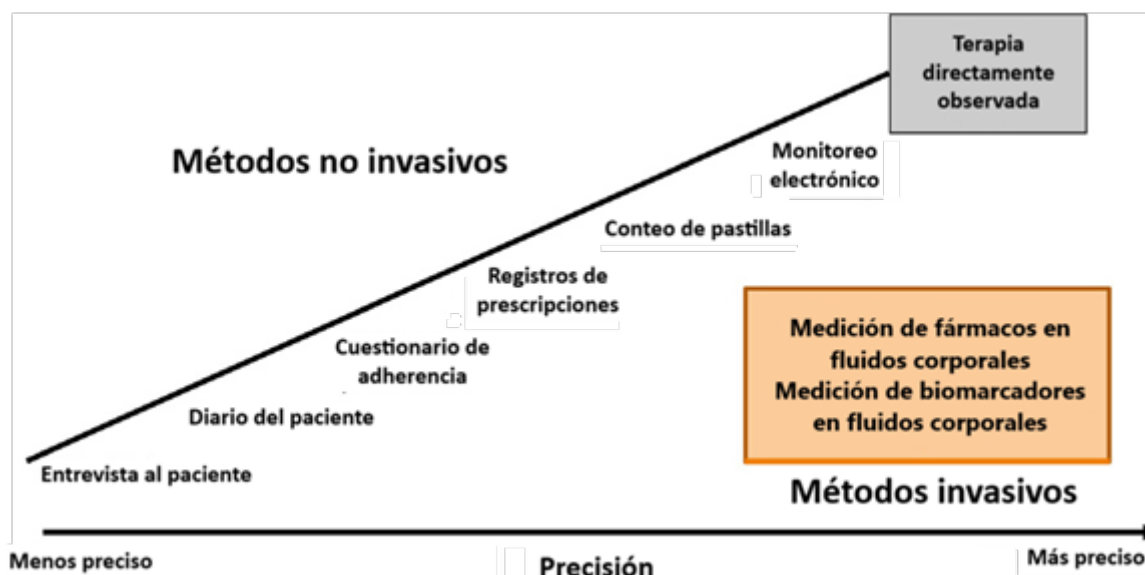


Fig. 1: Métodos de evaluación de la adherencia farmacológica según su precisión. [5]

ya ha consumido la anterior en su totalidad. Aunque en la mayoría de los casos esto es así, sabemos que en otros no, lo cual le resta precisión a este método. Sin embargo, es útil cuando se quiere medir la adherencia de grandes masas de población, para lo cual es necesario que haya una buena coordinación entre los centros de salud y las farmacias, que cada médico registre inmediatamente en el sistema informático cuando da una receta, cuando cambia la dosis de la medicación, etc... Este método es sobretodo oportuno cuando se quiere medir la no iniciación o la discontinuación del tratamiento por parte del paciente.

En el conteo de pastillas es conveniente que el paciente posea un pastillero en el cual coloque todas las dosis que debe tomar a lo largo de la semana o el mes. Esto ordena la ingesta de los medicamentos, y permite que su médico pueda visualizar más fácilmente si el paciente ha seguido las indicaciones, siempre y cuando traiga consigo su pastillero a la cita médica. También se puede realizar el conteo directamente desde la caja del medicamento, viendo cuántas pastillas sobran,

aunque se vuelve más complejo cuando se evalúan varias enfermedades a la vez.

En este punto, cabe llamar la atención de un fenómeno bastante conocido: los estudios que miden adherencia pueden ver distorsionados sus resultados por el hecho de que la conducta de los pacientes cambia cuando saben que están participando de un estudio científico y que están siendo observados. Pueden cumplir mejor la terapia para agradar a su médico, o pueden llegar a mentir porque se sienten avergonzados de no haber cumplido con lo acordado. En las entrevistas, influye mucho la confianza y la relación médico-paciente en la veracidad de las respuestas, lo cual es válido también para el conteo de pastillas, ya que antes de la cita médica el paciente podría incluso deshacerse de algunas pastillas que le sobraron y que no consumió como correspondía.

Se trata de una circunstancia difícil de controlar, pero que no hay que perder de vista a la hora de ver los resultados de los estudios de adherencia, ya que podrían sobreestimarla.

Los dispositivos electrónicos

que vienen incorporados al envase de los medicamentos se consideran más precisos para monitorear la adherencia, ya que se activan al momento de abrir el envase. Sería inusual que un paciente abra el envase, saque la pastilla y se deshaga de ella para simular que la está tomando, aunque esta posibilidad no queda totalmente descartada. Por otra parte, este método tiene la desventaja de no ser tan económico como las entrevistas o el conteo de pastillas.

La terapia directamente observada es también muy precisa, ya que es muy poco común que el paciente recurra a esconder la pastilla debajo de su lengua para desecharla después, engañando a la persona que está supervisando la ingesta. Pero es también un método poco rentable, ya que se requiere de alguien que realice labores de cuidados y que vigile constantemente al paciente para verificar que esté siguiendo sus tratamientos, en el caso de que no pueda hacerlo un personal de salud.

El uso de fluidos corporales, como plasma y orina, para detectar la presencia del medicamento suele quedar relegado a

estudios académicos y no se usa habitualmente en la práctica clínica, debido a su implementación más compleja y costosa. Se trata de métodos muy precisos, aunque no están exentos de algunas dificultades. Si un fármaco tiene una semivida corta, su detección podría implicar que el paciente tomó el medicamento poco antes del examen, y tal vez lo dejará inmediatamente después de él. [7] Tampoco podemos saber con exactitud si las dosis han sido tomadas en los horarios correspondientes. Existe una técnica reciente y más avanzada para medir adherencia, aunque puede resultar un tanto invasiva. Fue desarrollada por Proteus Digital Health, y consiste

en pequeños sensores incorporados en las pastillas. Una vez ingeridas, se produce una reacción electroquímica en el estómago que activará el sensor, generando un mensaje cifrado único para la dosis tomada, que llega a un parche que el paciente viste en su torso, registrando fecha y hora de la ingesta. [8] La utilidad y difusión de este método aún está en proceso.

Por último, hay que señalar que es difícil determinar un punto de corte sobre el cual la adherencia puede considerarse suficiente. En los estudios se suele usar un 80% de cumplimiento del tratamiento como una buena adherencia, pero “hay poca evidencia de que

este punto de corte sea relevante ya que el 80% de adherencia se puede obtener de muchas maneras con diferencias importantes en términos de impacto clínico” [5]

De todos modos, las dificultades señaladas en este apartado no pueden impedirnos el hacer todo lo posible por estudiar la adherencia, ya que toda investigación científica conlleva una serie de inconvenientes que el investigador debe saber calibrar y minimizar. De momento, debemos apoyarnos en los estudios realizados para tener una aproximación aceptablemente realista del fenómeno.

FACTORES QUE INCIDEN EN LA ADHERENCIA A LAS TERAPIAS ANTIHIPERTENSIVAS



Conocer los factores que afectan a la adherencia de los pacientes permite idear soluciones para mejorarla, tanto a nivel del médico tratante como del sistema de salud en general. En la Figura 2 se resumen las dimensiones de la adherencia terapéutica, que serán revisadas a continuación.

A. Factores socioeconómicos

La percepción de que las personas de bajos ingresos tienden a tener una peor adherencia está ampliamente avalada por las investigaciones realizadas en este campo. Un estudio realizado en la Región Metropolitana de Chile dio como resultado que “el bajo ingreso familiar y nivel educacional, y el sexo masculino se relacionaron

significativamente con el riesgo de no adherencia”. [10] En este caso no podemos atribuir la baja adherencia a la imposibilidad de comprar los medicamentos antihipertensivos, ya que eran otorgados de manera gratuita por los centros de atención primaria. La baja adherencia en hombres puede estar relacionada con las creencias sociales en torno al cuidado personal y a la frecuencia de las visitas al médico, conductas que suelen atribuirse más a las mujeres.

A veces se incluyen en los factores socioeconómicos algunas variables demográficas, como la raza. Una revisión de 22 estudios con respecto a las creencias que la población afrodescendiente de Estados Unidos tiene con respecto a la hipertensión, dio como resultado que percibían la hipertensión como una enfermedad episódica y sintomática, lo cual afectaba a la adherencia, ya que usaban la medicación sobre todo para tratar episodios hipertensivos intermitentes. [11] Sin embargo, sería inapropiado atribuir esta baja adherencia a creencias inherentes a la población afrodescendiente, sino que más bien la presencia de estas creencias están estrechamente relacionados con que esta población tiene a su vez menores ingresos y un menor nivel educacional.

La edad de los pacientes es otra variable a considerar. En un estudio cuyos participantes tenían en promedio 76 años, se halló que solo el 6.5% siguió las instrucciones de su médico al pie de la letra. [12] A edades muy avanzadas, ciertas condiciones pueden afectar la adherencia, tales como la pérdida de memoria o el hecho de que tomar múltiples medicamentos para muchas enfermedades puede confundir al paciente. Aún peor, podría ocurrir que el paciente tome una dosis mayor a la recetada, con el

consecuente riesgo de intoxicación.

Otros factores que la OMS incluye dentro de esta categoría son el analfabetismo, el desempleo, la falta de redes de apoyo, la lejanía del centro de tratamiento, el costo elevado del transporte, las situaciones ambientales cambiantes e, incluso, el estado de guerra en algunas partes del mundo.

B. Factores relacionados con el equipo o el sistema de asistencia sanitaria

En este ámbito, la relación que existe entre el paciente y su médico es fundamental. En una muestra de 289 pacientes con hipertensión arterial sistémica de una unidad de medicina familiar del Noroeste de México, se llegó a la conclusión de que una buena relación médico-paciente duplica la posibilidad de adherencia al tratamiento. [13]

Otros factores importantes son: el grado de desarrollo del sistema de salud, la previsión de salud, reembolsos adecuados, una buena distribución de los medicamentos, que las consultas tengan una duración adecuada, el trabajo en equipo, la constante capacitación del personal de salud y que éste no se encuentre sobrecargado de trabajo. Situaciones tan cotidianas como que el paciente no pueda encontrar fácilmente sus remedios en las farmacias, o que se le cancele su hora médica sin obtener una nueva receta, afectan el consumo de los medicamentos.

C. Factores relacionados con la enfermedad

Aquí encontramos circunstancias propias de cada afección, como la gravedad de los síntomas, la velocidad de progresión de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos efectivos. Como se dijo al principio, la menor percepción de riesgo del paciente que padece enfermedades crónicas disminuye su adherencia a los tratamientos. En el caso de la hipertensión hay que tener en cuenta las comorbilidades asociadas a esta, tales como deficiencia renal, ceguera o deterioro cognitivo, que pueden incrementar la sensación de riesgo en las personas si son señaladas por su médico tratante.

D. Factores relacionados con el tratamiento

Mientras más simples sean las indicaciones que el paciente debe seguir, es más probable que efectivamente las cumpla. En lo posible, se debe privilegiar un tratamiento que involucre una sola pastilla para tratar la hipertensión en vez de una combinación de varias. Un análisis de 23 investigaciones mostró que en 18 de ellas la adherencia mejoraba significativamente en pacientes con una terapia de combinación de una sola pastilla (TCSP) en comparación a una terapia de combinación de equivalentes libres (TCEL). [2] Es necesario que el personal de salud esté actualizado con respecto a las alternativas que existen para simplificar el tratamiento antihipertensivo, ya que “actualmente existen diferentes versiones comercializadas de la polipíldora cardiovascular, en su forma más común con una mínima composición de una estatina, un fármaco antiplaquetario (comúnmente aspirina) y un agente antihipertensivo”. [14]

También es necesario disminuir los efectos adversos, ya que los pacientes suelen desincentivar cuando ven que el consumir los medicamentos genera consecuencias indeseadas. Un estudio mostró que, con la excepción de los antagonistas de los receptores de

angiotensina, todas las clases de agentes antihipertensivos están asociados con un mayor riesgo de interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos, en comparación con el placebo. [15] El médico a cargo debe poder explicar al paciente los posibles efectos adversos, y tener la flexibilidad de ajustar los medicamentos y las dosis si es necesario.

Cuando el paciente ha fallado en tratamientos anteriores, esto puede traer un sentimiento de frustración desde antes de iniciar uno nuevo. También influye la rapidez con que el tratamiento trae efectos positivos y observables. En el caso de la hipertensión, esto se puede vincular con que el control de la presión arroje cifras normales, o que se reduzca la cantidad de episodios de presión alta perceptibles por la persona hipertensa.

E. Factores relacionados con el paciente

En este grupo encontramos características personales de cada paciente, tales como sus actitudes, creencias, expectativas, la motivación, la autoeficacia y conocimiento acerca de la enfermedad. Resulta complejo establecer la línea divisoria entre lo que es personal y lo que es grupal, ya que, por ejemplo, un conjunto de creencias podría ser más común en un grupo social con mayores o menores recursos, siendo el individuo seleccionado una muestra de que la tendencia general se cumple.

Una investigación hecha en Paraguay tuvo como resultado que se detectó una mayor adhesión al tratamiento antihipertensivo entre los pacientes cuyo diagnóstico data desde hace menos de 5 años (55%), que iniciaron el tratamiento desde el momento del diagnóstico (81%), aquellos con ninguna o sólo una comorbilidad asociada (78%) y los pacientes que refirieron que siempre entienden las indicaciones dadas por los médicos (70%). [16]

Por otro lado, un estudio hecho en Perú identificó como variables asociadas a la no-adherencia el ser trabajador independiente y tener un IMC mayor a 30. [17]

También puede afectar a la adherencia que algunas personas vean en las terapias alternativas un reemplazo a la medicina tradicional, dejando de lado las indicaciones del personal médico capacitado.

Conclusiones

Por tanto, ¿qué hacer ante la evidencia reunida acerca de los factores que afectan a la adherencia a los medicamentos? Modificar el sistema de salud en el que el médico se desenvuelve es una tarea que sólo puede efectuarse de manera colectiva, y suele implicar un intervalo de tiempo mayor. Sin embargo, hay acciones que están en manos del médico y de su equipo de trabajo. Los estudios muestran que las estrategias de intervención personalizada, los regímenes de tratamiento más simples y las consejerías conductuales son las que más mejoran la adherencia. [18] Los organizadores de pastillas, los recordatorios mediante teléfonos móviles y las recompensas también son buenas estrategias [5] Lo que está claro es que debemos hacer todo lo que esté en nuestras manos para mejorar la adherencia de nuestros pacientes, ya que se ha demostrado que es un factor ineludible si queremos que los tratamientos lleguen a buen puerto.

REFERENCIAS

- 1.- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. y Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691-705.
- 2.- Parati, G., Kjeldsen, S., Coca, A., Cushman, W. y Wang, J. (2021). Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. *Hypertension*, 77, 692-705.
- 3.- Fischer, M., Choudhry, N., Brill, G., Avorn, J., Schneeweiss, S., Hutchins, D., Liberman, J., Brennan, T. y Shrank, W. (2011). Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *The American journal of medicine*, 124(11), 9-22.
- 4.- Nasseh K., Frazee, S., Visaria, J., Vlahiotis, A. y Tian, Y. (2012). Cost of Medication Nonadherence Associated With Diabetes, Hypertension, and Dyslipidemia. *The American Journal of Pharmacy Benefits*, 4(2), 41-47.
- 5.- Burnier, M. (2017). Drug adherence in hypertension. *Pharmacological Research*, 125, 142-149.
- 6.- Guarín-Loaiza, G. y Pinilla-Roa, A. (2016). Adherencia al tratamiento antihipertensivo y su relación con la calidad de vida en pacientes de dos hospitales de Bogotá, D.C. 2013-2014. *Rev. Fac. Med.*, 64(4), 651-657.
- 7.- Pagès-Puigdemont, N. y Valverde-Merino, M. (2018). Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*, 59(3), 163-172.
- 8.- Frias, J., Virdi, N., Raja, P., Kim, Y., Savage G. y Osterberg, L. (2017). Effectiveness of Digital Medicines to Improve Clinical Outcomes in Patients with Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes: Prospective, Open-Label, Cluster-Randomized Pilot Clinical Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 19(7).
- 9.- OMS (2004). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. Organización Panamericana de la Salud.
- 10.- Sandoval, D., Chacón, J., Muñoz, R., Henríquez, O., Koch, E. y Romero, T. (2014). Influencia de factores psicosociales en la adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo. Resultados de una cohorte del Programa de Salud Cardiovascular de la Región Metropolitana, Chile. *Rev Med Chile*, 142, 1245-1252.
- 11.- Buckley, L., Labonville, S. y Barr, J. (2016). A Systematic Review of Beliefs About Hypertension And its Treatment Among African Americans. *Current Hypertension Reports*, 18(7), 52.
- 12.- Mulhem, E., Lick, D., Varughese, J., Barton, E., Ripley, T. y Haveman, J. (2013). Adherence to medications after hospital discharge in the elderly. *International Journal of Family Medicine*, 2013(3).
- 13.- Peña-Valenzuela, A., Ruiz-Cervantes, W., Barrios-Olán, C. y Chávez-Aguilasocho, A. (2023). Relación médico-paciente y adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 61(1), 55-60.
- 14.- Coca, A., Kreutzb, R., Manolis, A. y Mancía, G. (2020). A Practical approach to switch from multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *Journal of Hypertension*, 38(10), 1890–1898.
- 15.- Polaczyk, M., Olszanecka, A., Wojciechowska, W., Rajzer, M. y Stolarz-Skrzypek, K. (2023). Multiple drug intolerance in patients with arterial hypertension: prevalence and determining factors. *Polish archives of internal medicine*, 133(3).
- 16.- Aid, J. (2015). Adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes ambulatorios de un hospital urbano. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int*, 2(2), 43-51.
- 17.- Pochuanca-Ancoco, L., Villacorta, J. y Hurtado-Roca, Y. (2021). Factores asociados a la no-adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes de un hospital del seguro social. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 14(3).
- 18.- Izeogu, C., Kalinowski, J. y Schoenthaler, A. (2020). Strategies to Improve Adherence to Anti-Hypertensive Medications: a Narrative Review. *Current Hypertension Reports*, 22(12).
- 19.- Buckley, L., Labonville, S. y Barr, J. (2016). A Systematic Review of Beliefs About Hypertension And its Treatment Among African Americans. *Current Hypertension Reports*, 18(7), 52.

Hipertensión y Obesidad

Carla Saavedra Pacheco | Investigadora clínica

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que presenta un riesgo para la salud. El índice de masa corporal (IMC), que se calcula utilizando el peso y la altura en kg/m², se utiliza para detectar la obesidad en adultos, con un valor de corte establecido en 30 kg/m² en adultos. Las personas con un IMC de 30,0 a 34,9 se consideran obesas de clase I, aquellas con un IMC de 35 a 39,9 pertenecen a la obesidad de clase II, y aquellas con un IMC de 40 y más se consideran pacientes de clase III o con obesidad severa, anteriormente conocida como obesidad mórbida. Sin embargo, esta herramienta tiene varias limitaciones: no refleja la patogénesis de la enfermedad, no permite distinguir la contribución de la grasa frente a la masa muscular, y no indica el alcance del impacto en la salud. La obesidad abdominal es un mejor reflejo del riesgo y generalmente se evalúa midiendo la circunferencia de la cintura. [1] La prevalencia de la obesidad aumentó rápidamente en niños y adultos durante los últimos años, lo que representa 4 millones de muertes en todo el mundo. La obesidad y la hipertensión asociada a obesidad son mayores entre las mujeres que entre los hombres. La asociación entre el IMC y la PA es casi lineal, incluso con un IMC <25 kg/m². Un aumento de 1,7 kg/m² de IMC o 4,5 cm de circunferencia de la cintura correspondió a un aumento de 1 mmHg de la PAS. El aumento de peso causa un aumento del riesgo de hipertensión del 65-75%. Especialmente en mujeres obesas, a menudo no se logra el control de la PA. [93]

La obesidad y la hipertensión están estrechamente relacionadas, ya que la obesidad abdominal interfiere con los sistemas endocrino e inmunológico y conlleva un mayor riesgo de resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Además, la obesidad se reconoce como un factor de riesgo importante para la hipertensión tanto en adultos como en niños, independientemente de la raza, la etnia y el sexo. La obesidad es el factor causal principal en el desarrollo del síndrome metabólico, pero el mecanismo de cómo la obesidad genera esto no ha sido completamente dilucidado.

Dos estudios de referencia que investigaron esta

RESUMEN

Se hizo revisión de tema Obesidad, desde la fisiopatología, enfrentamiento de la primera consulta, diagnóstico, manejo del paciente obeso hipertenso en base a medidas generales y el enfrentamiento farmacológico, para establecer una adecuada relación médico paciente, el control en el largo plazo y el cambio en los hábitos.

asociación son el Nurse's Health Study y el Framingham Heart Study [2,3].

El Nurse's Health Study es un estudio de cohorte prospectivo de 83.882 mujeres adultas que fueron seguidas durante 16 años. Los resultados mostraron que: (a) el aumento del IMC se asoció con el desarrollo de hipertensión, (b) los riesgos relativos de hipertensión fueron 1,7 y 5,2 en mujeres que ganaron 5-10 kg y >25 kg, respectivamente, y (c) el 40% de los casos de hipertensión de nueva aparición se atribuyeron al sobrepeso y la obesidad. [2]

De manera similar, el estudio Framingham Heart Study, en el que se hizo un seguimiento de los participantes durante hasta 44 años, mostró que el aumento de la adiposidad representaba el 26% y el 28% de los casos de hipertensión en hombres y mujeres, respectivamente. [3] Además, la prevalencia de la hipertensión aumenta en todos los niveles de IMC, con una prevalencia del 87% en la obesidad de clase III. [4]

Por lo tanto, a medida que la obesidad alcanza proporciones endémicas, el riesgo de hiperten-



sión y el impacto en la salud solo pueden empeorar. Sin embargo, la asociación entre la adiposidad y la presión arterial no es sencilla y muchos factores interactúan entre la obesidad y la hipertensión.

IMPACTO DE LA OBESIDAD Y LA HIPERTENSIÓN: DAÑO DE ÓRGANO BLANCO

La obesidad y la hipertensión están fuertemente asociadas con el daño a órganos diana en la vasculatura, el corazón, los riñones y el cerebro. La evidencia de estudios de cohortes a gran escala demuestra una clara relación dosis-respuesta entre una mayor adiposidad y un mayor riesgo de incidentes de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.[60] Además, en un metanálisis de 39 estudios de cohorte, Chang et al encontraron que un índice de masa corporal (IMC) de 40 kg/m² en comparación con 25 kg/m² se asociaba con un riesgo 2 veces mayor de desarrollar una reducción del 40% de la función renal o enfermedad renal terminal. [61] Una pérdida de peso significativa atribuible a cirugía metabólica en comparación con la atención habitual se ha asociado con una reducción de la hiperfiltración renal, la proteinuria y el riesgo de eventos adversos graves de ECV y enfermedad renal terminal.

La relación entre la obesidad y el riesgo de daño a órganos diana se disipa después del ajuste por hipertensión, lo que sugiere que la hipertensión es un factor explicativo clave para el daño a órganos diana en la obesidad.[62] [En un análisis post hoc del ensayo de intervención de presión arterial sistólica, un IMC más alto no se asoció con un efecto diferencial del control intensivo de la PA sobre los eventos de ECV. [63] No obstante, el tratamiento adecuado de la hipertensión sigue siendo fundamental para reducir los efectos adversos de la obesidad en los órganos blanco.

PATOGENIA HTA ASOCIADA A LA OBESIDAD

Los adipocitos producen una variedad de moléculas biológicamente activas, conocidas colectivamente como adipocitoquinas o adipoquinas, incluyendo el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la resistina, la leptina y la adiponectina. La producción desregulada de estas adipoquinas participa en la patogénesis del síndrome metabólico asociado a la obesidad. El aumento de la producción de PAI-1 y TNF- α a partir de la grasa acumulada contribuye al desarrollo de trombosis y resistencia a la insulina, respectivamente, en la obesidad. Por el contrario, la adiponectina ejerce efectos sensibilizadores a la insulina y antiaterogénicos, y por lo tanto una disminución de la adiponectina plasmática es causa de resistencia a la insulina y aterosclerosis en la obesidad. Sin embargo, no se han dilucidado los mecanismos por los cuales la acumulación de grasa conduce a tal desregulación de las adipoquinas. [5]

Los factores que provocan la hipertensión inducida por la obesidad son múltiples y, a menudo, actúan de manera simultánea. La obesidad produce una expansión del volumen del líquido extracelular y un aumento del flujo sanguíneo en muchos tejidos, lo que provoca aumentos en el retorno venoso y el gasto cardíaco. La expansión del volumen está mediada por una mayor reabsorción tubular renal de sodio porque el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular están inicialmente elevados durante desarrollo de la obesidad, antes del daño renal. Al menos tres factores principales contribuyen al aumento de la reabsorción de sodio:

- (1) activación del RAAS, incluida la estimulación del receptor de mineralocorticoides.
- (2) activación del SNS, especialmente aumento de la actividad del nervio simpático renal.
- (3) compresión renal por grasa visceral, retroperitoneal y de los senos renales.

(1) Activación RAAS

Múltiples mecanismos asociados con la obesidad visceral activan el SRAA, incluida la compresión renal y el aumento de la activación del SNS. [64] Los estudios experimentales y clínicos indican que los bloqueadores del SRAA son eficaces para reducir la PA en sujetos con obesidad, aunque la angiotensina II sólo está ligeramente elevada, lo que sugiere una mayor sensibilidad a la angiotensina II. El antagonismo de los receptores de mineralocorticoides también reduce la PA y atenúa la lesión de órganos blanco en la hipertensión por obesidad, incluso cuando la aldosterona plasmática es normal o subnormal, lo que indica que la activación de los receptores de mineralocorticoides es al menos parcialmente independiente de la aldosterona. [60]

(2) Activación del sistema nervioso simpático:

La obesidad provoca una activación del SNS que se controla de manera diferencial en diversos tejidos y se asocia principalmente con un aumento de la adiposidad visceral. [65] El aumento de la actividad del SNS suele ser leve y no reduce el flujo sanguíneo tisular, pero es suficiente para aumentar la reabsorción renal de sodio y la liberación de renina. La denervación renal atenúa notablemente la hipertensión en la obesidad experimental, así como en pacientes con obesidad resistentes al tratamiento. [64,65]

Múltiples factores contribuyen a la activación simpática en la obesidad, incluida la disfunción barorrefleja, la hipoxia y la activación de quimior-

receptores, especialmente en pacientes con apnea del sueño. La leptina, una adipocina secretada en proporción al grado de adiposidad, también estimula la actividad del SNS en la obesidad e hipertensión, principalmente mediante la activación de neuronas de proopiomelanocortina, que, a su vez, activan los receptores cerebrales de melanocortina 4. [64]

(3) Compresión renal:

A medida que se acumula la grasa visceral, perirrenal y de los senos renales y aumenta la presión intraabdominal, los riñones se comprimen, lo que activa aún más el SRAA, aumenta la reab-

sorción de sodio y contribuye al aumento de la PA iniciado por el SNS. [60]

Se han revisado varios otros factores como mediadores potenciales de la hipertensión por obesidad, incluida la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, la inflamación, la deficiencia de la hormona natriurética, la microbiota intestinal alterada y el aumento del tejido adiposo perivascular, las alteraciones hemodinámicas con cambios en la generación de factores de constricción y relajación derivados del endotelio, alteración de la señalización molecular, aumento del estrés oxidativo, el daño

renal, síndrome de apnea del sueño y la vía leptina-melanocortina. [5,6,60]

El aumento del estrés oxidativo subyace a la fisiopatología de la hipertensión y la aterosclerosis al afectar directamente a las células de la pared vascular. Las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas difieren según la distribución de la obesidad, ya que los pacientes con obesidad periférica tienen un mayor gasto cardíaco (GC) y una menor resistencia vascular sistémica (RVS), mientras que los pacientes con obesidad central tienen un GC menor y una RVS mayor. [7]

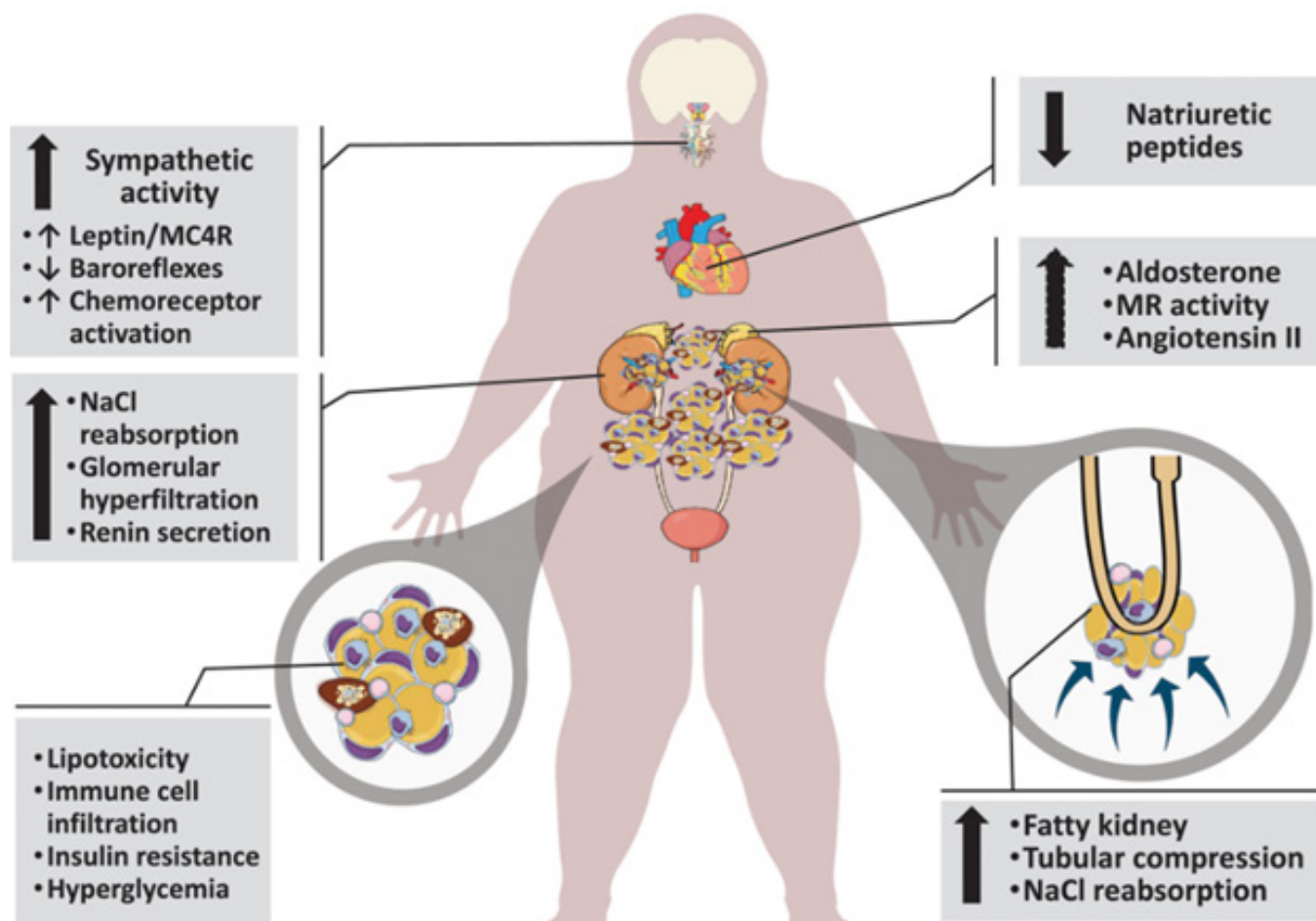


Figura 1: Los efectos de la obesidad para aumentar la presión arterial son multifactoriales e implican alteraciones neurohormonales, compresión física de los riñones por la grasa, aumento de la reabsorción renal de cloruro de sodio (NaCl) e inflamación. Las anomalías metabólicas y la inflamación interactúan con la hipertensión para causar lesión renal y exacerbar los aumentos de la presión arterial. MC4R indica receptor de melanocortina 4; y MR, receptor de mineralocorticoides. [60]

Las adipoquinas desempeñan un papel fisiológico importante en la regulación del tono vascular. En el caso de la obesidad, hay una secreción excesiva de adipocinas proinflamatorias y vasoactivas como el angiotensinógeno, la angiotensina II, la aldosterona y la resistencia, junto con un aumento de la actividad de la renina plasmática. [1] Además, la expresión del receptor de renina aumenta en el tejido adiposo visceral humano. [8]

En cuanto al estrés oxidativo, el metabolismo del exceso de ácidos grasos libres (FFAs) a través de la β -oxidación y el ciclo del TCA produce un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS). [5] La generación de ROS también aumenta en las células adipocitos ya que los FFA pueden estimular la NADPH oxidasa, una enzima involucrada en el radical superóxido, la generación de ROS basada en nutrientes y la lesión vascular. El estrés oxidativo adicional es causado por los FFA, que se liberan de la grasa sobreacumulada y pueden activar la NADPH oxidasa indirectamente al estimular la producción de diacilglicerol, que activa la proteína quinasa C, un activador directo de NADPH. [9] A su vez, la activación de la NADPH oxidasa, puede contribuir a la progresión de la hipertensión a través de la activación del sistema simpático central. [10]

El estado hiperlipidémico de la obesidad podría empeorar el daño vascular aterosclerótico y, a su vez, la hipertensión a través del depósito de pequeñas VLDL y LDL en la íntima de los vasos. [11]



Figura 2. Un modelo de trabajo que ilustra cómo el aumento de la producción de ROS en la grasa acumulada contribuye al síndrome metabólico. [5]

La enfermedad renal crónica (ERC) también desempeña un papel en la patogenia de la obesidad y la hipertensión resistente, ya que el aumento de la adiposidad visceral se asocia con un deterioro de la función renal a través de la compresión física de los riñones por la grasa que los rodea, la activación de la vía renina-angiotensina, así como el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. La constricción de la arteriola eferente con un aumento de la presión intraglomerular conduce a la pérdida de nefronas y al aumento de la reabsorción de sodio tubular renal, lo que a su vez altera la presión. La natriuresis desempeña un papel crucial en el desarrollo del aumento de la presión arterial en individuos obesos. [12]

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, que suelen estar presentes en los individuos obesos, también desempeñan un papel importante en la génesis de la hipertensión. [13] Varios estudios en animales de experimentación y en seres humanos han aportado pruebas de que la hiperinsulinemia puede provocar aumentos de la actividad del sistema nervioso simpático, activar el sistema renina-angiotensina y aumentar la retención renal de sodio que, si se mantiene, podría aumentar la presión arterial. [14]

La insulina actúa sobre casi todos los segmentos de la nefrona activando transportadores como el intercambiador de sodio-protón tipo 3 (NHE3), el principal regulador de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, y el canal de

sodio epitelial (ENaC) en la nefrona distal y el túbulo conector, otro importante contribuyente a la reabsorción de sodio. Además, se ha descubierto que las quinasas w-no-lisina (WNK), responsables de la hipertensión familiar, a través de la estimulación de la reabsorción de sodio en la nefrona distal, también están reguladas por la insulina. [15]

Los trastornos respiratorios del sueño y la apnea del sueño también son extremadamente comunes en pacientes obesos, con una prevalencia del 40 al 90%. La apnea del sueño es una causa conocida de hipertensión a través de disregulación neurohormonal, disfunción endotelial, inflamación y aumento de los niveles de endotelina por episodios repetidos de hipoxia. [16]

Por último, la vía leptina-melanocortina se ha estudiado ampliamente como un factor impulsor de la hipertensión en la obesidad. La leptina es una proteína que envía señales al cerebro sobre la cantidad de grasa almacenada, y se especula que la leptina ejerce una retroalimentación negativa sobre los centros cerebrales involucrados en la ingesta de energía. La hipótesis detrás de la hipertensión inducida por la obesidad involucra los efectos posteriores de la señalización hipotalámica de la leptina y la activación de receptores de melanocortina específicos ubicados en neuronas simpáticas en la médula espinal. Las consecuencias fisiológicas de esta activación simpática son la activación del sistema renina-angiotensina, la retención de sodio, la expansión circulatoria y la presión arterial elevada. [17]

Un factor importante en la interacción entre la obesidad y la hipertensión es la susceptibilidad genética. Un estudio poblacional reciente sobre 30.617 individuos gemelos mostró que tener sobrepeso u obesidad se asociaba con un aumento del 94 % del riesgo de hipertensión (OR = 1,94, IC del 95 %: 1,64~2,30). Después de controlar todas las demás variables, esta asociación se explicó principalmente por la genética. [18] Sin embargo, todavía no hay consenso sobre qué genes específicos tienen un papel directo tanto en la obesidad como en la hipertensión. Actualmente, se están investigando varios mecanismos para dilucidar el papel de la genética en la fisiopatología de la hipertensión relacionada con la obesidad. Este

papel se ha investigado principalmente mediante la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en loci asociados con ambas enfermedades. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 50 SNP asociados con la hipertensión y más de 250 genes/loci involucrados en la fisiopatología de la obesidad. [19] Otros trabajos han encontrado genes/loci en común para ambas enfermedades.

Un ejemplo, un metaanálisis de 98.720 pacientes (57.464 casos hipertensos y 41.256 controles) identificó una asociación entre las variantes del gen FTO y la hipertensión en individuos obesos y más aún en asiáticos. [20] Sin embargo, estudios más recientes no han podido verificar esos resultados. Las discrepancias de esos resultados en la asociación de FTO con la hipertensión sugieren que puede haber diferencias fenotípicas y genéticas entre poblaciones. Se deben realizar estudios adicionales con mayor potencia para eliminar la posibilidad de sesgo de selección y falsos positivos que pueden resultar de la selección de variantes de nucleótidos específicos. Los estudios familiares también han correlacionado la obesidad con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión. Esta correlación familiar enfatiza la importancia de los genes pleiotrópicos que controlan más de un rasgo a la vez. [18] Por ejemplo, el estudio familiar de Omán (n = 1231) mostró que todos los índices de obesidad (IMC, porcentaje de grasa corporal, circunferencia de la cintura y relación cintura-estatura) tenían correlaciones fenotípicas positivas consistentes con la presión arterial sistólica y diastólica ambulatoria y en el consultorio. Las correlaciones genéticas de los índices de obesidad con la hipertensión también fueron más altas que las correlaciones ambientales. [21] Sin embargo, todavía no hay un acuerdo total sobre esta asociación familiar de la adiposidad con la presión arterial. Por ejemplo, el Estudio Familiar de Quebec mostró que solo existe una asociación moderada entre la adiposidad y la presión arterial, y que tanto la genética como el medio ambiente juegan un papel en esta correlación. [22] Además, no hubo evidencia de pleiotropía entre

las medidas de presión arterial en reposo y la composición corporal en el Estudio Familiar HERITAGE. [23] El aumento de la tasa de obesidad en los últimos años no se puede explicar solo por la genética. Los factores epigenéticos que alteran la expresión génica sin interferir con la estructura del ADN desempeñan un papel importante en esta tendencia. Se han estudiado tres modificaciones epigenéticas en relación con la obesidad y la hipertensión: (a) metilación del ADN, (b) modificación de histonas y (c) ARN no codificante. La metilación del ADN es la más estudiada [24] y consiste en la unión covalente de un grupo metilo a un residuo de citosina en el ADN, en sitios donde las citosinas son seguidas por guaninas (sitios CpG). Este proceso está mediado por metiltransferasas y su desregulación (ya sea hipermetilación o hipometilación) puede alterar la transcripción génica y conducir a varias enfermedades. [25] Los genes que están regulados por la metilación y estudiados en el contexto de la patogénesis de la obesidad incluyen el gen de la leptina (LEP), el gen de la adiponectina (ADIPOQ), el gen del coactivador 1 alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas y (PGC1A), el factor de crecimiento similar a la insulina-2 (IGF-2) y el factor inducible por hipoxia 3a (HIF3A). [25] En la hipertensión, los mecanismos epigenéticos también juegan un papel a través de la metilación de diferentes genes. Una revisión sistemática del papel de la metilación del ADN en la modificación de la presión arterial mostró que los niveles más bajos de metilación de SULF1 (sulfato endosulfatasa), EHMT2 (histona lisina metiltransferasa eucromática 2) y SKOR2 (correpresor transcripcional de la familia SKI 2) se asociaron con la hipertensión. Por otra parte, niveles más bajos de metilación de PHGDH (fosfoglicerato deshidrogenasa), SLC7A11 (Solute Carrier Family 7 Member 11) y TSPAN2 (Tetraspanin 2) se correlacionaron con una presión arterial sistólica y diastólica más alta. [26]

Otro mecanismo epigenético importante es la modificación de histonas. Las histonas son proteínas que envuelven el ADN

y que contribuyen a la formación de una cromatina compacta. La modificación de histonas (acetilación, desacetilación, metilación, fosforilación o ubiquitinación) es uno de los mecanismos epigenéticos que surgió como un factor en la obesidad y el metabolismo energético. [27] Estudios recientes también han investigado el papel de la modificación de histonas en la hipertensión relacionada con la obesidad. Por ejemplo, Jung et al. descubrieron que una dieta rica en grasas inhibe el eje MsrA (metionina sulfóxido reductasa A)/sulfuro de hidrógeno (H₂S), que causa estrés oxidativo, inflamación, hipercontractilidad e hipertensión. Al mismo tiempo, MsrA/H₂S se regula epigenéticamente a través de la desacetilación de histonas. En el mismo estudio, Jung et al. demostraron que la inhibición de las histonas desacetilasas (HDAC) mejoraba la hipertensión inducida por la obesidad a través de la restauración del eje MsrA/H₂S. Este hallazgo podría colocar a las HDAC como posibles objetivos terapéuticos para la hipertensión en la obesidad. [28]

Los microARN (miARN) son moléculas de ARN pequeñas, monocatenarias y no codificantes que regulan la expresión génica postranscripcional. Funcionan silenciando el ARN mensajero (ARNm) al unirse a su región no traducida. La desregulación de los ARNm se ha asociado con la obesidad y la inflamación relacionada con la obesidad. De hecho, la alteración metabólica en la obesidad tiene su raíz en la inflamación crónica de bajo grado a través de la activación de TNF α , IL-6 y PCR. Los microARN modulan este proceso al controlar la expresión postranscripcional de esas citocinas. [29]

Además de la genética y la epigenética, las mitocondrias también desempeñan un papel en la etiología multifactorial de la obesidad y de la hipertensión inducida por obesidad. De hecho, el estrés oxidativo e inflamatorio asociado a la obesidad se ha relacionado con una variedad de enfermedades cardiovasculares a través del desarrollo del síndrome metabólico. Este proceso fisiopatológico implica la producción anormal de especies reactivas de oxígeno (ROS) que conduce finalmente, disfunción

mitocondrial. Además, el exceso de suministro de nutrientes puede abrumar el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial, provocando disfunción mitocondrial y una mayor formación de ROS. Este aumento en la producción de ROS por parte de la cadena respiratoria también puede causar estrés oxidativo, que puede exacerbar el proceso inflamatorio en la obesidad. Todos estos cambios intracelulares pueden conducir a apoptosis celular. Se ha descrito que estos procesos en la obesidad ocurren principalmente en tejidos periféricos. Sin embargo, algunos estudios ya han demostrado que la obesidad también se asocia con cambios en el sistema nervioso central (SNC), con alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE) y en estructuras cerebrales como el hipotálamo y el hipocampo. [31]

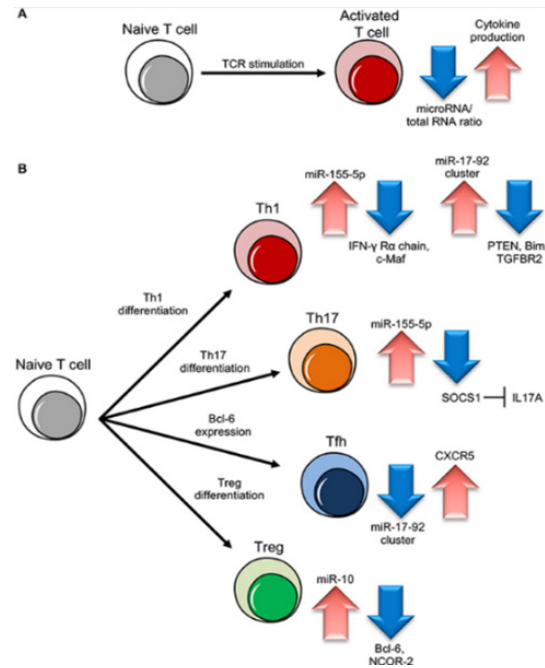


Figura 3: Papel de los miARN en la diferenciación de diferentes subconjuntos de células T. (A) Tras la activación de células T vírgenes, el aumento en la producción de citoquinas depende de la disminución de la proporción de miARN/ARN total. (B) Durante la diferenciación de las células Th1, la regulación positiva de miR-155-5p y miR-17-92 da como resultado la supresión de la cadena IFN-γ y c-Maf y PTEN por un lado y Bim y TGFB2 por el otro, importante para bloquear la diferenciación Th2 y desbloquear la proliferación celular respectivamente. Durante la diferenciación de Th17, la inducción de miR-155-5p conduce a la inhibición de SOCS1, que a su vez desencadena la producción de IL17A. Durante la diferenciación de las células T auxiliares foliculares (Tfh), la regulación positiva de CXCR5, importante para la migración a los folículos, depende de la regulación negativa del grupo miR-17-92. Durante la diferenciación de las células Treg, el aumento de la expresión de miR-10 bloquea la expresión de Bcl-6 (diferenciación Thf) y NCOR-2 (maduración Th17). [29]

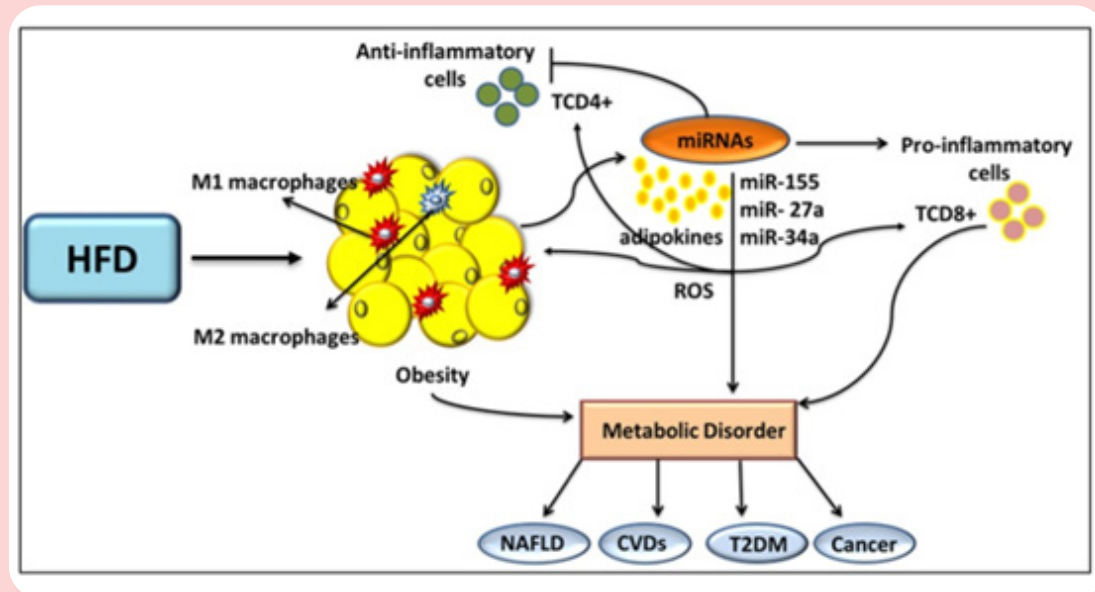


Figura 4: Se grafica el papel de los miR como reguladores epigenéticos que afectan la diferenciación de adipocitos, la respuesta inmune, el pardeamiento de AT, la adipogénesis, el metabolismo de los lípidos, la resistencia a la insulina (RI), la homeostasis de la glucosa, la obesidad y los trastornos metabólicos. La regulación anormal de AT, células T y miR de macrófagos

puede cambiar la función de diferentes órganos, incluidos el páncreas, el corazón, el hígado y el músculo esquelético. Dado que la obesidad y la inflamación están estrechamente asociadas, la expresión desregulada de los miR en adipocitos inflamatorios, células T y macrófagos sugiere la importancia de los miR en la inflamación asociada a obesidad (OAI). [30]

La obesidad y la adiposidad frenan la fusión mitocondrial y desencadenan la fragmentación mitocondrial. En la hipertensión, la activación del sistema nervioso simpático es un elemento clave en la remodelación cardíaca, especialmente en pacientes obesos. Este efecto está mediado por la liberación de catecolaminas (principalmente noradrenalina) que inducen la hipertrofia de los miocitos cardíacos. Estos miocitos son abundantes en mitocondrias, ya que dependen de ellas para un suministro constante de ATP necesario para las contracciones cíclicas del corazón. En este sentido, la hipertrofia cardíaca inducida por la hipertensión causa disfunción de la producción de ATP y de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias. Además, la disfunción mitocondrial en los miocitos cardíacos de pacientes hipertensos está relacionada con la dinámica alterada de fusión y fisión. La secreción de leptina por las células adiposas conduce a la disfunción mitocondrial dentro del tejido adiposo blanco. Esta asociación también es bidireccional: la disfunción mitocondrial dentro del tejido adiposo blanco conduce a la sobreproducción de leptina. En consecuencia, esto genera un ciclo de autorreforzamiento de secreción de leptina y disfunción mitocondrial. La leptina también puede activar el sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas discutidas previamente. Todos esos procesos patológicos combinados pueden eventualmente contribuir a través de la disfunción mitocondrial a consecuencias metabólicas y cardiovasculares, incluida la hipertensión. [32]

LA INFLAMACIÓN, LOS TRASTORNOS METABÓLICOS Y EL DAÑO CARDIORENAL PROGRESIVO EXACERBAN LA OBESIDAD Y LA HIPERTENSIÓN

La obesidad visceral inicia respuestas inflamatorias en el tejido adiposo y en los órganos de todo el cuerpo, incluidos los riñones, como resultado de la activación de los macrófagos residentes, la infiltración de macrófagos y la secreción de citoquinas proinflamatorias que actúan localmente y de forma paracrina/endocrina. [64] La acumulación ectópica de lípidos en el hígado, el músculo esquelético, los riñones, los vasos sanguíneos y otros órganos provoca "lipotoxicidad, inflamación y una cascada de trastornos metabólicos que incluyen dislipidemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 con el tiempo". Estos trastornos inflamatorios y metabólicos crónicos interactúan con la presión arterial elevada para causar estrés

oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial en los vasos sanguíneos, el corazón y riñones.

Al comienzo de la obesidad, hay fibrosis renal de leve a moderada, microalbuminuria, expansión de la matriz mesangial, glomerulomegalia, esclerosis glomerular focal y segmentaria y lesión de podocitos asociada con una tasa de filtración glomerular elevada (hiperfiltración glomerular). [34,35] Como la obesidad, la hipertensión, el metabolismo, y los trastornos inflamatorios se mantienen durante muchos años, la hiperfiltración glomerular disminuye y es reemplazada por una disminución de la tasa de filtración glomerular y un aumento de la sensibilidad a la sal de la PA asociada con la nefrona. pérdida. La obesidad también agrava los efectos nocivos de otras lesiones renales primarias, como la nefrectomía unilateral, el trasplante de riñón y la nefropatía por inmunoglobulina A. A medida que la función renal disminuye, la hipertensión se vuelve más grave, el control adecuado de la PA se vuelve más difícil y se producen lesiones en el corazón y los vasos sanguíneos. todo el cuerpo progresa. [60]

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE OBESO HIPERTENSO

El diagnóstico y el seguimiento de la hipertensión en la obesidad suele complicarse por las dificultades para medir con precisión la presión arterial en estos pacientes, ya que un manguito estándar no es adecuado en la mayoría de los casos y se hace necesario tener a mano manguitos de toma de presión arterial de diferentes tamaños para evitar decisiones incorrectas. [33] La American Heart Association recomienda utilizar un manguito de tamaño de 20 × 42 cm de vejiga y 45-52 cm de circunferencia del brazo para obtener valores precisos. [34] El IMC muestra la mayor fuerza en asociación con la presión arterial alta entre

todos los indicadores antropométricos de obesidad, como el índice de adiposidad corporal, la circunferencia de la cintura y la relación peso-talla. En el caso de los hombres, la probabilidad de que los ancianos presenten una presión arterial alta aumenta un 2 % por cada unidad de aumento del IMC. [35]

Los pacientes con obesidad e hipertensión presentan cambios hemodinámicos característicos que incluyen un alto gasto cardíaco, un alto volumen plasmático y una resistencia periférica total paradójicamente normal que los hace más propensos a desarrollar hipertrofia ventricular izquierda y daño



renal que lo observado en pacientes hipertensos delgados. [36] Sin embargo, los criterios de voltaje de la electrocardiografía de Sokolow-Lyon, por ejemplo, son significativamente menos sensibles para detectar la hipertrofia ventricular izquierda en individuos obesos. [34]

Con respecto al manejo de la hipertensión relacionada con la obesidad, la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos medicamentos también se ven afectadas por el exceso de adiposidad con un manejo anormal del fármaco, un volumen de distribución expandido y una depuración hepática y renal alterada, lo que hace que la dosificación de los medicamentos sea a menudo un desafío.

Es fundamental comprender cómo cambia el volumen de distribución (V(d)) de un fármaco en los obesos, ya que este parámetro determina la selección de la dosis de carga. El V(d) de un fármaco depende de sus propiedades fisicoquímicas, el grado de unión a las proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo tisular. La obesidad no parece tener un impacto en la unión del fármaco a la albúmina; sin embargo, los datos sobre la unión de la glicoproteína ácida alfa (1) han sido contradictorios. En individuos obesos se ha observado una reducción del flujo sanguíneo tisular y alteraciones en la estructura y función cardíacas. En la actuali-

dad, no existe un descriptor de tamaño universal para describir el V(d) de todos los fármacos en individuos obesos y delgados. La eliminación del fármaco, o clearance, es el principal determinante para considerar al diseñar un régimen de dosis de mantenimiento. El clearance está controlado, en gran medida, por la fisiología hepática y renal. En los obesos, se han observado aumentos en la actividad del citocromo P450 2E1 y en la actividad de conjugación de fase II. Los efectos de la obesidad sobre la secreción tubular renal, la reabsorción tubular y la filtración glomerular no se han dilucidado por completo. Al igual que con el V(d), actualmente no existe una métrica de tamaño única y bien validada para caracterizar el clearance de un fármaco en los sujetos obesos. Por lo tanto, los médicos deben aplicar una dosis de mantenimiento normalizada en función del peso, utilizando un descriptor de tamaño que corrija las diferencias en el clearance absoluto entre individuos obesos y no obesos. La vida media de eliminación ($t(1/2)$) de un fármaco depende tanto del V(d) como del clearance. Dado que V(d) y clearance son entidades biológicamente independientes, los cambios en la $t(1/2)$ de un fármaco en individuos obesos pueden reflejar cambios en V(d), clearance o ambos. [37]

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD PARA CONTROLAR LA HIPERTENSIÓN

1) TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

La pérdida de peso es un paso crucial y un proceso que dura toda la vida para abordar las enfermedades asociadas a la obesidad, y su asociación con el control de la presión arterial está bien documentada. [38] Las modificaciones del estilo de vida que incluyen regímenes dietéticos, un aumento de la actividad física y terapia cognitivo-conductual representan el primer paso del proceso. Como los resultados suelen ser subóptimos, los pasos complementarios eficaces incluyen la terapia con medicamentos, la cirugía bariátrica [39] y las terapias experimentales.

Las intervenciones efectivas más importantes y bien establecidas en el estilo de vida que han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad CV prematura son la pérdida de peso [40], la dieta DASH [41,42] la reducción de sal, [43] el aumento de la ingesta de potasio, [44 - 46] la realización regular de actividad física y ejercicio estructurado [47 - 50] y la moderación del consumo de alcohol. [51 - 53] Además, el abandono del hábito de fumar y otras medidas de estilo de vida también son importantes más allá de la PA. Se ha informado que otras intervenciones no farmacológicas (por ejemplo, componentes dietéticos como polifenoles, café y té, o terapias para reducir el estrés) reducen la PA, pero el alcance y/o la calidad de la experiencia del ensayo clínico de apoyo es menos sólida y persuasiva.

El sobrepeso o la obesidad se han asociado directamente con la hipertensión, [54,55] mientras que las intervenciones para la pérdida de peso son estrategias bien establecidas para reducir la PA. [40,56,57] Un metaanálisis en red encontró reducciones de 6,5 mmHg para la PAS y 4,6 mmHg para la PAD después de una dieta baja en calorías en adultos con prehipertensión. [57] En los pacientes con hipertensión, una dieta baja en calorías ocupó el primer lugar entre todas las intervenciones de estilo de vida para reducir la PAS y la PAD [57] De manera similar, un metaanálisis de ECA concluyó además que, por cada kilogramo de pérdida de peso corporal, tanto la PAS como la PAD se redujeron en aproximadamente 1 mmHg. [40] Además, se ha encontrado una atenuación de factores presogénicos como la activación simpática [58] y una mortalidad por todas las causas un 15% menor después de las intervenciones de pérdida de peso, independientemente de la edad. [59] Por lo tanto, la pérdida de peso modesta es una recomendación clave e idealmente debe lograrse a través de una combinación de una dieta baja en calorías y ejercicio. [57,60]

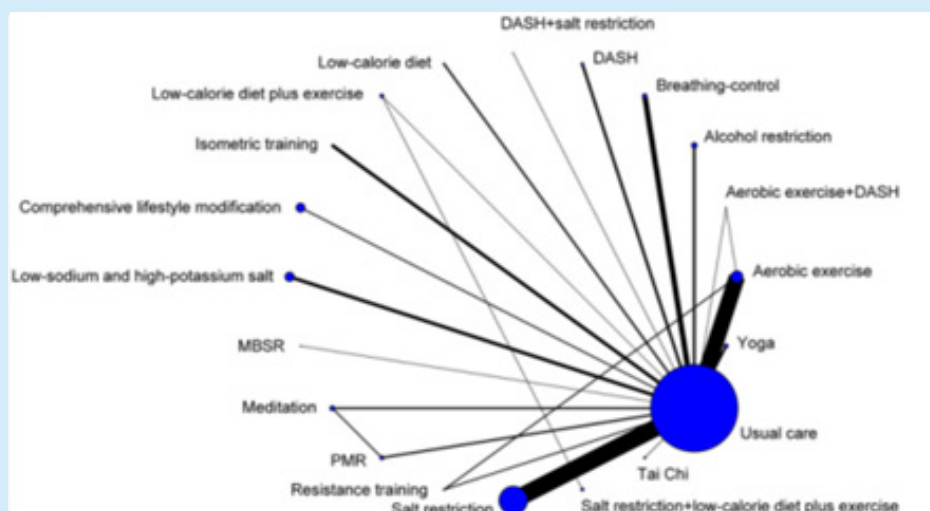


Figura 5: Geometría de red utilizada para evaluar los efectos comparativos de 22 intervenciones no farmacológicas: pacientes con hipertensión. Los nodos representan 22 intervenciones no farmacológicas y atención habitual. El tamaño de cada nodo es proporcional al número de participantes asignados aleatoriamente (tamaño de la muestra). Cada línea representa una comparación directa y el ancho de las líneas es proporcional al número de estudios que comparan cada par de intervenciones. DASH indica Enfoques dietéticos para detener la hipertensión; MBSR: reducción del estrés basada en la atención plena; y PMR, relajación muscular progresiva. [57]

El efecto presor agudo del ejercicio dinámico e isométrico no contraindica el ejercicio regular de forma crónica. Los grandes estudios epidemiológicos, que tuvieron en cuenta la edad y otros factores de confusión, han arrojado evidencia consistente de una relación inversa entre la incidencia de hipertensión y los niveles habituales de actividad física, evaluados por medio de cuestionarios o, a veces, una entrevista. [66,67] Por cada incremento de 10 horas metabólicas equivalentes de tarea (MET) por semana en la actividad física en el tiempo libre (que corresponde al nivel mínimo de actividad física recomendado de 150 minutos por semana), se encontró que el riesgo de desarrollar hipertensión disminuyó en un 6%. [66] Además, el efecto reductor de la PA del ejercicio estructurado se ha demostrado repetidamente en ECA [47,50,68,69] especialmente cuando se enfoca en el ejercicio aeróbico dinámico [47,48,70,71] pero también, aunque en menor medida, después

del entrenamiento de resistencia dinámica [49] y el ejercicio isométrico estático [72,73]. Las reducciones de la PA se han documentado independientemente de la edad, [70] el sexo [74] o la etnia. [70,75] Las reducciones promedio de la PAS con ejercicio aeróbico son de aproximadamente 2-4 y 5-8 mmHg en pacientes adultos con normotensión e hipertensión, respectivamente [76] En cuanto a la intensidad del ejercicio, se recomienda el ejercicio aeróbico de intensidad moderada (40-60% de reserva de frecuencia cardíaca) para prevenir y tratar la hipertensión, [48] aunque muchos pacientes hipertensos presentan diversas comorbilidades, son mayores o están limitados en el nivel de actividad física que pueden realizar. En este contexto, cabe destacar que un metaanálisis Cochrane que incluyó 73 ensayos encontró evidencia de certeza moderada de que caminar ya resulta en reducciones significativas de la PA. [77] En pacientes con hipertensión, se prefiere

una sesión diaria de ejercicio, para minimizar el problema de la hipotensión post-ejercicio. [78] Por último, un estilo de vida físicamente activo y el ejercicio regular tienen efectos positivos en muchos otros resultados adversos para la salud y factores de riesgo CV en todas las edades y sexos, y en todas las categorías de PA. [69] También se han reportado reducciones de PA y beneficios cardiometabólicos con actividad física de baja intensidad (6 min por hora) en personas altamente sedentarias. [79] Además de su papel en la prevención de la hipertensión y la reducción de una presión arterial elevada, también hay evidencia de estudios observacionales de que un estilo de vida físicamente activo previene el desarrollo de ECV, independientemente del nivel de presión arterial. [80,81] La reducción del riesgo es continua en toda la gama de volúmenes de actividad física, pero la pendiente de la disminución del riesgo es más pronunciada para los individuos menos activos. [80] La dieta es un modificador importante de la salud vascular y de la presión arterial, y se ha demostrado que dirigirse a toda la dieta tiene efectos sinérgicos y acumulativos sobre la presión arterial más allá de los alimentos y nutrientes individuales. Las intervenciones dietéticas mejor establecidas para la reducción de la PA son la dieta DASH [57] y la dieta mediterránea, [82-83] siendo el plan de alimentación DASH la que ofrece la mejor demostración de la eficacia de la reducción de la PA. [84, 57] La dieta DASH promueve el consumo de cereales integrales, frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa. Proporciona un medio para mejorar la ingesta de potasio, calcio, magnesio y fibra. [42] La evidencia de alta calidad confirma que la dieta DASH resulta en una reducción significativa de la PAS y la PAD, independientemente del estado de hipertensión. [84,57] Incluso una adherencia modesta a la dieta DASH se asocia con un menor riesgo de mortalidad por

todas las causas y por causas específicas. [85] También se ha encontrado que una mayor adherencia a una dieta mediterránea se asocia con una reducción del 10% en la incidencia o mortalidad CV. [86] Una mayor adherencia a la dieta DASH también fortalece la asociación de reducción de riesgos. [85] También se ha demostrado que otras dietas, como la vegetariana, la paleolítica, la baja en carbohidratos, la de bajo índice glucémico, la dieta alta en proteínas y baja en grasas, reducen la presión arterial, aunque los resultados son inconsistentes y la calidad de la evidencia baja. [87]

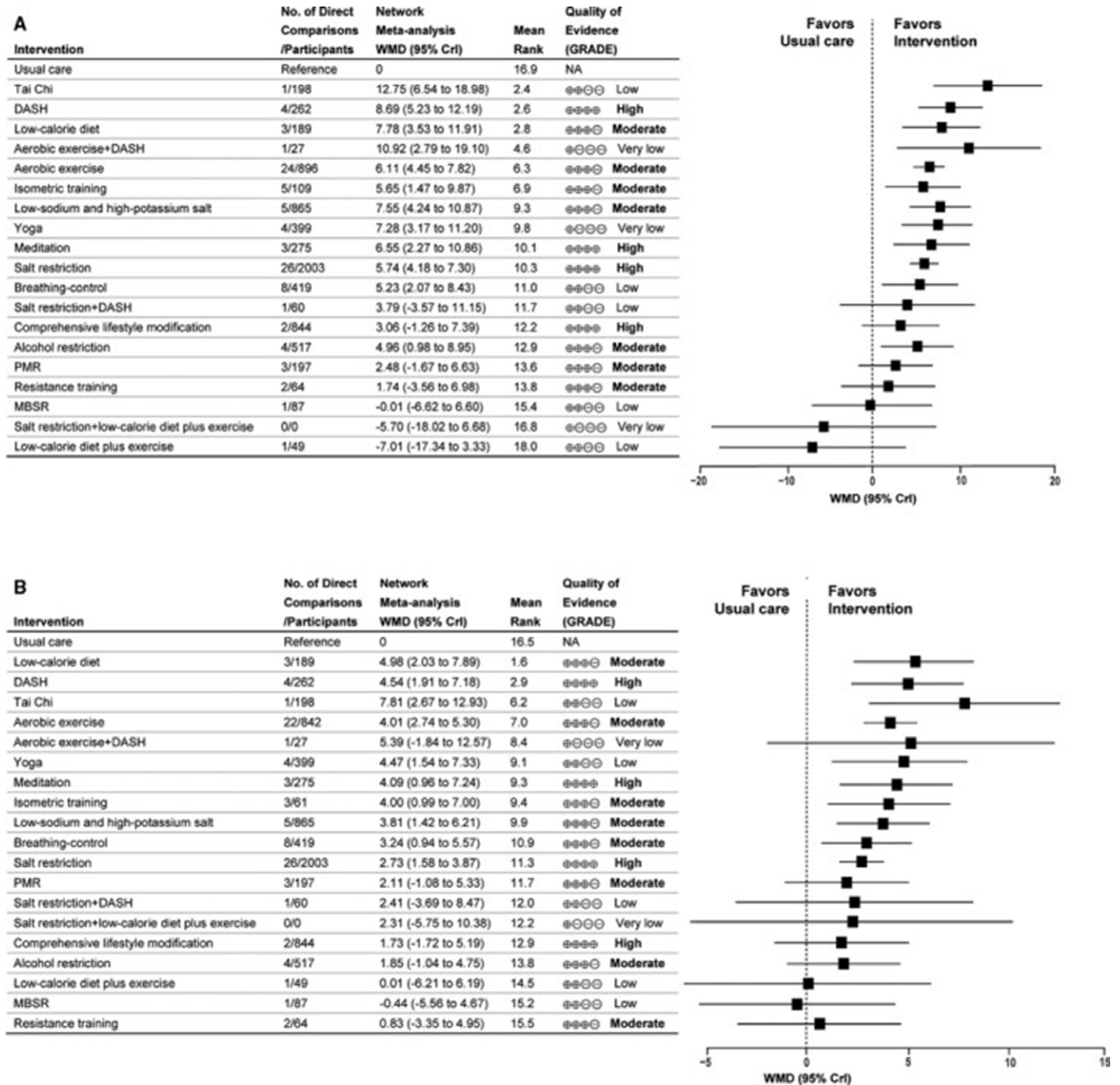


Tabla 1: Diagramas de bosque para cambios medios de la presión arterial en pacientes con hipertensión: A, presión arterial sistólica. B, presión arterial diastólica. Los cambios medios de la presión arterial se informan en WMD y CrI del 95% para la intervención frente a la atención habitual. El rectángulo representa la estimación puntual del efecto de cada intervención. Las líneas horizontales indican 95% CrI. Para cada intervención, las tablas a la izquierda del diagrama de bosque muestran el número de estudios de comparación directa, el número de participantes, las clasificaciones

de probabilidades de SUCRA y la calidad de la evidencia. Las intervenciones se clasifican según los rankings de SUCRA. La calidad de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja y muy baja. CrI indica intervalo creíble; DASH, Enfoques dietéticos para detener la hipertensión; MBSR: reducción del estrés basada en la atención plena; NA, no disponible; PMR, relajación muscular progresiva; SUCRA, superficie bajo el ranking acumulado; y WMD, diferencia de medias ponderada. [57]

Se ha informado que el café tiene un modesto efecto presor de corta duración, pero los datos recientes parecen indicar que su consumo regular moderado no afecta negativamente la PA y el sistema CV. [88] incluida la ausencia de un efecto del consumo agudo de café sobre las contracciones auriculares prematuras.

Author	Substance	Dose	Population	Outcome
Nurminen et al. Eur J Clin Nutr, 1999	Caffeine	200–250 mg/ single dose	Normotensive	SBP/DBP: −3.14/−4.13 mmHg
Jee et al. [9], Hypertension, 1999	Coffee	Various doses	Metanalysis	SBP/DBP: −2.4/1.2 mmHg
Klag et al. Arch Int Med 2002 [10]	Coffee	Various doses	Habitual drinkers vs. non drinkers	New onset HTN: 28.8% vs. 18.8%
Lane et al. Psychosom Med 2002 [11]	Caffeine	500 mg vs. placebo	Global population	Mean BP: −3.4 mmHg
Steffen et al. J Hypertens, 2012	Coffee	Various doses	Metanalysis (mix)	No excess in prevalence HTN
Xie et al. J Hum Hypertens 2018	Coffee	Various doses	Metanalysis (mix)	2% reduction of HTN/cup /day
Zhang et al. Am J Clin Nutr 2011	Coffee	≥ 4 cups/day	Global population	No excess in prevalence HTN
Winkelmayr et al. JAMA 2011	Coffee	1–6 cups/day	Women (nHS)	No excess in prevalence HTN
Guessous M et al. Hypertension 2015	Caffeine	Various doses	Global population	Potential protective effects of caffeine on BP

Tabla 2: Resumen de los estudios de investigan el efecto del café y la cafeína en la presión arterial y la prevalencia de hipertensión

2. TERAPIA FARMACOLÓGICA

Es importante conocer las terapias para el control de peso que pudieran tener un efecto en la presión arterial así como medicamentos que se usan para el control de presión que pudieran tener un efecto en el manejo de la obesidad. Para este trabajo nos hemos centrado en revisar a las siguientes familias de fármacos, sólo en cuanto al manejo en relación con obesidad e hipertensión -que es el tema al que atañe este capítulo- ya que serán abordados en extenso en otros capítulos de este mismo libro. Las guías para el manejo de la hipertensión recomiendan terapias de combinación doble y triple con bloqueadores del sistema renina-angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio y/o un diurético. Las comorbilidades a menudo complican el tratamiento. Los nuevos fármacos, como los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 y los antagonistas del receptor de

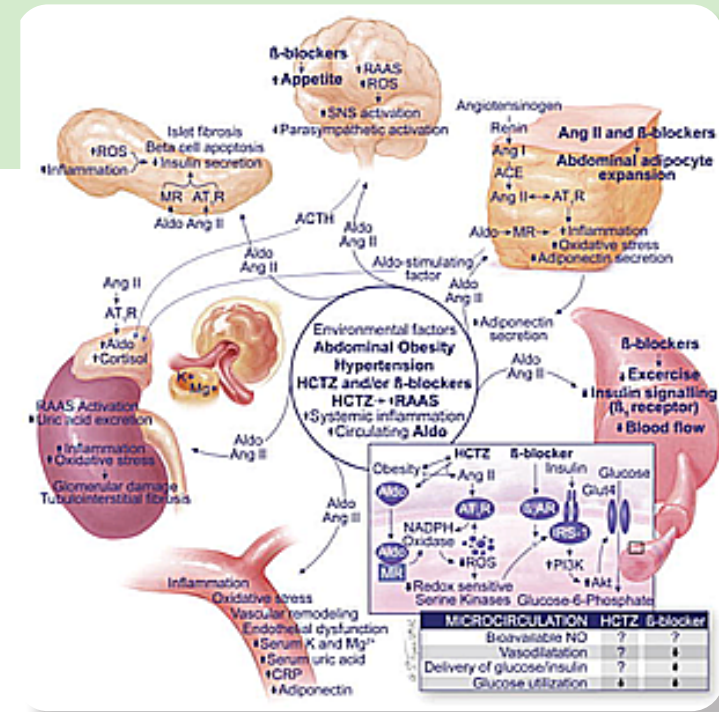


Figura 6: Mecanismos por los cuales la hidroclorotiazida y los betabloqueantes pueden alterar el metabolismo de la glucosa en pacientes hipertensos con obesidad abdominal. PI3-K indica fosoinositol 3-quinasa; Akt, proteína quinasa B; Glut4, transportador de glucosa 4; ECA, enzima convertidora de angiotensina; IRS-1, sustrato 1 de resistencia a la insulina; SNS, sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang, angiotensina; Aldo, aldosterona; ROS, especies reactivas de oxígeno; NO, óxido nítrico; M Mg, magnesio; P, potasio; RM: receptor de mineralocorticoides; AT1R, receptor de angiotensina tipo 1; PCR, proteína C reactiva; HCTZ, hidroclorotiazida; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; β1AR, receptor adrenérgico beta 1; ACTH, hormona adrenocorticotrófica. [89]

mineralocorticoides no esteroi-
des mejoran los resultados car-
diovasculares y renales. [93]
Revisamos Betabloqueadores,
bloqueadores de calcio, IECA
(inhibidores de enzima conver-
tidora de angiotensina) y ARA2
(antagonistas del receptor de
angiotensina 2), inhibidores del
cotransportador sodio-glucosa 2
(iSGLT2), finerenona, agonistas
del receptor del péptido similar
al glucagón-1 GLP1, agonistas
duales GLP1-R y GIP-R (tirzetap-
ida), orlistat, terapias combina-
das (iSGLT2/aGLP1, naltrexona/
bupropion, fentermina/topirama-
to).
Algunos ensayos han demostra-
do que la terapia con betablo-
queantes y diuréticos puede
inducir más diabetes de nue-
va aparición en comparación
con otras terapias combinadas.
Varias líneas de evidencia sugi-
eren que los agentes antihiper-
tensivos que bloquean el sistema
renina-angiotensina pueden ser
especialmente beneficiosos en el
tratamiento de pacientes hiper-
tensos obesos. [34]

La glucosa inicial es el principal predictor del aumento de glucosa
asociado con atenolol o hidroclorotiazida y el desarrollo de intoleran-
cia a glucosa de ayunas después del tratamiento con cualquiera de
los fármacos. [90] Por ejemplo, PROX1 SNP rs340874 puede ser un
factor de riesgo farmacogenético para la hiperglicemia inducida por
antihipertensivos y HMGCS2 es un gen candidato a estar implicado
en el cambio de glucosa inducido por clortalidona e hidroclorotiazida.
Los betabloqueantes y las tiazidas pueden interactuar con factores de
riesgo genéticos para aumentar el riesgo de disglucemia y diabetes.
[91,92]

Los inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS), dentro
de los que encontramos a las familias de los IECA y la de los ARA2, actúan
principalmente por la disminución de la presión intraglomerular, con impacto en
la disminución de la lesión por hiperfiltración renal y de la albuminuria, siendo
este último uno de los principales objetivos del tratamiento en la enfermedad
renal crónica.[98] Se hizo un meta-análisis para evaluar la eficacia de la reco-
mendación de la indicación de uso de inhibidores del RAAS en población general
y con obesidad. Este grupo farmacológico tiene un efecto neutro sobre el peso
corporal. La muerte por todas las causas es similar para los IECA/ARA2 de pri-
mera línea y otros fármacos con diferente mecanismo de acción. Sin embargo,
existen diferencias en algunos resultados de morbilidad. Las tiazidas en primera
línea causaron menos insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular que
los inhibidores de RAAS de primera línea. Los Bloqueadores de canales de cal-
cio de primera línea aumentaron la insuficiencia cardíaca, pero disminuyeron los
accidentes cerebrovasculares en comparación con los inhibidores de RAAS de
primera línea. Hay evidencia de baja calidad que indicó que los inhibidores del
RAAS de primera línea redujeron los accidentes cerebrovasculares y los even-
tos CV totales en comparación con los betabloqueantes de primera línea. Las
pequeñas diferencias en el efecto sobre la presión arterial entre las diferentes
clases de fármacos no se correlacionaron con las diferencias en los resultados
de morbilidad. La evidencia de dicha revisión es principalmente relevante para
la prevención primaria en pacientes, pero también es relevante para personas
con hipertensión y comorbilidades como DM2, obesidad, hipertrofia ventricular
izquierda o nefropatía diabética. [92]



Figura 8: Dependiendo de las comorbilidades, algunos medicamentos deben ser preferidos mientras que otros están contraindicados. La denervación renal basada en catéter está bajo investigación (indicada por la lupa) para pacientes con hipertensión y comorbilidades asociadas con una mayor actividad del sistema nervioso simpático. *No se recomienda la combinación de betabloqueantes con bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (p. ej., verapamilo o diltiazem) debido a un riesgo potencial de bloqueo cardíaco o bradicardia. IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA, bloqueador del receptor de angiotensina; ARNI, inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; BB, betabloqueante; BCC, bloqueador de los canales de calcio; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DHP, dihidropiridina; GLP1-RA, agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; IC, insuficiencia cardíaca; ARM, antagonista del receptor de mineralocorticoides; RDN, denervación renal; SGLT2i, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2; AIT, ataque isquémico transitorio. [93]

En cuanto a los **inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2** (iSGLT2), son los encargados de inhibir la reabsorción de glucosa a nivel renal, lo que resulta en una mayor excreción de glucosa por la orina. Esto no sólo mejora el control glucémico, por lo que inicialmente se estudiaron como un tratamiento para diabetes, sino que también reduce el peso corporal y mejora la sensibilidad a la insulina. A este grupo pertenecen: empaglifozina, dapaglifozina, canaglifozina, bexaglifozina y ertuglifozina. Los inhibidores de SGLT2 promueven una reducción del peso corporal al inducir una pérdida calórica diaria equivalente a 200-300 kcal/día. [94] Esta pérdida de peso se debe principalmente a la pérdida de grasa.

Un aspecto importante de los inhibidores de SGLT2 es su perfil de seguridad, la baja probabilidad de causar hipoglicemia y su efecto favorable en la reducción de la presión arterial sistémica y a nivel renal, preservando la función renal, y en el control de la insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, en algunos casos, pueden aumentar el riesgo de infecciones genitourinarias debido al aumento de glucosa en la orina [95,96]. Además de tener efectos cardiovasculares, renales y metabólicos beneficiosos, los SGLT-2 cambian el metabolismo a un estado de pseudoayuno que promueve la producción endógena de glucosa, aumenta la lipólisis y la cetogénesis. [94].

Finerenona es un antagonista no esteroideo del receptor mineralocorticoide (ARM) que se ha mostrado eficaz en la reducción de la progresión de la ERC en pacientes con diabetes tipo 2, así como en la mejora de los resultados cardiovasculares [97,98]. Dentro de los principales mecanismos fisiopatológicos de la ERC con fenotipo albuminúrico, se destaca la hiperreactividad de los receptores de mineralocorticoides y el aumento de la actividad del RAAS que lleva a un estado inflamatorio permanente con secreción de factores de transcripción como el TGF y NF Kb, que, a su vez, llevan a un aumento del estrés oxidativo y un aumento de la actividad de fibroblastos, ocasionando fibrosis y daño de la membrana basal glomerular. Finerenona actúa bloqueando de manera altamente selectiva los receptores mineralocorticoides, lo que tiene un impacto directo en la reducción de la inflamación y la

fibrosis a nivel renal y cardiovascular. A diferencia de los ARM esteroideos como la espironolactona, no tiene metabolitos activos, lo que le confiere una mayor selectividad y seguridad, especialmente en términos de hiperkalemia. [98 - 100]

Según las guías KDIGO, el uso de finerenona está indicado en paciente adultos con diagnóstico de DM2 y ERC con fenotipo albuminúrico de alto o muy alto riesgo cardiovascular en quienes, a pesar del uso a dosis máxima tolerable de IECA/ARA II como tratamiento de primera línea de ERC, no se logra controlar la albuminuria. Los pacientes que inicien tratamiento con finerenona deben estar estables en cuanto a su función renal con TFG mayor de 25 ml/min/1,73 m², albuminuria > de 30 mg/g y potasio sérico con niveles ≤ a 5 mEq/l. [98]. También se ha demostrado eficaz en la reducción de la hipertrofia cardíaca y los efectos perjudiciales de la hipertensión, incluso en modelos de obesidad, lo que sugiere que podría tener beneficios adicionales en pacientes con ambas condiciones. [100,101] Finerenona ha mostrado un efecto neutro en el peso y una reducción modesta pero significativa en la presión arterial sistólica (PAS) en pacientes con ERC y diabetes tipo 2, con un promedio de reducción de -2.71 mmHg en comparación con el placebo. Este efecto antihipertensivo contribuye parcialmente a los beneficios cardiorrenales observados. [102]

La clase más prometedora de fármacos para el tratamiento de la obesidad es la de los **incretinas-miméticos**, en este grupo encontramos los **agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1R) y los agonistas duales de GLP-1R y del receptor de GIP (GIP-R)**. Las incretinas, como el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) son factores liberados por el intestino en respuesta a los nutrientes ingeridos y desempeñan un papel importante en el metabolismo, ya que regulan el apetito y el peso corporal. Actúan retrasando el vaciamiento gástrico disminuyendo el apetito y aumentando la saciedad. Además, estimulan la liberación de insulina dependiente de glucosa, lo que ayuda en la reducción del peso y mejora el control glucémico. El GLP-1 aumenta la excreción de sodio por los riñones para controlar la expansión del volumen extracelular y puede reducir la absorción de sodio por el tracto gastrointestinal

para prevenir la expansión del volumen, involucrándose en la regulación de la sed inducida por la carga de sodio de los alimentos. [105] De esta forma, esta hormona incretina parece desempeñar un papel importante en la homeostasis del sodio y el agua. En estudios clínicos, se ha demostrado que pueden producir una pérdida de peso significativa, a menudo entre el 5% y el 10% del peso corporal inicial en un período de meses. Este efecto es especialmente valioso en personas con obesidad que también presentan diabetes tipo 2. [95,96] Los agonistas del GLP-1 pueden causar efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, que suelen ser temporales y se minimizan con la titulación gradual de la dosis. [96] Entre ellos, la semaglutida subcutánea parece ser la más eficaz para reducir el peso corporal, seguida de la semaglutida oral, la exenatida dos veces al día y la liraglutida. Por ejemplo, en ensayos clínicos de fase III realizados en individuos con obesidad o sobrepeso sin diabetes, la semaglutida a la dosis de 2,4 mg condujo después de 68 semanas de tratamiento a una disminución del peso corporal del -14,9% en relación con el -2,4% en los controles tratados con placebo. Además, se encontró que los agonistas del receptor de GLP-1 eran eficaces para reducir la presión arterial, y la semaglutida demostró nuevamente la mayor

eficacia. Este efecto sustancial sobre la presión arterial podría atribuirse a la mejora de la natriuresis por parte del GLP-1 [1,103 - 105]. Por otra parte, se ha descubierto que los agonistas del receptor GIP (GIP-R) son neutros en cuanto al peso o inducen una pérdida de peso moderada y dependiente de la dosis en ratones, y que, cuando se combinan con agonistas individuales selectivos de acción prolongada para GLP-1R, mejoran la reducción del peso. Posteriormente, se ha estudiado el uso del agonismo dual GLP1-R y GIP-R y se ha demostrado que reduce el peso corporal en más del 20%. Un nuevo fármaco con ese agonismo dual, la tirzepatida, demostró en un estudio abierto de fase 3 que es superior a la semaglutida para la reducción del peso corporal. [1] La **combinación de un inhibidor de SGLT2 con un agonista GLP-1**, como el uso conjunto de empagliflozina y dulaglutida, ofrece beneficios sinérgicos en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Esta combinación promueve una mayor pérdida de peso al actuar en diferentes vías metabólicas y mejora factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y los niveles de lípidos sanguíneos. [96] Otras terapias comúnmente utilizadas incluyen **orlistat**, la **combinación de fentermina/topiramato y la**

combinación de naltrexona/bupropión. La fentermina pertenece a la familia de las aminas simpaticomiméticas y se dirige a las neuronas de norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en el cerebro, mientras que el topiramato es un anticonvulsivante conocido que se ha observado inicialmente en ensayos clínicos que induce pérdida de peso en ensayos para trastornos convulsivos y luego se probó para esta indicación. Los ensayos clínicos como los estudios CONQUER, SEQUEL y EQUIP han probado con éxito esta combinación y han demostrado claros beneficios para la presión arterial y el peso de manera dependiente de la dosis sin comprometer la salud cardiovascular de los pacientes a largo plazo. [106] En cuanto a la combinación naltrexona-bupropión, el bupropión es un antidepresivo atípico conocido con efectos positivos en el abandono del hábito de fumar, mientras que la naltrexona es un antagonista opioide utilizado para el tratamiento del alcoholismo y el trastorno por consumo de opioides. El uso concurrente de ambos medicamentos afecta al cerebro, principalmente al sistema hipotalámico de melanocortina, para suprimir el apetito. No obstante, como esta combinación podría aumentar la presión arterial, se desaconseja su uso en el contexto de obesidad e hipertensión concomitantes. [107]

Fármaco	Cambio en PAS v/s Placebo	Cambio en PAD v/s Placebo	Cambio en el peso
Orlistat	La reducción de la PAS varió entre los grupos de control de 0,9 a 11,0 mmHg.	La reducción de la PAD varió entre los grupos de control de 0,8 a 9,2 mmHg.	La reducción del peso corporal varió entre los grupos de control de 1,8 a 6,93 kg.
Fentermina/ Topiramato	La reducción de la PAS fue de -4,9 mm Hg	La reducción de la PAD fue de -4,9 mm Hg.	La reducción del peso corporal fue de -1,9 %
Naltrexona/Bupropion	El aumento de la PAS fue de 2,2 mmHg.	El aumento de la PAD fue de 1,1 mmHg.	La reducción del peso corporal fue de 0,0 kg.

Tabla 3: Efectos a largo plazo de la reducción del peso corporal inducida farmacológicamente en adultos con hipertensión esencial sobre el cambio desde el valor inicial en la presión arterial sistólica y diastólica y sobre la reducción del peso corporal [108].

3. CIRUGIA

Los 2 procedimientos más comunes utilizados actualmente, la gastrectomía en manga y el bypass gástrico, tienen efectos similares en la pérdida de peso y un perfil de seguridad similar a través de al menos 5 años de seguimiento. La pérdida de peso masiva secundaria a la cirugía bariátrica puede desencadenar profundos efectos simpaticoinhibitorios y se asocia con una reducción estable y significativa en los niveles plasmáticos de leptina con posterior reducción de la presión arterial. En una serie de 45 pacientes, la pérdida de peso posoperatoria después de la cirugía de bypass gástrico se asoció con la resolución o mejoría de la hipertensión diastólica en aproximadamente el 70% de los casos. Con respecto a la mejor técnica, la cirugía de bypass gástrico parece ser superior a la gastroplastia y la banda gástrica para lograr y mantener una presión arterial sistólica y diastólica más baja y también ha demostrado un mejor efecto sobre la natriuresis. [1]

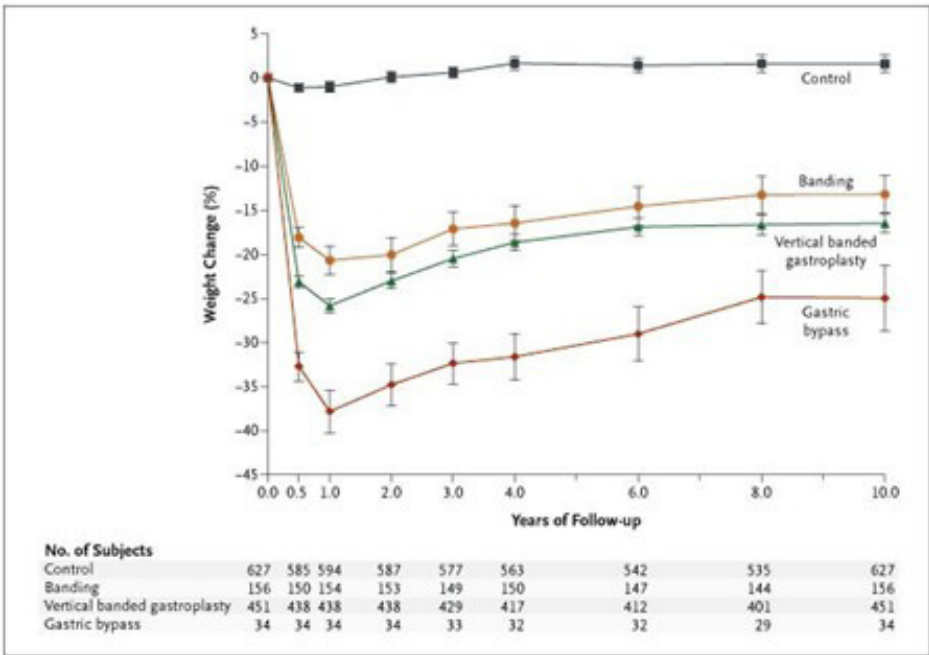


Figura: Cambios de peso entre los sujetos del estudio SOS durante un período de 10 años: Todos los datos son de sujetos que completaron 10 años del estudio. El cambio de peso promedio en todo el grupo de sujetos tratados quirúrgicamente fue casi idéntico al del subgrupo de sujetos que se sometieron a gastroplastia vertical con banda. Las barras I representan los intervalos de confianza del 95 por ciento. [39]

REFERENCIAS

- 1.Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control <https://doi.org/10.3390/ijms232012305>
- 2.Nurse's Health Study <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1060>
- 3.Framingham Heart Study Arch Intern Med. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867>
- 4.Body Mass Index is Strongly Associated with Hypertension: Results from the Longevity Check-Up 7+ Study <https://doi.org/10.3390/nu10121976>
5. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome <https://www.jci.org/articles/view/21625>
- 6.Overweight, obesity, and weight reduction in hypertension Overweight, obesity, and weight reduction in hypertension - UpToDate
7. Relation of Regional Fat Distribution to Left Ventricular Structure and Function doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000532
- 8.Renin receptor expression in human adipose tissue doi.org/10.1152/ajpregu.00439.2005
- 9.High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1939
- 10.Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in obesity-induced hypertension. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):978-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824730>
- 11.Obesity and cardiovascular risk- A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity-part A-mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001730>
- 12.Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
- 13.Obesity and insulin resistance doi:10.1172/JCI10842
- 14.Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(20\)30169-0/abstract](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(20)30169-0/abstract)
- 15.WNK1, the kinase mutated in an inherited high-blood-pressure syndrome, is a novel PKB (protein kinase B)/Akt substrate <https://doi.org/10.1042/bj20031692>
- 16.Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep* 22, 6 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>
- 17.Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms <https://doi.org/10.1089/met.2020.0065>
- 18.The Roles of Genetic and Early-Life Environmental Factors in the Association Between Overweight or Obesity and Hypertension: A Population-Based Twin Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 5;12:743962. doi: 10.3389/fendo.2021.743962.
- 19.Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022 Sep;36(9):785-793. doi: 10.1038/s41371-021-00644-y.
- 20.FTO gene variant and risk of hypertension: A meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls *Metabolism - Clinical and Experimental*, Volume 63, Issue 5, 633 – 639 [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(14\)00047-X/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(14)00047-X/abstract)
- 21.Heritability and genetic correlations of obesity indices with ambulatory and office beat-to-beat blood pressure in the Oman Family Study *Journal of Hypertension* 38(8):p 1474-1480, August 2020. | DOI: 10.1097/HJH.0000000000002430
- 22.Cross-trait familial resemblance for body fat and blood pressure: Familial correlations in the Québec Family Study. *Am. J. Hum. Genet*. 1994, 55, 1019–1029.
- 23.Cross-trait familial resemblance for resting blood pressure and body composition and fat distribution: The HERITAGE family study. *Am. J. Hum. Biol*. 2000, 12, 32–41. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(200001/02)12:1<32::AID-AJHB5>3.0.CO;2-6
- 24.DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 6, 597–610 (2005). <https://doi.org/10.1038/nrg1655>
- 25.An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 25;23(3):1341. doi: 10.3390/ijms23031341
- 26.The role of DNA methylation and histone modifications in blood pressure: a systematic review. *J Hum Hypertens* 33, 703–715 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0218-7>
- 27.Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity, *Journal of Molecular Cell Biology*, Volume 13, Issue 7, July 2021, Pages 480–499, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab043>
- 28.Inhibition of HDACs (Histone Deacetylases) Ameliorates High-Fat Diet-Induced Hypertension Through Restoration of the MsrA (Methionine Sulfoxide Reductase A)/Hydrogen Sulfide Axis. *Hypertension*. 2021 Sep;78(4):1103-1115. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17149
- 29.The Multifaceted Interface Between Cytokines and microRNAs: An Ancient Mechanism to Regulate the Good and the Bad of Inflammation <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03012>
- 30.Adipocyte, Immune Cells, and miRNA Crosstalk: A Novel Regulator of Metabolic Dysfunction and Obesity. *Cells* 2021, 10, 1004. <https://doi.org/10.3390/cells10051004>

31. Mitochondrial dysfunction in obesity, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019>
32. Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0710-9>
33. Effect of standard cuff on blood pressure readings in patients with obese arms. How frequent are arms of a 'large circumference'? <https://doi.org/10.1097/00126097-200306000-00002>
34. Diagnosis and management of hypertension in obesity <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00226.x>
35. Anthropometric indicators of obesity as screening tools for high blood pressure in the elderly <http://doi.org/10.1111/ijn.12085>
36. Clustering of risk factors and the risk of new-onset hypertension defined by the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0232-9>
37. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans <https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>
38. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects <https://doi.org/10.3390/nu11071667>
39. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery <http://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>
40. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000094221.86888>
41. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. Hypertension (Dallas, Tex: 1979) 2010; 55:1199–1205. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149153>
42. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997; 336:1117–1124 <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361601>
43. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction: Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050371>
44. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2015; 33:1509–1520. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000611>
45. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. J Hum Hypertens 2003; 17:471–480. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001575>
46. Potassium Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015719>
47. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2013; 31:639–648. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835ca964>
48. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
49. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. Br J Sports Med 2019; 53:859–869. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099921>
50. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: A network meta-analysis. <https://doi.org/10.1177/2047487319879786>
51. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30003-8)
52. Alcohol and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses Base on Prospective Cohort Studies. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.859947>
53. Association between alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.014>
54. Weight loss and blood pressure control (Pro). Hypertension (Dallas, Tex: 1979) 2008; 51:1420–1425; discussion 1425. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094011>
55. Association between lifestyle risk factors and incident hypertension among middle-aged and older Australians. <https://doi.org/10.1016/j.yjmed.2018.10.007>
56. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853>
57. Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016804>
58. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.20.2037>
59. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121993>
60. 369. Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000202>
61. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5301>
62. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61836-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61836-X)
63. Body mass index, intensive blood pressure management, and cardiovascular events in the SPRINT trial. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.024>
64. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>

65. Device-based neuromodulation for resistant hypertension therapy. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313221>
66. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994>
67. Effects of adding exercise to usual care in patients with either hypertension, type 2 diabetes or cardiovascular disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106002>
68. 346. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2020-000895>
69. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51>
70. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006>
71. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018487>
72. Reductions in systolic blood pressure achieved by hypertensives with three isometric training sessions per week are maintained with a single session per week. <https://doi.org/10.1111/jch.14621>
73. Updated systematic review and meta-analysis on the role of isometric resistance training for resting blood pressure management in adults. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002022>
74. Regular aerobic exercise and blood pressure in East Asians: A meta-analysis of randomized controlled trials. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1384483>
75. The effect of exercise training on blood pressure in African and Asian populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <https://doi.org/10.1177/2047487319871233>
76. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
77. Walking for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2021 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008823.pub2>
78. Post-exercise Hypotension Following a Single Bout of High Intensity Interval Exercise vs. a Single Bout of Moderate Intensity Continuous Exercise in Adults With or Without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.675289>
79. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001101>
80. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000437>
81. Dose-Response Association Between Level of Physical Activity and Mortality in Normal, Elevated, and High Blood Pressure. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13786>
82. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>
83. Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.030>
84. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>
85. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00554-8>
86. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>
87. Dietary Intervention to Improve Blood Pressure Control: Beyond Salt Restriction. High Blood Press Cardiovasc Prev 2021; 28:547–553 <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00474-6>
88. Coffee and blood pressure: exciting news! <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2136621>
89. Thiazide Diuretics Alone or with Beta-blockers Impair Glucose Metabolism in Hypertensive Patients with Abdominal Obesity <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142620>
90. Predictors for glucose change in hypertensive participants following short-term treatment with atenolol or hydrochlorothiazide <https://doi.org/10.1002/phar.1483>
91. PROX1 gene variant is associated with fasting glucose change after antihypertensive treatment <https://doi.org/10.1002/phar.1355>
92. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008170.pub3>
93. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. Eur Heart J. 2023 Jun 20;44(23):2066-2077. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>
94. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: mechanistic possibilities <https://doi.org/10.1111/obr.12841>

95. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization, <https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1413516>
96. Improved Clinical Outcomes with the Combination Therapy of a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and a Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitor in Overweight/ Obese People with Type 2 Diabetes: Real-world Evidence from the Indian Subcontinent. <https://doi.org/10.59556/japi.72.0644>
97. Finerenona: trayectoria de la evidencia hacia el uso estándar en pacientes con diabetes y enfermedad renal. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* [Internet]. 2023 Jul. 31 [cited 2024 Sep. 28];52:15-20.
98. New evidence in the treatment of diabetic kidney disease: what is finerenone's contribution? <https://doi.org/10.22265/acnef.9.3.603>
99. Finerenone: Towards a holistic therapeutic approach to patients with diabetic kidney disease <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.09.002>
100. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, attenuates obesity- and hypertension-induced cardiomyocyte hypertrophy in a blood pressure-independent manner, *E* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.966>
101. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744>
102. BP-lowering effects of SGLT-2 inhibitors and finerenone: an indirect comparison in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2322527>
103. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031403>
104. Changes in liraglutide-induced body composition are related to modifications in plasma cardiac natriuretic peptides levels in obese type 2 diabetic patients <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-36>
105. Glucagon-Like Peptide-1 Is Involved in Sodium and Water Homeostasis in Humans <https://doi.org/10.1159/000094334>
106. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate, a new drug combination for the treatment of obesity <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000145>
107. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0915-1>
108. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007654>. pub5

HIPERTENSION Y DIABETES MELLITUS

Dra. Carmen Lía Solís | Diabetóloga

TEMARIO

- 1.- Introducción
- 2.- Fisiopatología en HTA y DM
- 3.- Diagnósticos de Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus y Prediabetes
- 4.- Evaluación de "comorbilidades cardio-reno-metabólicas"
- 5.- Tratamiento de la Hipertensión Arterial en Diabetes
 - a) No farmacológico
 - b) Farmacológico
- 6.- Conclusiones

Nivel de evidencia	Descripción
A	Evidencia clara de ensayos controlados aleatorios generalizables y bien realizados que tienen el poder estadístico adecuado.
B	Evidencia de apoyo de estudios de cohortes bien realizados.
C	Evidencia de apoyo de estudios mal controlados o no controlados.
D	Consenso de expertos o experiencia clínica

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) y la Diabetes Mellitus (DM), son patologías crónicas de gran prevalencia, las que se acompañan mutuamente a lo largo del tiempo, ambas son una gran amenaza para la salud mundial.

Estas patologías son consideradas de alta prevalencia, y muy peligrosas en el mundo actual, ya que la coexistencia de ambas contribuye sinérgicamente a la microvasculopatía y a la macrovasculopatía, lo que junto con la mortalidad cardiovascular y todas sus causas, tienen consecuencias devastadoras en la salud y la calidad de vida de las personas afectadas.

En el año 2023, la hipertensión arterial afecta a más del 30% de la población adulta mundial.

Asimismo, la cantidad total de pacientes con Diabetes Mellitus se ha cuadruplicado en las últimas tres décadas.

El año 2021, la IDF indica que 537 millones de personas viven con DM, y según sus estimaciones, sufrirá un incremento de un 46% a 2045.

La prevalencia indicada por IDF el 2021 es de un 10,5% a nivel mundial. En Chile la última encuesta ENS del 2017 arroja una prevalencia de un 9,3%, los expertos indican que post pandemia en nuestro país se estima que esta cifra alcanza a un 16%.

Se estima que los diabéticos hipertensos del mundo alcanzan entre el 60% y el 70% de prevalencia.

Varios mecanismos compartidos subyacen a la relación entre la HTA y DM. Los mecanismos fisiopatológicos compartidos y la superposición de factores de riesgo subyacentes tienen un papel fundamental en la alta coexistencia de la HTA y la DM.

De ahí la importancia en el diagnóstico y tratamiento precoz, ojalá antes de la aparición de las enfermedades, es decir en estadios previos, poniendo énfasis en la prevención y estilos de vida saludables.

La reducción de la Presión Arterial, su manejo no farmacológico y farmacológico, es un objetivo principal para reducir el riesgo cardiovascular entre las personas con Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus.

Además de los riesgos significativos de mortalidad, la HTA y la DM se encuentran entre las tres patologías con mayor aumento absoluto en el gasto anual de atención médica a nivel mundial en las últimas tres décadas.

El control de la PA con cambios en el estilo de vida y medicamentos antihipertensivos es un componente esencial del manejo de pacientes con HTA y DM, para disminuir la morbimortalidad de esta.

Además, se suman dos clases relativamente nuevas de medicamentos para reducir la glucosa, que son inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), los que tienen efectos favorables sobre la Presión Arterial y el

riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con Diabetes Mellitus 2.

2. FISIOPATOLOGÍA EN HTA Y DM

Fisiopatología
Se han descrito numerosos mecanismos en común contribuyendo a la patogénesis de Hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, incluyendo resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, alteraciones del metabolismo renal del sodio que aumenten su absorción, sobre activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, disautonomía, inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial.
La resistencia a la Insulina e hiperinsulinemia, componentes esenciales de la génesis de la DM2 juegan un rol en el desarrollo de HTA aumentando el riesgo de su ocurrencia por sobre todo en

mujeres.
El sistema renina-angiotensina-aldosterona se ha asociado al desarrollo de DM2 mediante el efecto de la Angiotensina II, que causa insulinoresistencia en el músculo esquelético y altera la secreción de insulina por las células B pancreáticas.
Por otro lado, se han identificado factores genéticos que vincularían la génesis de la HTA y DM2 a través de la producción de estimuladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona como el Factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2) y la expresión de receptores para los compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) que están vinculados a la génesis de la respuesta celular proinflamatoria y fibrosis vascular.
Adicionalmente al revisar algunos factores externos, personales, familiares y sociales asociados al desarrollo de hipertensión también es posible ver su vinculación al desarrollo de DM2.

Mecanismos renales	Mecanismos hormonales	Mecanismos vasculares	Mecanismos SNC
• Sensibilidad a la sal • Natriuresis • Sistema renina-angiotensina-aldosterona • Isquemia renal	• Sistema renina-angiotensina-aldosterona • Sistema endotelial • Hormonas sexuales	• Disfunción endotelial • Remodelación pequeños vasos • Rigidez arterial central	• Sistema nervioso autónomo (SNS, SNP) • Reflejo baroreceptor
Factores genéticos	Factores conductuales	Factores medioambientales	Factores socioeconómicos y medioambientales
• Sexo biológico • Variantes de HTA monogénicas • Programación fetal y epigenética	• Actividad física • Comportamiento sedentario • Higiene del sueño • Patrones alimentarios • Ingesta de sodio y potasio • Obesidad • Consumo de alcohol • Consumo de drogas o sustancias que aumenten la presión arterial	• Estado geopolítico • Contaminación acústica • Contaminación ambiental • Clima	• Estrés • Bajo nivel socioeconómico • Deprivación social • Acceso a la salud • Género, roles y normas • Violencia de género • Discriminación

Tabla 1: Fisiopatología de la hipertensión arterial

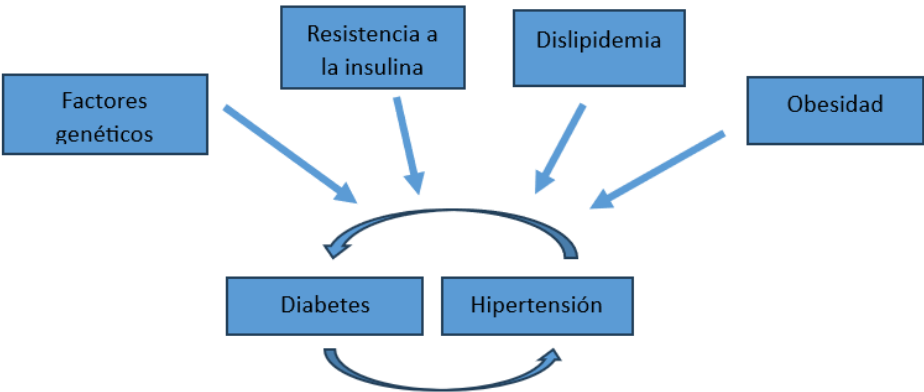
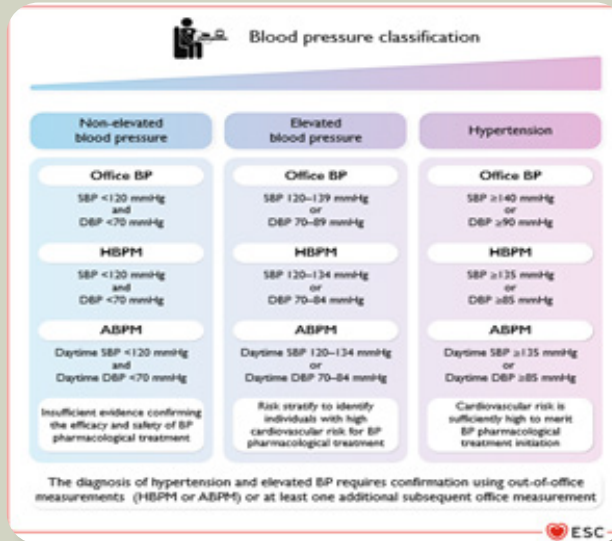


Figura 1: Fisiopatología y complicaciones de la coexistencia de Hipertensión arterial y Mellitus tipo 2.

3. DIAGNÓSTICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL, DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y PREDIABETES DIAGNÓSTICO HTA-DM

ESC de 2024 definen la hipertensión como una presión arterial sistólica confirmada en el consultorio de ≥ 140 mm Hg o una presión arterial diastólica de ≥ 90 mm Hg. Para que se pueda realizar este diagnóstico, se recomienda confirmarlo con Guías mediciones fuera del consultorio (MAPA o PA en el hogar) o al menos una medición repetida en el consultorio en una visita posterior. Se presenta una nueva categoría de presión arterial denominada “presión arterial elevada”, que se define como una presión arterial sistólica en el consultorio de 120 a 139 mmHg o una presión arterial diastólica 70 a 89 mmHg. de pacientes dentro de este rango de PA.



European Heart Journal (2024) 00, 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

La PA no elevada se define como una PA sistólica de <120 mmHg y una PA diastólica de <70 mmHg. -Usa el término “presión arterial no elevada” (antes normal) para definir esta categoría de presión arterial en reconocimiento de que se trata de categorías de tratamiento y no de categorías pronósticas. Debido a que el riesgo relativo de ECV comienza a aumentar con una presión arterial por debajo de este umbral (incluso tan baja como 90 mmHg de presión arterial sistólica) - Se recomienda que la presión arterial se clasifique como presión arterial no elevada, presión arterial elevada e hipertensión para ayudar a tomar decisiones sobre el tratamiento. [1-11]

NORMAL	< 120 sistólica	<80 diastólica
ELEVADA	120-129 sistólica	<80 diastólica
HIPERTENSION ETAPA I	130-139 sistólica	80-89 diastólica
HIPERTENSION ETAPA II	≥ 140 sistólica	≥ 90 diastólica

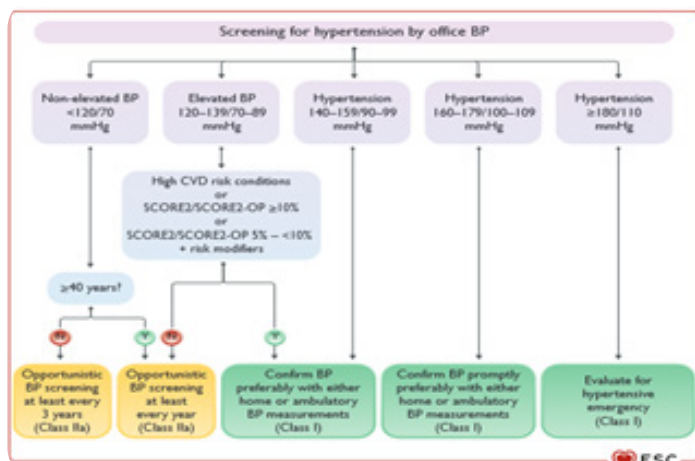
CATEGORÍAS DE PRESIÓN ARTERIAL AHA 2020

Estas categorías no deben basarse en lecturas de presión arterial en un único momento, sino que deben confirmarse con dos o más lecturas (promediadas) realizadas en al menos dos ocasiones distintas.

Las personas se clasifican según su categoría de presión arterial sistólica o diastólica más alta. También se deben obtener lecturas de presión arterial fuera del consultorio (monitoreo de presión arterial en el hogar o ambulatorio) para compararlas con las lecturas de presión arterial en el consultorio. La categoría de presión arterial de prehipertensión ya no se utiliza.

EN DIABETES MELLITUS

La presión arterial debe reducirse si es $\geq 140/90$ mmHg y tratarse hasta un objetivo $<130/80$ mmHg ($<140/80$ en pacientes de edad avanzada). [12]



SCREENING HTA

European Heart Journal (2024) 00, 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

Muchos estudios han demostrado que el cribado (principalmente cribado oportunista) aumenta la detección de hipertensión y que los beneficios del cribado probablemente superan los daños. [13]

-El cribado de la hipertensión, al igual que la evaluación del riesgo global de ECV, debe repetirse de forma intermitente, por ejemplo, cada 3 años. Es razonable medir la PA al menos cada 3 años en el caso de PA no elevada y riesgo bajo a moderado de ECV (en individuos <40 años).

-Se deben considerar controles de PA más frecuentes (anuales) en individuos de 40 años o más y en individuos con PA elevada que actualmente no cumplen las indicaciones

EN HTA- DM EL OBJETIVO DE LA PRESIÓN ARTERIAL ES LOGRAR PA $< 130/80$

La recomendación de mantener una presión arterial objetivo de $<130/80$ mmHg en personas con diabetes es coherente con las pautas del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, [14] la Sociedad Internacional de Hipertensión (15) y la Sociedad Europea de Cardiología. [16]

-Una presión arterial sistólica de ≥ 130 mmHg o una presión arterial diastólica de ≥ 80 mmHg, es común entre las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2. Además, tienen aproximadamente el doble de probabilidades de sufrir un evento importante de ECV a mediano o largo plazo en comparación con aquellos sin diabetes. [17]

-Curva en forma de J de la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes

La evidencia sobre el umbral y el objetivo de PA para el tratamiento en pacientes con diabetes ha sido objeto de debate.

Los informes de una asociación en forma de J entre la PA y el riesgo de ECV en la diabetes (18) y la falta de un beneficio claro del tratamiento en los resultados cardíacos con una PA más baja en algunos metaanálisis, [19-21] da algunas recomendaciones cautelosas para el tratamiento intensivo en esta población de pacientes.

Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

Diabetes tipo 1: debida a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta.

Diabetes tipo 2: debida a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β frecuentemente en el contexto de la resistencia a la insulina.

Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, p. ej., síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis) y las inducidas por fármacos o sustancias químicas, diabetes (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos).

Diabetes mellitus gestacional (DMG): diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes

Criterios para el Tamizaje y Diagnóstico de Prediabetes y Diabetes

A1C	5,4-6,4% (39-47 mmol/mol)	$\geq 6,5$ % (48mmol/mol)
FPG	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/mol/L)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
Glucemia dos horas después de sobrecarga 75 gr	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/mol/L)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Glucemia al azar	-	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

manifiesta antes de la gestación.

-En ausencia de hiperglicemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales de prue-

bas obtenidas al mismo tiempo (por ejemplo, A1C y FPG) o en dos momentos diferentes. [22] ADA 2024 recomienda la utilización de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el diagnóstico, jerarquizando su utilización, siempre que la misma sea con método certificado por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizado por el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

-Las personas deben consumir una dieta mixta con al menos 150 g de carbohidratos en los 3 días previos a la prueba de tolerancia a la glucosa oral. [22-24] El ayuno y la restricción de carbohidratos pueden elevar falsamente el nivel de glucosa con una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

SCREENING

La prediabetes y la diabetes tipo 2 cumplen los criterios de las enfermedades en las que es adecuada la detección temprana mediante pruebas de detección. Ambas enfermedades son comunes y suponen una carga clínica y de salud pública significativa. Suele haber una fase presintomática prolongada antes del diagnóstico de diabetes tipo 2.

Criterios para la detección de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos

1. Se debe considerar la realización de pruebas en adultos con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en individuos asiático-americanos) que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Familiar de primer grado con diabetes.
- Raza/origen étnico de alto riesgo (p. ej., afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano, isleño del Pacífico).
- Historia de enfermedad cardiovascular (ECV).
- Hipertensión ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o en terapia para la hipertensión).
- Nivel de colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ ($0,90 \text{ mmol/L}$) y/o nivel de triglicéridos $> 250 \text{ mg/dL}$ ($2,82 \text{ mmol/L}$).
- Individuos con síndrome de ovario poliquístico.
- La inactividad física.
- Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (p. ej., obesidad severa, acantosis nigricans).

2. Las personas con prediabetes ($\text{A1C} \geq 5,7 \%$ [39 mmol/mol], IGF alteración de la glucosa en ayunas; o IGT, alteración de la tolerancia a la glucosa deben hacerse la prueba anualmente.

3. Las personas a las que se les diagnosticó diabetes mellitus gestacional (DMG) deben hacerse pruebas de por vida al menos cada 3 años.

4. Para todas las demás personas, las pruebas deben comenzar a los 35 años.

5. Si los resultados son normales, las pruebas deben repetirse en intervalos mínimos de 3 años, con la consideración de pruebas más frecuentes según los resultados iniciales y el estado de riesgo.

6. Personas con VIH.

DETECCIÓN BASADA EN EL RIESGO DE DIABETES TIPO 2 O PREDIABETES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ASINTOMÁTICOS

Se debe considerar la detección en jóvenes *que tienen sobrepeso ($\geq$ percentil 85) u obesidad ($\geq$ percentil 95) y que tienen uno o más factores de riesgo adicionales según la fuerza de su asociación con la diabetes:

- Antecedentes maternos de diabetes o diabetes mellitus gestacional (DMG) durante la gestación del niño (A).
- Antecedentes familiares de DM

tipo 2 en familiar de primer o segundo grado (A).

•Raza/origen étnico (nativo americano, afroamericano, latino, asiático americano, isleño del Pacífico) (A).

•Signos de resistencia a la insulina o afecciones asociadas con la resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico o

peso al nacer pequeño para la edad gestacional) (B).

- *Después del inicio de la pubertad o después de los 10 años, lo que ocurra primero. Si las pruebas son normales, se recomienda repetir las pruebas en intervalos mínimos de 3 años (o con mayor frecuencia si el IMC aumenta o el perfil de factores de riesgo se deteriora).

Resumen de recomendaciones glucémicas para adultos con diabetes

A1C	<7,0 % (53 mmol/mol)
Glucosa plasmática capilar preprandial	80-130 mg/dL (4,4 -7,2 mmol/L)
Pico de glucosa plasmática capilar posprandial	<180 mg/dL (10,0 mmol/L)

Es clave recalcar que la medición de PA es un requisito fundamental en todo control de pacientes con DM2 y Prediabetes, conducta ampliamente avalada en guías internacionales.

Los objetivos de PA deben individualizarse a través de un proceso de toma de decisiones compartido que aborde el riesgo CV, los posibles efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos y las preferencias del paciente.

REFERENCIAS

- 1). Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Ramakrishnan R, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397:1625–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0)
- 2). Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162:184–91. <https://doi.org/10.7326/m14-0773>
- 3). Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)
- 4). Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
- 5). Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- 6). Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12:CD004349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004349.pub3>
- 7). Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11:CD010315. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010315.pub5>
- 8). Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- 9). Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385:1268–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>
- 10). Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- 11). Ferrucci L, Furberg CD, Penninx BW, DiBari M, Williamson JD, Guralnik JM, et al. Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001; 104:1923–6. <https://doi.org/10.1161/hc4101.0975>
- 12). American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (Suppl 1):S1-135.
97. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G
- 13). Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, Coppola EL, Perdue LA, Weyrich MS. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2021; 325:1657–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21669>
- 14). De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:1273–1284
- 15). Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75:1334–1357
- 16). Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–3104
- 17). Buyken AE, von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Type 2 diabetes mellitus and risk of coronary heart disease: results of the 10-year follow-up of the PROCAM study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:230–6. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3280142037>
- 18). Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, Rosengren A, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ* 2016; 354:i4070. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4070>
- 19). Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352:i717. <https://doi.org/10.1136/bmj.i717>
- 20). Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313:603–15. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
- 21). Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:922–44. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001276>
- 22). Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 169:156–164
- 23). Conn JW. Interpretation of the glucose test. The necessity of a standard preparatory diet. *Am J Med Sci* 1940; 199:555–

564

24). Wilkerson HL, Butler FK, Francis JO. The effect of prior carbohydrate intake on the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1960; 9:386–391

25). Klein KR, Walker CP, McFerren AL, Huffman H, Frohlich F, Buse JB. Carbohydrate intake prior to oral glucose tolerance testing. *J Endocr Soc* 2021; 5:bvab049

4.- EVALUACIÓN DE "COMORBILIDADES CARDIORENOMETABÓLICAS"

- Prevención y tratamiento de la ASCVD
- Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca
- Prevención y tratamiento de la ERC
- Enfermedad pulmonar.
- Prevención y manejo de MASLD/MASH (NAFLD/NASH)

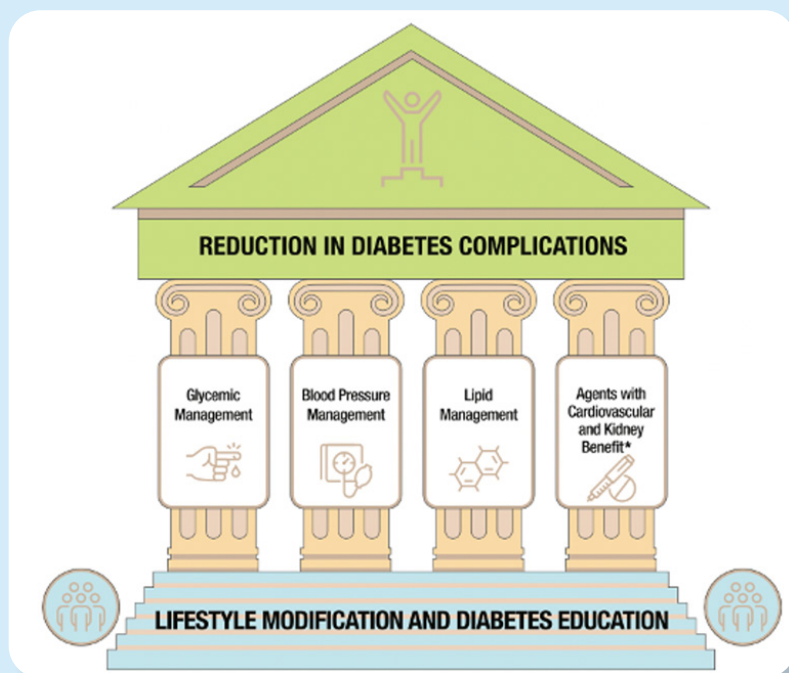


Figura 10.1 Enfoque multifactorial para la reducción del riesgo de complicaciones de la diabetes. Las intervenciones de reducción del riesgo deben aplicarse según corresponda individualmente adaptado de guía ADA 2024

I.- ASCVD (enfermedad cardiovascular aterosclerótica)

Definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (EAP) que se supone que es de origen aterosclerótico, es la principal causa de morbilidad y mortalidad para las personas con diabetes. Controlar los factores de riesgo CV individuales ayuda prevenir o retardar ASCVD en personas con diabetes. Se observan grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente múltiples factores de riesgo cardiovascular (**glucemia, presión arterial y control de lípidos**). [1-3]

La **IC (insuficiencia cardíaca)** es otra causa importante de morbilidad y mortalidad por ECV. Las personas con diabetes pueden presentar un amplio espectro de insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida (HFmEF) o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF).

-La hipertensión es a menudo un precursor de la insuficiencia cardíaca de cualquier tipo, y la ECVA puede coexistir con cualquier tipo de insuficiencia cardíaca. [4] El infarto de miocardio (IM) previo es a menudo un factor importante en la ICFeR.

-Pese a los múltiples avances en terapia para las enfermedades metabólicas, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo la primera causa de muerte en pacientes con diabetes, tanto a nivel mundial como nacional. [5-7]

-En los últimos años, se ha mostrado una reducción sostenida de la tasa de eventos coronarios agudos y de isquemia del territorio cerebral, a menos de la mitad, desde la masificación del uso de estatinas [8,9] y terapia antihipertensiva, aunque el riesgo sigue siendo mayor que en individuos sin diabetes. Lo anterior pone de manifiesto la gran relevancia que tiene en la población con diabetes la identificación de este problema y su tratamiento agresivo a modo de reducir la tasa de eventos cardiovasculares en esta población. [10]

-Los factores de riesgo, incluidos la obesidad/sobrepeso, la duración de la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, la ERC y la presencia de albuminuria, deben evaluarse al menos una vez al año para prevenir y controlar tanto la ASCVD como la IC.

-La terapia que incluye múltiples enfoques simultáneos basados en evidencia para el cuidado proporcionará una reducción complementaria en los riesgos de resultados microvasculares, incluidas las complicaciones renales, retinopatías, neurológicas y cardiovasculares.

-La calculadora de riesgo de ASCVD del American College of Cardiology/American Heart Association (Risk Estimator Plus) es generalmente una herramienta útil para estimar el riesgo de un primer evento de ASCVD a 10 años (disponible en línea en tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus). [11]

-Por los argumentos de riesgo y de efectividad de la terapia en esta población, lo más adecuado y efectivo es considerar a todo paciente con DM2 como de alto

riesgo cardiovascular, sin necesidad de usar calculadoras específicas, y tratarlo en forma consecuente

1- HIPERTENSIÓN/CONTROL DE PA

Detección y diagnóstico Recomendaciones

- La PA debe medirse en cada visita clínica de rutina. [12,13] Cuando sea posible, las personas que tengan PA elevada (PA sistólica de 120 a 129 mmHg y diastólica <80 mmHg) deben confirmar su PA usando múltiples lecturas, incluidas mediciones en un día separado, para diagnosticar hipertensión. (A)

- Todas las personas con hipertensión y diabetes deben controlar su PA en casa. (A). [14 - 16]

- Un 30% de pacientes con DM2 pueden tener un patrón de HTA “enmascarada”, no expresada durante la atención clínica y sólo pesquizable mediante exámenes de PA de 24 horas, lo cual conferirá mayor riesgo de complicaciones microvasculares. [17]

Objetivos del tratamiento

El objetivo de PA durante el tratamiento es < 130/80 mmHg

- Las personas con diabetes e hipertensión califican para la terapia con medicamentos antihipertensivos cuando la PA se eleva persistentemente $\geq 130/80$ mmHg, (la cifra se puede modificar a 140/90 mmHg según perfil individual)

-El tratamiento agresivo para lograr cifras tensio-nales demasiado bajas (PA sistólicas menores a 120 mmHg) no reportaría mayores beneficios cardiovasculares que la obtención de cifras antes mencionadas y sólo produciría efectos adversos derivados de la terapia. [18]

-Las personas con presión arterial confirmada en el consultorio de $\geq 160/100$ mmHg deben, además de la terapia de estilo de vida, iniciar rápidamente y ajustar la titulación oportuna de dos medicamentos o una combinación de medicamentos en una sola píldora que se haya demostrado que reduce los eventos cardiovasculares en personas con diabetes. (A)

Para controlar efectivamente el riesgo de daño de órgano blanco de la hipertensión, se recomienda iniciar terapia antihipertensiva con dos familias farmacológicas distintas, ambas con beneficio cardiovascular demostrado. [19]

-Datos muestran que el uso de combinaciones de drogas en una sola píldora podría lograr mejor control que sus componentes por separado. [20] Cabe mencionar que no deben combinarse iECA y ARA2, puesto que esta combinación no aporta mayores beneficios cardiovasculares y sólo agrega efectos adversos, particularmente renales. [21]

Hipertensión resistente

- Las personas con hipertensión que no alcanzan los objetivos de presión arterial con tres clases de medicamentos antihipertensivos (incluido un diurético) deben ser consideradas para la terapia con antagonistas de los receptores de mineralo-corticoides (ARM).

2.- MANEJO DE LÍPIDOS

Intervención de estilo de vida: Modificación del estilo de vida centrada en la pérdida de peso (si está indicada); aplicación de un patrón de alimentación mediterráneo o DASH; reducción de grasas saturadas; aumento de la ingesta dietética de ácidos grasos Omega-3, fibra viscosa y estanoles/esteroles vegetales; y se debe recomendar una mayor actividad física para mejorar el perfil lipídico.

-Los pacientes con DM2, debido al efecto de la insulinorresistencia sobre el metabolismo lipídico, suelen cursar con una dislipidemia mixta con triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y cifras de colesterol LDL más bien normales. Es importante destacar que pese a este valor de colesterol LDL “normal”, estas partículas de colesterol LDL son pequeñas y densas, altamente aterogénicas. [22]

- Intensifique la terapia de estilo de vida y optimice el control glucémico para pacientes con niveles elevados de triglicéridos (≥ 150 mg/dL [1.7 mmol/L]) y/o colesterol HDL bajo (<40 mg/dL [1.0 mmol/L] para hombres, <50 mg/dL [1.3 mmol/L] para mujeres).

Terapia continua y monitoreo panel de lípidos

-En adultos que no toman estatinas u otro tratamiento hipolipemiente, es razonable obtener un perfil lipídico en el momento del diagnóstico de diabetes, en una evaluación médica inicial y, a partir de entonces, cada 5 años si es menor de 40 años, o con mayor frecuencia si está indicado. (E)

- Obtenga un perfil de lípidos al inicio de estatinas u otra terapia para reducir los lípidos, 4 a 12 semanas después del inicio o un cambio en la dosis, y luego anualmente, ya que puede ayudar a monitorear la respuesta a la terapia e informar la toma de medicamentos. [23–25]

- Las nuevas guías han propuesto metas lipídicas más agresivas que las anteriormente recomendadas y proponen tratar a todo paciente con DM2, con el objetivo de reducir el colesterol LDL basal al menos un 50% y un colesterol LDL menor a 70 mg/dL. [25–27]

-Sin embargo, si el paciente posee un muy alto riesgo cardiovascular, la meta debe ajustarse para lograr una reducción de LDL basal de al menos 50% y lograr valores de colesterol LDL inferiores a 55 mg/dL. Cabe destacar que se deben cumplir ambos objetivos, es decir la reducción porcentual sobre el colesterol basal y la meta del valor abso-

luto de acuerdo con riesgo establecido. [28,29]

-Todo paciente con DM2 debe ser considerado de alto riesgo, mientras que los pacientes con DM2 que son considerados de muy alto riesgo son aquellos con daño de órgano blanco (albuminuria sobre 300mg/dL diarios, presencia de retinopatía o neuropatía) o aquellos con 3 o más factores de riesgo mayores.

Como objetivo terapéutico secundario, el colesterol no-HDL y la ApoB son buenos marcadores y establece las metas de colesterol no-HDL <100 mg/dL y ApoB <80 mg/dL en aquellos pacientes de alto riesgo y en aquellos de muy alto riesgo metas de colesterol no-HDL <85 mg/dL y ApoB <65 mg/dL. [30]

-Actualmente, los niveles de triglicéridos y de colesterol HDL no deben ser considerados metas para el control de riesgo cardiovascular

Tratamiento con estatinas El uso de terapia con estatinas en diabetes ha mostrado ser seguro y reducir de forma muy significativa el riesgo cardiovascular en la población con diabetes [31]

Prevención primaria

•Para las personas con diabetes de 40 a 75 años sin ASCVD, use una terapia con estatinas de intensidad moderada además de la terapia de estilo de vida. (A) [32-34]

•Para reducir el colesterol LDL en 50 % del valor inicial y alcanzar una meta de colesterol LDL de <70 mg/dL. (B) [35-37]

Prevención Secundaria

•Para las personas de todas las edades con diabetes y ASCVD, la terapia con estatinas de alta intensidad debe agregarse a la terapia de estilo de vida. (A)

•Para las personas con diabetes y ASCVD, se recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad para lograr una reducción del colesterol LDL $\geq$ 50%

desde el inicio y una meta de colesterol LDL de <55 mg/dL. Se recomienda agregar ezetimiba o un inhibidor de PCSK9 con beneficio comprobado en esta población si este objetivo no se logra con la terapia máxima tolerada con estatinas. (B)

-Para las personas que no toleran la intensidad prevista, se debe usar la dosis máxima tolerada de estatina. [38]

- Para las personas con diabetes de 40 a 75 años con mayor riesgo CV, especialmente aquellas con múltiples factores de riesgo de ASCVD y un colesterol LDL de $\geq$ 70 mg/dL, puede ser razonable agregar ezetimiba o un inhibidor de PCSK9 a la terapia con estatinas máxima tolerada. (C)[39]

- El ezetimibe corresponde a un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Su uso asociado a estatinas reduce el colesterol LDL en un 24%, con un mayor beneficio entre los pacientes con diabetes. [40]

-Se sugiere agregar ezetimibe a la terapia con estatinas en aquellos pacientes que no logran las metas descritas de colesterol LDL o en aquellos que presentan intolerancia a estatinas. Cabe recalcar, que previo a la combinación con ezetimibe, se recomienda intensificar el tratamiento con estatina hasta alcanzar la dosis máxima tolerada.

-Los anticuerpos monoclonales PCSK9 alirocumab y evolocumab se han estudiado en poblaciones consideradas intolerantes a las estatinas [41,42]

- En adultos con diabetes mayores de 75 años que ya reciben tratamiento con estatinas, es razonable continuar el tratamiento con estatinas. (B)

- En adultos con diabetes > de 75 años, puede ser razonable iniciar una terapia con estatinas de intensidad moderada

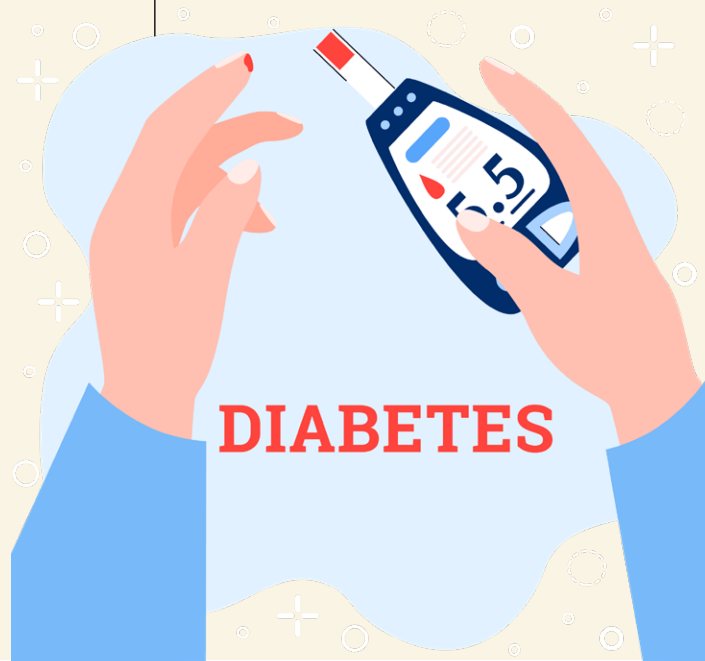
después de discutir los beneficios y riesgos potenciales. (C)

-Se debe intentar encontrar una dosis o una estatina alternativa que sea tolerable si se producen efectos secundarios. Hay evidencia de que incluso dosis extremadamente bajas, inferiores a las diarias de estatinas, usando días alternos, son beneficiosas [43] Tratamiento de otras fracciones u objetivos de lipoproteínas

- Para individuos con niveles de triglicéridos en ayunas de $\geq$ 500 mg/dL, evalúe las causas secundarias de hipertrigliceridemia y considere la terapia médica para reducir el riesgo de pancreatitis.

-En caso de hipertrigliceridemia sobre valores de 500 mg/dL debe reducirse la ingesta dietaria de azúcares refinados y alcohol, optimizar el control glicémico y compensar un posible hipotiroidismo. Si a pesar del control de estos tres factores, se mantienen triglicéridos sobre 500 mg/dL, debe asociarse fibratos. Los fibratos de elección son aquellos que pueden combinarse con estatinas como fenofibrato, ciprofibrato o bezafibrato. [44].

- En adultos con hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos en ayunas o sin ayunar de 175 a 499 mg/dL), se debe abordar y tratar los factores del estilo de vida (obesidad y síndrome metabólico), factores secundarios (diabetes, enfermedad hepática o renal



crónica y/o síndrome nefrótico, hipotiroidismo), y medicamentos que elevan los triglicéridos. (C)
Otra terapia combinada

- No se ha demostrado que la terapia de combinación de estatina más fibrato mejore la ASCVD y en general, no se recomienda. (A) [45]

- No se ha demostrado que la terapia de combinación de estatina más niacina brinde un beneficio cardiovascular adicional por encima de la terapia con estatina sola, puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular con efectos secundarios adicionales y, en general, no se recomienda. (A) [46]

- Hoy se dispone de evidencia sólida que muestra que la terapia para lograr reducción de triglicéridos y aumento de colesterol HDL, adicionado sobre la terapia con estatinas, no reduce de forma

significativa el riesgo cardiovascular tanto en población general como en personas con diabetes. [47 – 49]

Por lo tanto, la adición de fibratos, niacina o ácidos grasos omega-3 a la terapia con estatinas, no está recomendado y por consiguiente, nunca deben suspenderse las estatinas para indicar otros fármacos hipolipemiantes

- La preocupación de que las estatinas u otros agentes reductores de lípidos puedan causar disfunción cognitiva o demencia no está respaldada actualmente por evidencia y no debería disuadir su uso en personas con diabetes con alto riesgo de ECVA. [50]

METAS LDL SEGÚN RIESGO + reducción del colesterol LDL basal al menos un 50%

< 100 mg/dl	ALTO (MODERADO)	2 o más FR + riesgo a 10 años < 10% DM o CKD etapa 3 o más SIN otros FR
< 70 mg/dl	MUY ALTO (ALTO)	Riesgo a 10 años >10% DM o CKD etapa 3 o más con 1 o más FR
< 55 mg/dl	EXTREMO (MUY ALTO)	ENFERMEDAD CV ESTABLECIDA, DM con daño órgano blanco CKD etapa 3 o más con albuminuria Antecedentes familiares de muerte prematura

3.- AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

Los ensayos controlados aleatorios previos de aspirina, específicamente en personas con diabetes, no lograron demostrar de manera consistente una reducción significativa en los puntos finales generales de ASCVD, lo que plantea interrogantes sobre la eficacia de la aspirina para la prevención primaria en personas con diabetes, aunque se sugirieron algunas diferencias de sexo.

- La terapia con aspirina (75 a 162 mg/día) puede considerarse como una estrategia de prevención primaria en personas con diabetes que tienen un mayor riesgo CV, después de una discusión exhaustiva con el paciente sobre los beneficios frente al aumento comparable del riesgo de hemorragia. (A) [51,52]

- Las recomendaciones para el uso de aspirina como prevención primaria incluye tanto a hombres como a mujeres de 50 años con diabetes y al menos un factor de riesgo importante adicional

(antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo o enfermedad renal crónica/albuminuria) que no tienen un mayor riesgo de sangrado (p. ej., edad avanzada, anemia o enfermedad renal).

- En el caso de las personas mayores de 70 años (con o sin diabetes), el equilibrio parece tener mayores riesgos que beneficios [53-54]. Por lo tanto, para la prevención primaria, el uso de aspirina debe ser cuidadosamente considerado y, en general, no se recomienda.

- Use la terapia con aspirina (75 a 162 mg/día) como estrategia de prevención secundaria en personas con diabetes y antecedentes de ASCVD. (A) [55-59]

- Para personas con ASCVD y alergia documentada a la aspirina, se debe usar clopidogrel (75 mg/día). (B)

- La terapia antiplaquetaria dual (con aspirina en dosis bajas y un inhibidor de P2Y12, ej clopidro-

gel) es razonable durante un año después de un síndrome coronario agudo y puede tener beneficios más allá de este período. (A) [60]

- Se debe considerar el tratamiento a largo plazo con terapia antiplaquetaria dual para personas con intervención coronaria previa, alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado para prevenir eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). (A)

II- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SCREENING ECV

No se recomienda la detección de individuos asintomáticos con alto riesgo de ECVA (191), en parte porque estas personas de alto riesgo ya deberían estar recibiendo terapia médica intensiva, un enfoque que brinda beneficios similares a los de la revascularización invasiva. [61-63]

El riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes se clasifica como la presencia de insuficiencia cardíaca en etapa A, es decir, un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca pero sin síntomas, enfermedad cardíaca estructural o evidencia de biomarcadores de sobrecarga miocárdica. [64]

- De manera similar, las personas con insuficiencia cardíaca en etapa B son asintomáticas, pero tienen evidencia de enfermedad cardíaca estructural o anomalías cardíacas funcionales, incluidos biomarcadores elevados de sobrecarga miocárdica o presiones de llenado aumentadas. Durante estas etapas asintomáticas de insuficiencia cardíaca, las personas con diabetes tienen un riesgo particularmente alto de progresión a insuficiencia cardíaca sintomática en etapa C y D. [65,66]

-La identificación, la estratificación del riesgo y el tratamiento temprano de los factores de riesgo en personas con diabetes y estadios asintomáticos de insuficiencia cardíaca reducen el riesgo de progresión a insuficiencia cardíaca sintomática. [67,68]

-En personas con diabetes tipo 2, la medición de péptidos natriuréticos, incluido el péptido natriurético tipo B (BNP) o el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP), identifica a las personas en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, progresión de los síntomas y mortalidad relacionada con la insuficiencia cardíaca.

-Basándose en la evidencia colectiva, se recomienda considerar la posibilidad de realizar pruebas de detección en adultos asintomáticos con diabetes para detectar el desarrollo de anomalías estructurales o funcionales cardíacas (insuficiencia cardíaca en etapa B) mediante la medición de péptidos natriuréticos, incluidos los niveles de BNP o NT-proBNP.

El umbral de biomarcador para valores anormales es un nivel de BNP de 50 pg/ml y NT-proBNP de 125 pg/ml. Los niveles anormales de péptido natriurético deberán evaluarse en el contexto de cada individuo, utilizando el criterio clínico y en ausencia de cualquier posible diagnóstico competitivo, en particular reconociendo las condiciones

pueden conducir a niveles elevados de péptido natriurético, incluida la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar, incluida la hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la apnea obstructiva del sueño, el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico y la anemia. Por el contrario, los niveles de péptidos natriuréticos pueden estar disminuidos en la población con obesidad, lo que afecta la sensibilidad de las pruebas.

- En personas con diabetes y un nivel anormal de péptidos natriuréticos, se recomienda la ecocardiografía como el siguiente

paso para detectar cardiopatía estructural y evaluar índices Doppler ecocardiográficos para evidenciar disfunción diastólica y presiones de llenado aumentadas. [69]

En esta etapa, se recomienda un enfoque interprofesional, que debe incluir un especialista en enfermedades cardiovasculares, para así reducir el riesgo de progresión a etapas sintomáticas de insuficiencia cardíaca. [70]

Manejo farmacológico

- En personas con diabetes tipo 2 y ASCVD establecida o múltiples factores de riesgo para ASCVD, se recomienda un agonista del receptor de GLP-1 con beneficio CV demostrado para reducir el riesgo de MACE. (A). [71]

- En personas con diabetes tipo 2 y ASCVD establecida o múltiples factores de riesgo para ASCVD, terapia combinada con un inhibidor de SGLT2 con beneficio CV demostrado y un agonista del receptor GLP-1 con beneficio CV demostrado puede



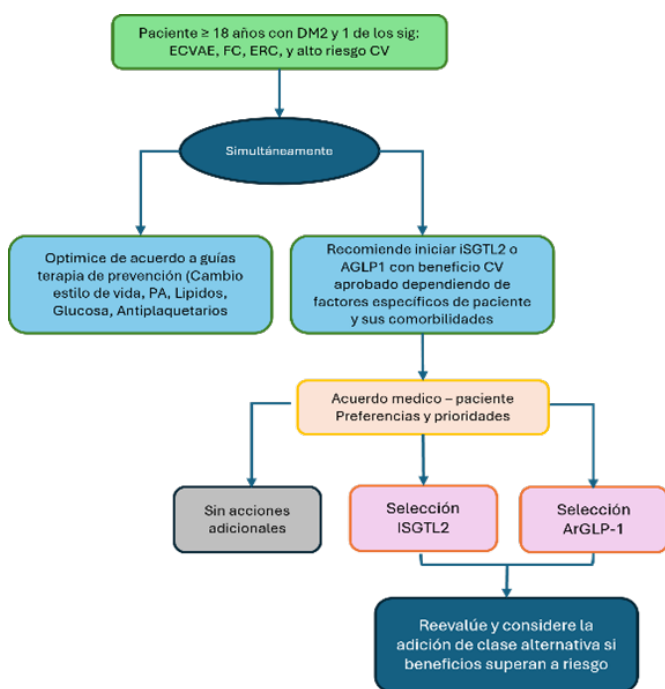
considerarse para la reducción adicional del riesgo de eventos CV y renales adversos. (A) [72,73]

- En personas con diabetes tipo 2 e IC establecida con fracción de eyección preservada (HFpEF) o fracción de eyección reducida (HFrEF), se recomienda un inhibidor de SGLT2 con beneficio comprobado en esta población de pacientes para reducir el riesgo de empeoramiento de la IC y muerte CV. (A)

- En personas con diabetes tipo 2 e IC establecida con HFpEF o HFrEF, se recomienda un inhibidor de SGLT2 con beneficio comprobado en esta población de pacientes para mejorar los síntomas, las limitaciones físicas y la calidad de vida (QoL.) (A) [74,78]

- Para las personas con diabetes tipo 2 y ERC con albuminuria tratadas con dosis máximas toleradas de inhibidores de la ECA o ARB, se recomienda agregar finerenona para mejorar los resultados CV y reducir el riesgo de progresión de la ERC. (A) [79,82]

- En personas con diabetes tipo 2 con IC estable, se puede continuar con la metformina para reducir la glucosa si se mantiene la VFG_e > 30 ml/



min/1,73 m2 pero debe evitarse en personas inestables u hospitalizadas con IC. (B). [83,84]
(Adaptado Guía ADA 2024)

Detección de enfermedad arterial periférica (EAP) asintomática en personas con diabetes

- El riesgo de EAP en personas con diabetes es mayor que en personas sin diabetes

- Cabe destacar que los síntomas clásicos de claudicación son poco comunes, y casi la mitad de las personas con EAP recién diagnosticada

eran asintomáticas. [85] Por el contrario, se ha demostrado que hasta dos tercios de las personas con EAP asintomática tienen diabetes comórbida. [86]

- Los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de EAP en personas con diabetes incluyen la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la dislipidemia, un peor control de la glicemia, una mayor duración de la diabetes, la neuropatía y la retinopatía, así como antecedentes de enfermedad cardiovascular [87,88]

Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de detección de EAP asintomática mediante el índice tobillo-brazo en personas con diabetes con alto riesgo de EAP, incluyendo cualquiera de los siguientes: edad de 50 años, diabetes con una duración de 10 años, enfermedad microvascular comórbida, evidencia clínica de complicaciones en los pies o cualquier daño en los órganos diana por diabetes.

III.-ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) Y GESTIÓN DE RIESGO

La diabetes y la hipertensión aumentan el riesgo de enfermedad renal crónica, mientras que la enfermedad renal crónica en sí misma aumenta marcadamente los riesgos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, arritmia, hipoglicemia y mortalidad prematura. La enfermedad renal crónica también exacerba comorbilidades como la hipertensión [89,90].

- La enfermedad renal diabética se desarrolla típicamente después de una duración de 10 años de diabetes en la diabetes tipo 1 pero puede estar presente en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2. La ERC puede progresar a enfermedad renal terminal (ERT) que requiere diálisis o trasplante de riñón y es la principal causa de ERT en los EEUU. [91]

- La ERC se diagnostica en función de la presencia y el grado de albuminuria y/o VFG_e reducida en ausencia de síntomas de otras causas primarias de daño renal. [92]

- Dos de tres muestras de RAC recolectadas dentro de un período de 3 a 6 meses deben ser anormales antes de considerar que un paciente tiene albuminuria. [93,94,95]

- La VFG_e debe calcularse a partir de la creatinina sérica utilizando una fórmula validada. Generalmente se prefiere la ecuación de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (ERC-EPI). [18]

- En cualquier VFG_e, el grado de albuminuria está asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), progresión de la ERC y mortalidad [96]

Screening

•Al menos una vez al año, se debe evaluar la albúmina urinaria y la VFGe en personas con diabetes tipo 1 con una duración ≥ 5 años y en todas las personas con diabetes tipo 2 independientemente del tratamiento. (B) [97]
 •En personas con ERC establecida, la albúmina urinaria y la VFG deben controlarse de 1 a 4 veces al año, según el estadio de la enfermedad. (B)

-El potasio sérico también debe ser monitoreado en personas tratadas con diuréticos porque estos medicamentos pueden causar hipocalcemia, que está asociada con el riesgo cardiovascular y la mortalidad. [98-100] Las personas con una VFG < 60 ml/min/1,73 m² que reciben inhibidores de la ECA, ARA 2 o ARM deben medirse periódicamente el potasio sérico.
 -Además, las personas con este rango inferior de VFG deben controlar la dosis de sus medicamentos. Se debe minimizar su exposición a nefrotoxinas (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y contraste yodado)

Prevención

Las únicas intervenciones de prevención primaria comprobadas para la enfermedad renal crónica en personas con diabetes son el control de la glucosa en sangre (objetivo de A1C del 7%) y la presión arterial (presión arterial $< 130/80$ mmHg).

- Para las personas con ERC en etapa 3 o superior que no dependen de diálisis, la ingesta de proteínas en la dieta debe ser de 0,8 g/kg de peso corporal por día. (A)

- Los pacientes deben ser referidos para evaluación por un nefrólogo si tienen niveles de albúmina urinaria en continuo aumento y/o VFG en continuo descenso y si la VFG es < 30 ml/min/1,73 m². (A)

- Se ha demostrado que la consulta con un nefrólogo cuando se desarrolla enfermedad renal crónica en etapa 4 (VFG < 30 ml/min/1,73 m²), reduce los costos, mejora la calidad de la atención y retrasa la diálisis. [101]

-Un sedimento urinario activo (que contiene glóbulos rojos o blancos o cilindros celulares), la presencia de síndrome nefrótico, o la ausencia de retinopatía (en diabetes tipo 1) sugieren causas alternativas o adicionales de enfermedad renal. considerar la derivación a un nefrólogo para un diagnóstico más detallado, incluida la posibilidad de una biopsia renal.

Diagnóstico y Tratamiento

Según el sistema de clasificación actual, tanto la VFG como la albuminuria, deben cuantificarse para orientar las decisiones de tratamiento. La cuantificación de los niveles de VFG es esencial para modificar las dosis de los medicamentos o restringir su uso, [102,103] y el grado de albuminuria debe influir en

la elección de los medicamentos antihipertensivos

- En personas no embarazadas con diabetes e hipertensión, se recomienda un inhibidor de la ECA o un ARA2 para aquellas con albuminuria moderadamente aumentada (RAC 30–299 mg/g de creatinina) (B) y se recomienda enfáticamente para aquellos con albuminuria severamente aumentada (RAC ≥ 300 mg/g de creatinina) y/o VFGe < 60 ml/min/1.73 m². (A)

- Todas las personas con enfermedad renal crónica deben recibir la dosis máxima tolerada de un inhibidor de RAS y un inhibidor de SGLT2. [104 – 107]

- Se espera una disminución en la VFGe al iniciar un inhibidor de RAS o un inhibidor de SGLT2. En el caso de los inhibidores de RAS, una disminución de hasta el 30 % se considera aceptable y consistente con resultados beneficiosos. Los cambios en la VFGe con inhibidores de SGLT2 son más modestos (3-10 %).

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
GFR categories (mL/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat and refer 3	Treat and refer 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat and refer [†] 3	Treat and refer [†] 3	Treat and refer 4+
	G5	Kidney failure	< 15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD)

Moderately increased risk

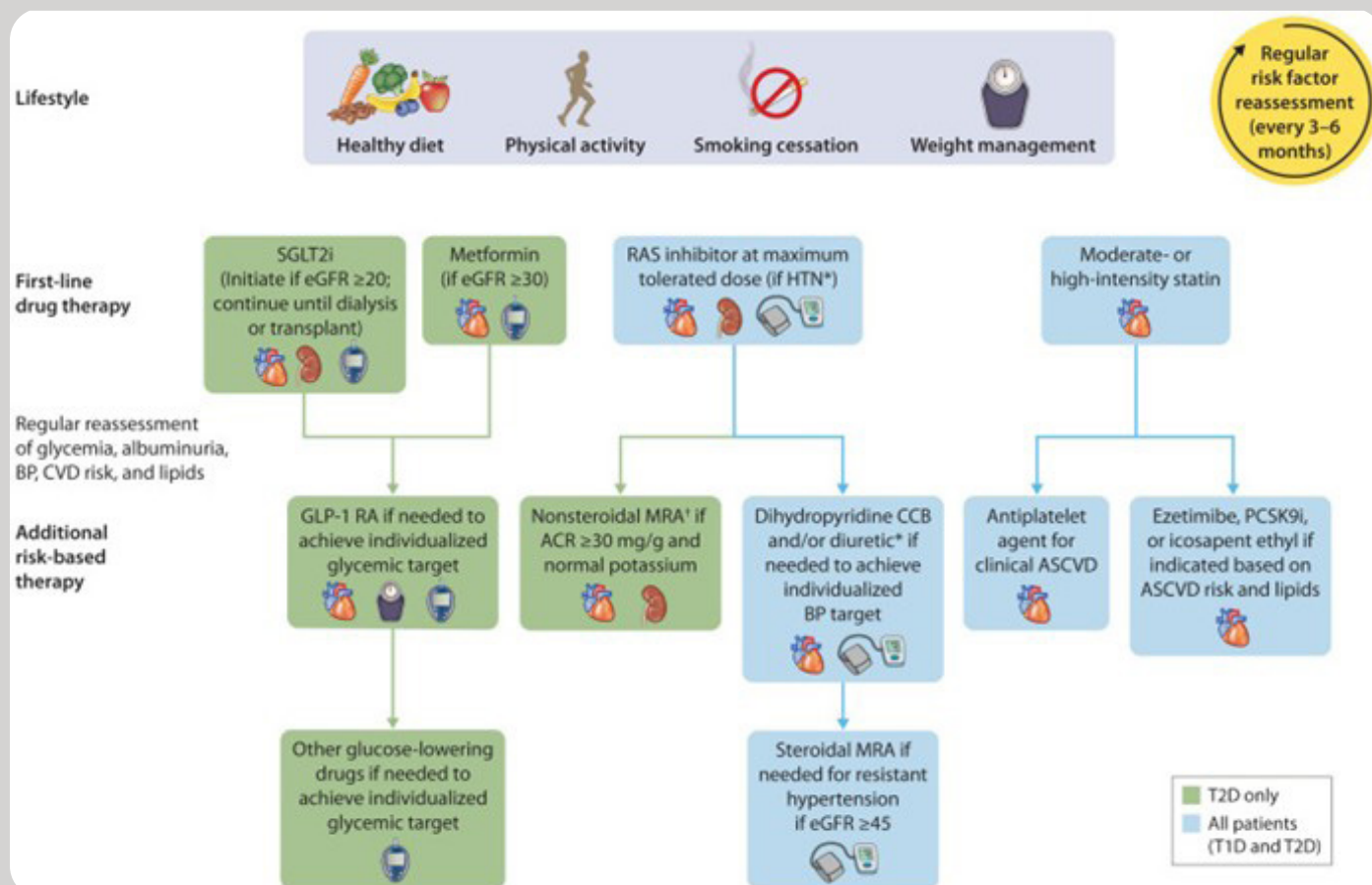
High risk

Very high risk

Figure 2. KDIGO heat map for CKD classification.

- Para las personas con diabetes tipo 2 y ERC, se recomienda el uso de un inhibidor de SGLT2 para reducir la progresión de la ERC y los eventos cardiovasculares en pacientes con una VFG ≥ 20 ml/min/1,73 m² y albúmina urinaria ≥ 200 mg/g creatinina. (A) [108,109]
- En personas con diabetes tipo 2 y ERC, considere el uso de inhibidores de SGLT2 (si la VFG es ≥ 20 ml/min/1,73 m²), un agonista del receptor de GLP-1 o un ARM no esterooidal (si la VFG es ≥ 25 ml/min/1,73 m²) adicionalmente para la reducción del riesgo CV. (A) [110,113]
- En las personas con ERC y albuminuria que tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares o de progresión de la ERC, se recomienda un ARM no esterooidal que haya demostrado ser efectivo en ensayos clínicos para reducir la progresión de la ERC y los eventos cardiovasculares. (A)
- ARM no esterooidales en la ERC- La finerenona puede reducir la ERC, los eventos cardiovasculares y la hospitalización por IC en personas con ERC avanzada, pero debe usarse con precaución debido al riesgo de hiperpotasemia. Se puede utilizar con inhibidores de SGLT2. [114,116]
- En personas con ERC que tienen RAC ≥ 300 mg/g de albúmina urinaria, se recomienda una reducción del 30 % o más en mg/g de albúmina urinaria para reducir la velocidad de progresión de la ERC. (B)
- Controle periódicamente los niveles de creatinina y potasio séricos para detectar el desarrollo de un aumento de la creatinina e hiperpotasemia cuando se usan inhibidores de la ECA, ARA2 y ARM, o hipopotasemia cuando se usan diuréticos. (B)
- La VFG debe controlarse mientras se toma metformina, que se puede usar en pacientes con una VFG ≥ 30 ml/min/1,73 m². Reevaluar los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento cuando la VFG cae a < 45 ml/min/1,73 m², y no inicie metformina en pacientes con una VFG ya en este nivel. Interrumpir temporalmente (2 a 3 días) en el momento de o antes de procedimientos de imagen con contraste yodado en pacientes con VFG 30-60 ml/min/1,73 m².

Guía ADA2024



IV.- Enfermedad pulmonar

Existen numerosas Asociaciones entre las enfermedades cardiorrenales y metabólicas y los trastornos pulmonares. La inflamación, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hiperglicemia y la neuropatía autonómica pueden contribuir a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la fibrosis y la hipertensión pulmonares. [117,120]

- La obesidad y la diabetes también están fuertemente asociadas con el trastorno respiratorio relacionado con el sueño, la apnea obstructiva del sueño (AOS). Las complicaciones de la AOS incluyen hipertensión, aterosclerosis, Insuficiencia cardíaca, arritmia, accidente cerebrovascular y aumento de la mortalidad. [121,123]

- Hay varias herramientas de detección de la AO disponibles; el diagnóstico se realiza mediante polisomnografía o, alternativamente, mediante poligrafía respiratoria.

- Las terapias cardiorrenales y metabólicas que reducen el peso (cirugía bariátrica, ar GLP-1, inhibidores de SGLT2), han demostrado efectos positivos en la AOS.

- La metformina, los inhibidores de SGLT2 y los AR GLP-1 también han demostrado beneficios en la EPOC y otras afecciones pulmonares.

- Se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 mejoran la hipertensión pulmonar en individuos con IC, y el tratamiento con inhibidores de SGLT2 o AR GLP-1 reduce las exacerbaciones de la EPOC en un estudio epidemiológico de personas con diabetes tipo 2 y EPOC. [124]

- El mayor beneficio potencial es el efecto de los AR GLP-1 en la reducción de la gravedad de las afecciones pulmonares asociadas

IV. -PREVENCIÓN Y MANEJO DE DISFUNCIÓN METABÓLICA ASOCIADA A ESTEATOSIS HEPÁTICA MASLD/MASH (EX NAFLD/ NASH)

MASLD = metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

MASH = metabolic dysfunction-associated steatohepatitis.

NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; NASH = nonalcoholic steatohepatitis.

MASLD se caracteriza por evidencia de esteatosis hepática (por imagen o biopsia) en presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo: sobrepeso/obesidad, prediabetes o diabetes tipo 2, HTA y dislipidemia mixta (triglicéridos altos, HDL bajo). [126,127]

- Las personas con MASLD deben ser identificadas óptimamente antes de que su condición progrese a MASH. (esteatohepatitis)

- La detección de enfermedad hepática debe realizarse anualmente entre individuos con dos o más factores de riesgo metabólico, incluyendo hiperglicemia, hipertensión, dislipidemia (triglicéridos altos, HDL-C bajo), obesidad (especialmente obesidad abdominal) e hipotiroidismo. [128,130]

- Se recomienda la medición de alanina transaminasa (ALT) no estar elevadas en etapas avanzadas de la enfermedad y pueden carecer de sensibilidad para detectar la y aspartato transaminasa (AST), con la advertencia de que estas pruebas pueden enfermedad del hígado graso en etapa temprana. La enfermedad del hígado graso puede estar presente incluso si las enzimas hepáticas son normales, especialmente en individuos con resistencia a la insulina.

-Para diagnosticar MASLD, el médico debe evaluar otras etiologías potenciales (o adicionales) de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis infecciosa, hemocromatosis, hepatotoxicidad relacionada con fármacos como ej. Corticosteroides, Tamoxifeno, Amiodarona, Metotrexato y endo-

Pulmonary Disease

Shared Mechanisms Between Pulmonary and Cardiorenal and Metabolic Diseases

Inflammation, Insulin resistance, hyperglycemia, obesity, autonomic neuropathy

Obstructive sleep apnea

Pulmonary hypertension

Pulmonary fibrosis

Asthma

COPD

CRM Complication Pathways

- Right HF
- Hypercoagulability

CRM Treatment Pathways

- SOC for underlying pulmonary disorder
- Weight reduction if overweight/obesity
- GLP-1 RA
- SGLT2i
- Metformin (? benefit)

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRM = cardiorenal and metabolic diseases; GLP-1 RA = glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF = heart failure; SGLT2i = sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; SOC = standard of care.

con obesidad y diabetes. [125]

DCRM 2.0: Multispecialty practice recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. Contents lists available at ScienceDirect Metabolism journal homepage: www.journals.elsevier.com/metabolism <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155931>
Received 30 April 2024

crinopatías (p. ej., hipotiroidismo y síndrome de Cushing)

- Entre las pruebas no invasivas (NIT), el cálculo de fibrosis 4 (FIB-4); calculado en base a plaquetas, ALT, AST y edad) es útil para estimar el riesgo de fibrosis hepática que puede estar asociada con MASLD.

- Las personas con puntajes FIB-4 $<1,3$ ($<2,0$), si tienen ≥ 65 años de edad) sin diabetes tipo 2 o con <2 factores de riesgo deben volver a realizarse exámenes de detección anualmente.

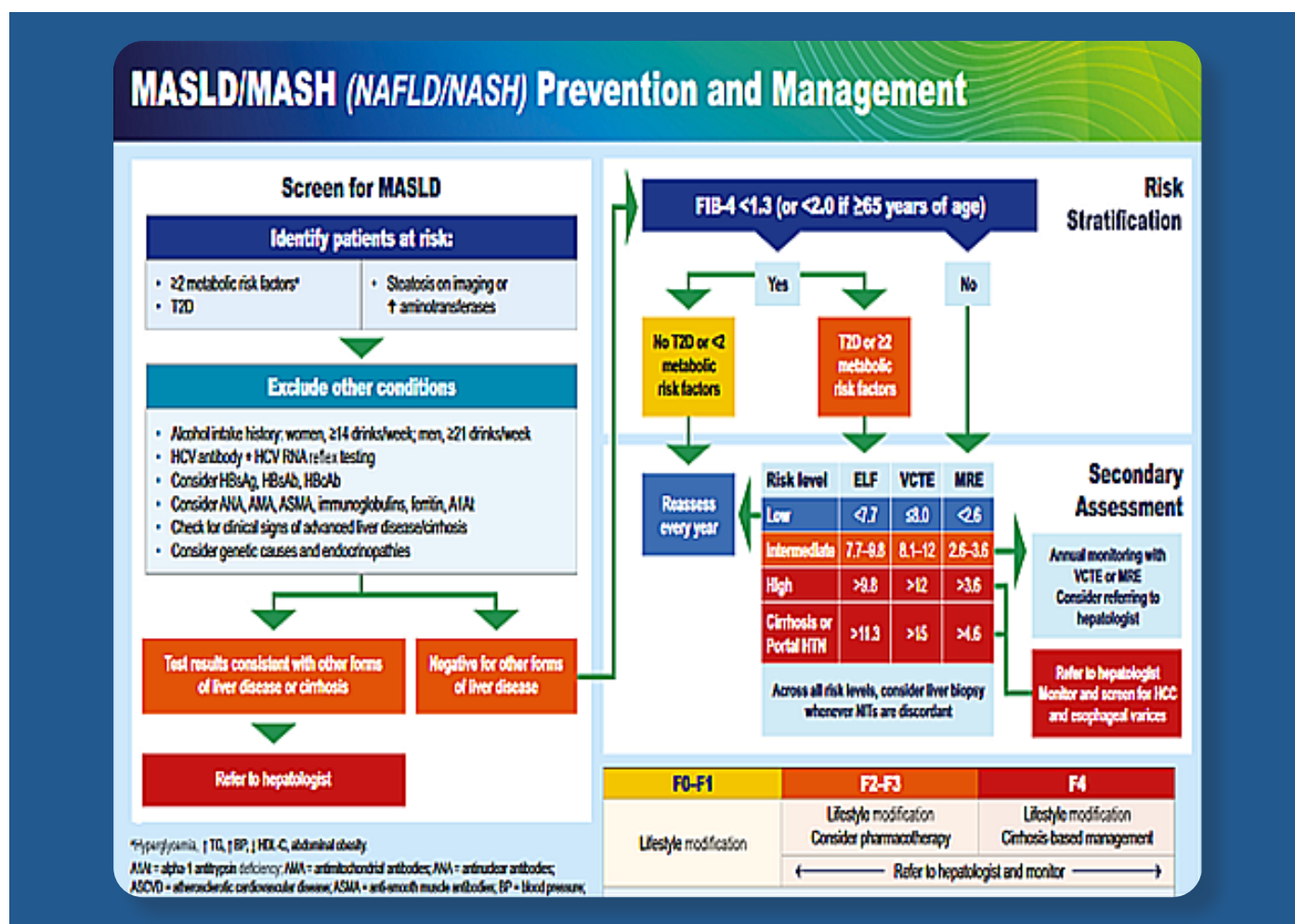
- Aquellas personas con puntajes FIB-4 más altos y/o diabetes tipo 2 o ≥ 2 factores de riesgo deben ser evaluadas más a fondo con una prueba de fibrosis hepática mejorada (ELF) y una elastografía.

- La biopsia hepática es el método de referencia para determinar la presencia de MASH y debe considerarse, especialmente cuando los resultados de las pruebas NIT son discordantes.

- Las personas con fibrosis o con alto riesgo de padecerla deben ser derivadas a un hepatólogo. [131]

- El manejo de las personas con MASLD que no tienen MASH o fibrosis significativa implica principalmente la modificación del estilo de vida, incluido el abandono del hábito de fumar, y el manejo de otros riesgos cardiovasculares y renales según corresponda. Las personas con sobrepeso u obesidad deben ser el objetivo de una reducción de peso ≥ 10 % mediante la modificación del estilo de vida y medicamentos para la obesidad o cirugía bariátrica según sea necesario. El seguimiento (al menos anual) debe incluir una reevaluación regular para detectar la progresión a una enfermedad hepática más grave.

- El cuidado de las personas con MASH o fibrosis hepática requiere un enfoque coordinado y multifacético que incluya las recomendaciones de factores de riesgo para MASLD, así como farmacoterapia (independientemente de la presencia de DM2) para abordar la esteatohepatitis activa y reducir el riesgo de fibrosis progresiva. [132]



*Hypertension, $\uparrow$ TG, $\uparrow$ BP, $\uparrow$ HDL-C, abdominal obesity
 ANA = alpha 1 antitrypsin deficiency; AMA = antimitochondrial antibodies; ANA = antinuclear antibodies;
 ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ASMA = anti-smooth muscle antibodies; BP = blood pressure.

REFERENCIAS

- 1). Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298–2307
- 2). Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591
- 3). Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1337–1341
- 4). Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018;39:2780–2792
- 5). OMS 2020. Global health estimates 2019 summary tables: deaths by cause, age and sex, by world bank income group, 2000-2019. Disponible en <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
- 6). MINSAL 2017. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Disponible en <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens/>
- 7). American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41 (5): 917-928
- 8). Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014; 384 (9943): 607-617
- 9). Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013; 310 (22): 2451-2452
- 10) Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016 14; 133 (24): 2459-2502
- 11). Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2019; 139:e1162–e1177
- 12). Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 434-444
- 13). Chokshi NP, Grossman E, Messerli FH. Blood pressure and diabetes: vicious twins. *Heart* 2013; 99 (8): 577-585
- 14). Ishigami J, Charleston J, Miller ER 3rd, Matsushita K, Appel LJ, Brady TM. Effects of cuff size on the accuracy of blood pressure readings: the Cuff(SZ) randomized crossover trial. *JAMA Intern Med* 2023;183:1061–1068
- 15). Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001;161:2205–2211
- 16). Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777–1783
- 17). Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438
- 18). Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA* 2020;324:488–504
- 19). Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. Atrial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;61:82–88
- 20). Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013;346:f360
- 21). Nilsson E, Gasparini A, €Arn€ov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277–284
- 22). Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5 (3): 150-159
- 23). Jia X, Al Rifai M, Ramsey DJ, et al. Association between lipid testing and statin adherence in the Veterans Affairs health system. *Am J Med* 2019;132:e693–e700
- 24). Rana JS, Virani SS, Moffet HH, et al. Association of low-density lipoprotein testing after an atherosclerotic cardiovascular event with subsequent statin adherence and intensification. *Am J Med* 2022;135:603–606
- 25). Tran C, Vo V, Taylor P, Koehn DA, Virani SS, Dixon DL. Adherence to lipid monitoring and its impact on treat intensification of LDL-C lowering therapies at an urban academic medical center. *J Clin Lipidol* 2022;16:491–497
- 25). Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl. 2):1–87
- 26). Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1673–1678
- 27). Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188
- 28). Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended

- levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29:1220–1226
- 29). Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495–1504
- 30). Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 2020; 41 (1): 111–188
- 31). Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 Jan 12; 371 (9607): 117–125
- 32). Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005–2016
- 33). Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardio-vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD004816
- 34). Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013; 346:f2610
- 35). Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology- guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23 (Suppl. 2):1–87
- 36). Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1673–1678
- 37). Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188
- 38). Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 2022;16:361–375
- 39). Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2022;377:e069116
- 40). Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372 (25): 2387–2397
- 41). Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al.; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758–769
- 42). Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *J Clin Lipidol* 2020;14:88–97.e2
- 43). Meek C, Wierzbicki AS, Jewkes C, et al. Daily and intermittent rosuvastatin 5 mg therapy in statin intolerant patients: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:371–378
- 44). Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta Analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012; 110 (9): 1296–1301
- 45). Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. *Am J Cardiol* 2005;95: 120–122
- 46). Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255–2267
- 47). Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* 2014; 349: g4379
- 48). Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* . 2010; 362 (17): 1563–1574
- 49). Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368 (19): 1800–8
- 50). Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–697
- 51). Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211–218
- 52). De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531
- 53). Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1529–1539
- 54). McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and

bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–1518

55). Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701

56). Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198–206

57). Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542–1551

58). Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014;37:830–838

59). Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014; 383:1973–1980

60). Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52:e364–e467

61). Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2729–2736

62). Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503–1516

63). Frye RL, August P, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503–2515

64). Heid. Januzzi JL Jr, Xu J, Li J, et al. Effects of canagliflozin on amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: implications for cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2076–2085

enreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145:e895–e1032

65). Segar MW, Patel KV, Vaduganathan M, et al. Association of long-term change and variability in glycemia with risk of incident heart failure among patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2020; 43:1920–1928

66). Echouffo-Tcheugui JB, Ndumele CE, Zhang S, et al. Diabetes and progression of heart failure: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79:2285–2293

67). Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310:66–74

68). Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1365–1372

69). Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194–202

70). Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310:66–74

71). Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228–1239

72). Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139:2022–2031

73). Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2021; 372:m4573

74). McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995–2008

75). Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451–1461

76). Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27:1954–1960

77). Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089–1098

78). Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413–1424

- 79). Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022; 145:437–447
- 80). Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–2263
- 81). Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474–484
- 82). Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451–1461
- 83). Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK. Metformin in heart failure. *Diabetes Care* 2007; 30:e129
- 84). Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28:2345–2351
- 85). Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317–1324
- 86). Eason SL, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, Davis B, Collins TC. Diabetes mellitus, smoking, and the risk for asymptomatic peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28:1317–1324
- 87). Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:894–899
- 88). Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116:236–240
- 89). Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380:1662–73.
- 90). Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014.
- 91). Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(Suppl. 1):A7–A8
- 92). de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45:3075–3090
- 93). Gomes MB, Gonçalves MF. Is there a physiological variability for albumin excretion rate? Study in patients with diabetes type 1 and non-diabetic individuals. *Clin Chim Acta* 2001; 304:117–123
- 94). Naresh CN, Hayen A, Weening A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-day variability in spot urine albumin-creatinine ratio. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:1095–1101
- 95). Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group recommendations for implementing the CKD-EPI 2021 race-free equations for estimated glomerular filtration rate: practical guidance for clinical laboratories. *Clin Chem* 2022; 68:511–520
- 96). Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta analysis. *Lancet* 2012; 380:1662–1673
- 97). de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45:3075–3090
- 98). Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:245–252
- 99). Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e005428
- 100). Nilsson E, Gasparini A, Arnlov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017; 245:277–284
- 101). Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD0073
- 102). Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80:1122–1137
- 103). Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014; 311:2518–2531
- 104). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022; (102):S1–s127.
- 105). Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024; (105):S117–s314.

- 106) American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47:S219–s30.
- 107) Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care* 2023; 46:1574–86.
- 108) McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6:148–58.
- 109) Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:845–54.
- 110) Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:653–62.
- 111) Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care* 2023; 46:1574–86.
- 112) Michos ED, Tuttle KR. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16:1578–80.
- 113) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2024 May 24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347> [Epub ahead of print]
- 114) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219–29.
- 115) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–63.
- 116) Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474–84.
- 117) Bloomgarden Z. Pulmonary disease in diabetes. *J Diabetes* 2023; 15:1008–10.
- 118) Nundlall N, Playford D, Strange G, Davis TME, Davis WA. Prevalence, incidence and associates of pulmonary hypertension complicating type 2 diabetes: insights from the Fremantle diabetes study phase 2 and National Echocardiographic Database of Australia. *J Clin Med* 2021;10.
- 119) Li C, Xiao Y, Hu J, Hu Z, Yan J, Zhou Z, et al. Associations between diabetes and idiopathic pulmonary fibrosis: a study-level pooled analysis of 26 million people. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:3367–80.
- 120) Almagro P, Boixeda R, Diez-Manglano J, Gómez-Antúnez M, López-García F, Recio J. Insights into chronic obstructive pulmonary disease as a critical risk factor for cardiovascular disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15:755–64.
- 121) Bloomgarden Z. Obstructive sleep apnea and diabetes. *J Diabetes* 2023; 15:916–9.
- 122) Labarca G, Vena D, Hu WH, Esmaeili N, Gell L, Yang HC, et al. Sleep apnea physiological burdens and cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:802–13.
- 123) Rajachandran M, Nickel N, Lange RA. Sleep apnea and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol* 2023; 38:456–61.
- 124) Pradhan R, Lu S, Yin H, Yu OHY, Ernst P, Suissa S, et al. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2022; 379:e071380.
- 125) Yu M, Wang R, Pei L, Zhang X, Wei J, Wen Y, et al. The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15:164.
- 126) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73:202–9.
- 127) Kokkorakis M, Muzurović E, Volčanšek S, Chakhtoura M, Hill MA, Mikhailidis DP, et al. Steatotic liver disease: pathophysiology and emerging pharmacotherapies. *Pharmacol Rev* 2024; 76:454–99.
- 128) Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:313–24.
- 129) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018; 67:328–57.
- 130) Kouvari M, Valenzuela-Vallejo L, Axaroglou E, Verrastro O, Papatheodoridis G, Mingrone G, et al. Thyroid function, adipokines and mitokines in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multi-Centre biopsy-based observational study. *Liver Int* 2024; 44:848–64.
- 131) Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2017; 40:419–30.
- 132) Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177:633–40.

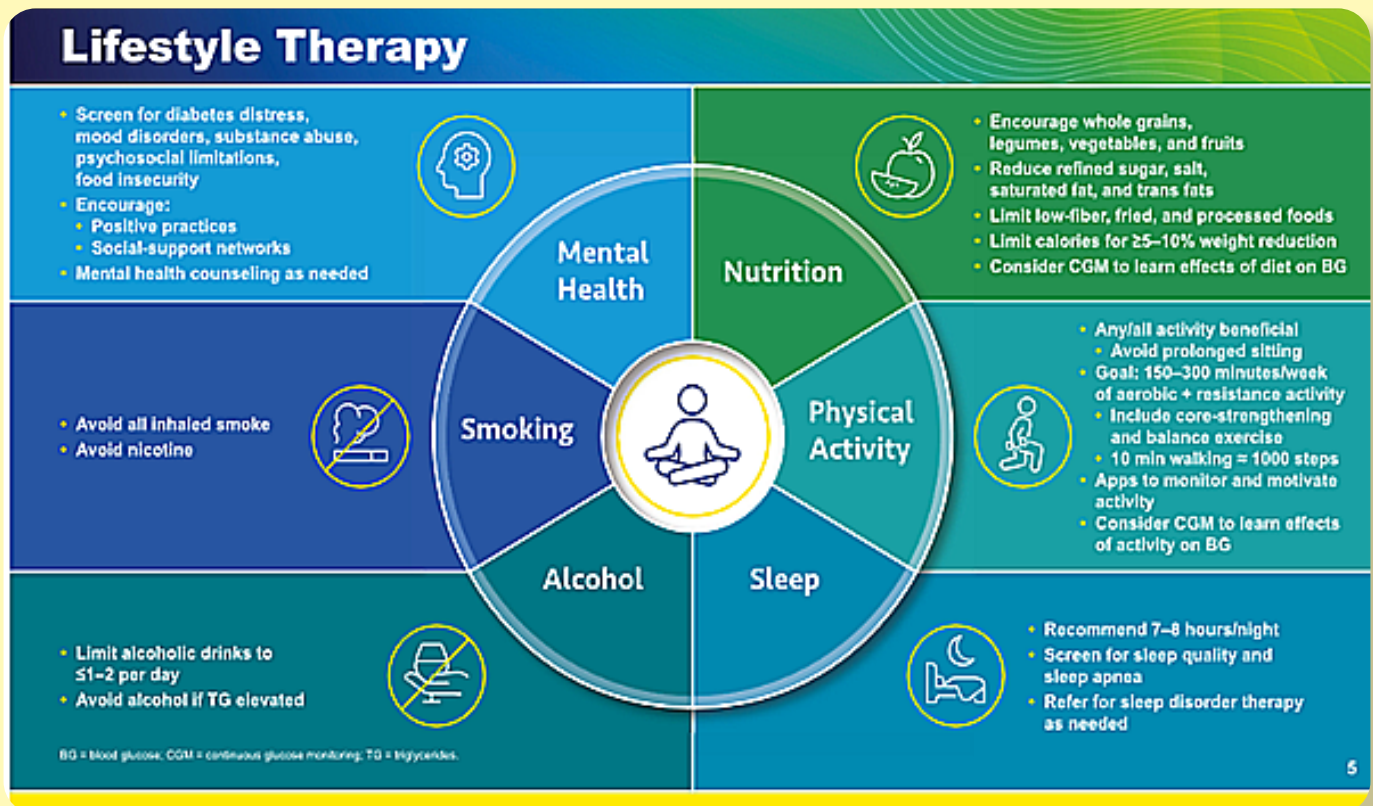
5.- TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN DIABETES

A) NO FARMACOLÓGICO

Tradicionalmente, las recomendaciones de práctica de las sociedades médicas individuales están diseñadas para guiar el manejo de las condiciones específicas de esas disciplinas. Sin embargo, la frecuente coocurrencia y superposición fisiopatológica de las enfermedades cardiorrenales y metabólicas exige un enfoque holístico de prevención y tratamiento que trascienda los enfoques tradicionales que segmentan la atención según la especialidad médica.

Terapia de estilo de vida

Optimizar el estilo de vida puede mejorar la calidad y la cantidad de vida, incluso en personas con múltiples factores de riesgo y comorbilidades.



DCRM 2.0: Multispecialty practice recommendations for the management of diabetes, cardiorrenal, and metabolic diseases. Contents lists available at ScienceDirect Metabolism journal homepage: www.journals.elsevier.com/metabolism <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155931> Received 30 April 2024

1- La buena salud mental es piedra angular de un estilo de vida saludable.

- Se deben abordar los trastornos del estado de ánimo, el abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, los traumas personales previos y las limitaciones psicosociales.
- Se debe brindar atención psicosocial a todas las personas, con el objetivo de optimizar la calidad de vida relacionada con la salud y los resultados de salud.
- Derivar a la persona a atención especializada según sea necesario.
- Fomentar prácticas positivas como la atención plena y la participación en actividades sociales.

2- La nutrición

Es de suma importancia para la salud. Una dieta saludable comprende una ingesta equilibrada de nutrientes;

- se debe fomentar el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, aves magras, pescado y legumbres
- se deben desalentar los alimentos procesados, bajos en fibra y aquellos con exceso de grasas saturadas, sal y azúcar. [1,2]

- Se recomienda que todos los adultos con diabetes o prediabetes reciban asesoramiento dietético con el fin de mejorar o mantener los



objetivos glucémicos, alcanzar los objetivos de control de peso y mejorar los factores de riesgo cardiovascular dentro de los objetivos de tratamiento individualizados. [3]

- La efectividad de un correcto plan de alimentación reduce los niveles de A1c hasta en 2,0% en personas con DM2

-Una pérdida de peso moderada y sostenida mejora el control glicémico y reduce la necesidad de medicamentos antidiabéticos logrando además mejorar los desenlaces cardiovasculares y de mortalidad general. [4 - 6]

Intervenciones nutricionales frente a exceso de peso

- El objetivo para la mayoría de las personas con DM2 que tienen exceso de peso es lograr y mantener una pérdida de peso $\geq 5\%$ con el fin último de reducir la masa grasa

-Se pueden obtener mayores beneficios en el control de la dia-

betes y el riesgo cardiovascular con pérdidas de peso aún mayores. [7,8]

-En adultos mayores las metas de pérdida de peso deben individualizarse y flexibilizarse según la fragilidad del paciente. Sin embargo, la disminución del 10% del peso inicial en adultos mayores en un año reduce los desenlaces cardiovasculares y permite disminuir la medicación, es decir, se obtienen beneficios comparables a los obtenidos en población de menor edad [9, 10]

-Mantener una pérdida de peso incluso moderada del 5% al 10% del peso corporal inicial puede mejorar no solo la presión arterial, sino también el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y potencialmente reducir la mortalidad prematura por todas las causas. [11-13]

-El plan global debe ser multidisciplinario y personalizado, considerando las preferencias del paciente. [14]

-Los principales patrones de alimentación que han demostrado beneficios en DM2 son la dieta mediterránea, dietas basadas en plantas (vegana o vegetariana) y dietas bajas en carbohidratos (o dietas "low carb"), entre otras.

Todos estos patrones promueven la disminución de los comestibles industrializados y apuntan a consumir "comida natural"

Se ha demostrado que todos los enfoques dietéticos son eficaces para mejorar el control glicémico, pero la **dieta mediterránea** tuvo el efecto más significativo. [15]

Las dietas **DASH** y mediterránea también contribuyen a la reducción de la PA. [16]

-Estudios recientes, han observado la asociación entre una elevada ingesta de productos industrializados con mortalidad, enfermedad cardiovascular, cáncer y diabetes. [17]

-Los datos agrupados de los ensayos de seguimiento a largo

plazo sobre reducción de sal demuestran que la reducción de sal en 2,5 g/día se asocia con una reducción de aproximadamente el 20% en los eventos de ECV a nivel de población. [18]

-Los beneficios para la salud de la reducción de sal probablemente están mediados, en gran medida, por los efectos de reducción de la presión arterial. [19-21]

-Se recomienda restringir la ingesta total de sodio en la dieta a aproximadamente 2 g/día o menos (equivalente a aproximadamente 5 g, aproximadamente una cucharadita de sal por día). Esto incluye la sal agregada y la sal que ya está contenida en los alimentos.

-La ingesta óptima de potasio en la dieta, por ejemplo, mediante el consumo de dietas ricas en frutas y verduras, tiene efectos reductores de la presión arterial y puede estar asociada con un menor riesgo de ECV. [22-26]

(Ej 125 g de plátano (mediano) contienen alrededor de 450 mg de potasio, o espinaca hervida sin sal (840 mg/taza) o puré de palta (710 mg/taza)).

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda más de 3,5 g/día ($\square 90$ mmol/día) de potasio en la dieta. [27]

-Es importante enfatizar que la alimentación saludable es un esfuerzo de toda la vida y que las dietas a corto plazo no serán una solución. La restricción calórica puede conducir a una reducción de peso a corto plazo, pero no actúa sobre los mecanismos de la obesidad [28].

-Se recomienda tener como objetivo un IMC (p. ej., 20-25 kg/m² para menores de 60 años) y unos valores de circunferencia de cintura (p. ej., <94 cm en hombres y <80 cm en mujeres) estables y saludables para reducir el riesgo de PA y ECV. [29-31]

-Las bebidas energéticas con altas concentraciones de ingredientes como la taurina y la cafeína aumentan la presión arterial y pueden provocar complicaciones cardiovasculares agudas o crónicas en adultos jóvenes. [32-34]

3- Actividad física

-En líneas generales se ha demostrado que el ejercicio mejora el control de la glucosa en sangre, reduce los factores de riesgo cardiovascular, contribuye a la pérdida de peso y mejora el bienestar general. [35]

Evaluar la actividad física basal y el tiempo sedentario. Promover el aumento de las actividades no sedentarias. Los ejemplos incluyen caminar, yoga, tareas domésticas, jardinería, natación y baile.

-Ejercicio aeróbico. Esta prescripción ha mostrado fisiopatológicamente reducir la resistencia a la insulina. [36,37]

Ejercicio de resistencia: que involucren los grandes grupos musculares, (38) Esta modalidad de ejercicio ha demostrado beneficio significativo sobre la A1c, flexibilidad, fuerza muscular y equilibrio. [39-42]

Inactividad Se debe insistir en reducir la cantidad de tiempo que las personas pasan en actividades sedentarias, tales como trabajar en computador, ver televisión o exposición a cualquier tipo de pantallas, etc. [43]

-Se debe prescribir la interrupción de los episodios de actividad sedentaria cada 30 minutos. [44]

-Para la mayoría de las personas, se recomienda al menos 150 min/semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (≥ 30 min, 5-7 días/semana). [45]

-Alternativamente, se pueden realizar 75 min de ejercicio de intensidad vigorosa (caminar a paso ligero, trotar, andar en bicicleta, nadar) por semana durante 3 días. [46]

-El ejercicio aeróbico debe complementarse con entrenamiento de resistencia de intensidad baja o moderada (2-3 veces por semana)

■ ej. resistencia dinámica, grupos musculares grandes, (sentadillas, flexiones, abdominales). [47]

■ o entrenamiento de resistencia isométrica como agarre de manos, plancha o sentadilla en la pared. [48]

-En pacientes con hipertensión, el ejercicio aeróbico regular reduce sustancialmente la PA sistólica hasta 7-8 mmHg y la PA diastólica hasta 4-5 mmHg. [49, 50]

-Los ejercicios de flexibilidad y equilibrio tienen una importancia fundamental, en adultos mayores, ya que optimizan el manejo de la sarcopenia y previenen caídas. También se ha demostrado

que el ejercicio de resistencia contribuye particularmente en reducir los niveles de A1c en estos pacientes. [51,52]

4- Sueño

La falta de sueño empeora la resistencia a la insulina, la hipertensión, la hiperglicemia y la dislipidemia y aumenta las citocinas inflamatorias.

Indagar sobre la calidad del sueño y posible apnea del sueño.

-Un sueño adecuado (generalmente de 7 a 9 horas) por noche puede reducir estos riesgos [53]

- Las medidas preventivas adecuadas pueden ayudar a mejorar la calidad de vida y las comorbilidades en personas con trastornos del sueño. [54]

-La farmacoterapia generalmente no es eficaz para la apnea obstructiva del sueño y puede causar efectos adversos graves.

5- Tabaco

Dejar de fumar es posiblemente la medida más eficaz para prevenir eventos importantes de ECV a nivel individual, probablemente a través de una mejor salud vascular. [55,58]

-Los efectos de los cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) sobre la presión arterial siguen sin estar claros y hasta la fecha no hay datos sólidos sobre los resultados. Sin embargo, cada vez hay más evidencia que sugiere que los cigarrillos electrónicos pueden aumentar la presión arterial. [59,60]

-La consejería de un médico se cita como un motivador importante para dejar de fumar. [61]

-El asesoramiento para dejar de fumar ayuda, pero las intervenciones más intensivas son superiores. [62,63]

6- Alcohol

El consumo excesivo de alcohol puede contribuir al aumento de peso, hipertensión, miocardiopatía y fibrilación auricular, así como neuropatía periférica, hígado graso y demencia.

- Las personas no deben consumir más de 1 o 2 bebidas diarias por día (mujeres, ≤ 1 bebida por día; hombres, ≤ 2 bebidas por día [350 mL] de cerveza, [150 mL] de vino o [50 mL] de licores destilados). [64]

-En una revisión Cochrane de 2020, los efectos a corto plazo del alcohol sobre la PA dependían de la dosis; en dosis altas (>30 g) disminuyó primero



la PA hasta 12 h y luego aumentó la PA después de >13 h de consumo en 3,7 mmHg sistólica y 2,4 mmHg diastólica. [65]

Los datos emergentes indican que es probable que sea más saludable evitar todo el alcohol, siempre que sea posible.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

El propósito de la educación para el autocuidado del paciente es empoderar a las personas para que controlen sus afecciones médicas crónicas al aumentar su conocimiento y comprensión.

-La educación para el autocuidado mejora los resultados psicológicos, clínicos y de estilo de vida. [66]

-Los médicos deben explicar, en lenguaje sencillo, todos los diferentes exámenes y pruebas a los que pueden someterse.

-Un objetivo para todas las personas es que "conozcan sus números" de factores de riesgo y objetivos y tengan una comprensión básica de lo que cada uno significa para su salud.

-Se deben explicar los componentes de un estilo de vida saludable y se deben recomendar las opciones tecnológicas aplicables.

-Cada persona debe comprender completamente su régimen de medicación, incluido lo que hace cada medicamento, cuándo debe tomarlo, qué efectos secundarios pueden ocurrir y qué hacer si un efecto secundario es grave o extremadamente molesto.

-La indicación de la medicación en conjunto con el paciente ayuda a mejorar la adherencia al tratamiento, un problema frecuente en la práctica clínica.

-La telesalud puede permitir a los médicos brindar educación a varias personas en un entorno grupal.

-Todas las decisiones de gestión deben tomarse mediante la toma de decisiones compartidas basadas en las prioridades personales de la persona, así como en sus necesidades médicas. Esta estrategia es muy eficaz para mejorar los indica-

dores de salud. [67–69]

-Los médicos deben brindar educación y refuerzo continuos en cada visita, pero no deben tratar de cubrir todos los temas a la vez. El control de los factores de riesgo y la adherencia a la medicación deben evaluarse en cada encuentro.

-Las personas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales y otras enfermedades metabólicas crónicas son grupos prioritarios para la vacunación y deben ser aconsejados.

Se recomienda vacunación contra Influenza, COVID-19 y Hepatitis B para toda persona, Vacuna Antineumocócica para mayores de 65 años y Papiloma virus en <26 años



REFERENCIAS

- (1) Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:93–9.
- (2) Chiavaroli L, Viguiliouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelic D, Kahleova H, et al. DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019; 11.
- (3) Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KH, MacLeod J, et al. *Nutrition Therapy for Adults With.*
- (4) UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990; 39 (9): 905-12.
- (5) Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (6): 397-415.
- (6) Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 608-13.
- (7) Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster randomized trial. *Lancet* 2018; 391 (10120): 541–551.
- (8) Lean, M., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (5): 344-355.
- (9) American Diabetes Association; 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement_1): S168-S179.
- (10) Orientación técnica para la atención de salud de las personas adultas mayores en atención primaria. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Ciclo Vital. Disponible en <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/440/Orientacion-tecnica-para-la-atencion-en-salud-de-las-personas-adultas-mayores-en-AP-MINSAL-Chile-2014-1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- (11) Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1001–11. <https://doi.org/10.1111/obr.12433>.
- (12) Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, et al. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the action for health in diabetes (Look AHEAD) clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1345–55. <https://doi.org/10.2337/dc16-0509>
- (13) Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- (14) Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115 (9): 1447-1463.
- (15) Schwingshackl, L.; Chaimani, A.; Hoffmann, G.; Schwedhelm, C.; Boeing, H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Epidemiol.* 2018, 33, 157–170. [CrossRef] [PubMed].
- (16) Appel, L.J.; Moore, T.J.; Obarzanek, E.; Vollmer, W.M.; Svetkey, L.P.; Sacks, F.M.; Bray, G.A.; Vogt, T.M.; Cutler, J.A.; Windhauser, M.M.; et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1117–1124. [CrossRef].
- (17) Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier, M., Srouf, B., Hercberg, S. et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med* 2019; 179 (4): 490-498.
- (18) He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:632–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>.
- (19) Huang L, Trieu K, Yoshimura S, M Woodward, N Campbell, D Lackland, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic ESC Guidelines 91Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae178/7741010> by guest on 31 August 2024 review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2020;368:m315. <https://doi.org/10.1136/bmj.m315>.
- (20) Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G, Taylor RS. Dose-response relation between dietary sodium and blood pressure: a meta-regression analysis of 133 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1273–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy384>.
- (21) Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD004022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004022.pub5>.
- (22) Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;385:1067–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>.

- (23) Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392: 496–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31376-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31376-x)
- (24) Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and metaanalyses. *BMJ* 2013;346:f1378. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1378>.
- (25) O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371:612–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311889>.
- (26) Wouda RD, Boekholdt SM, Khaw KT, Wareham NJ, de Borst MH, Hoorn EJ, et al. Sex-specific associations between potassium intake, blood pressure, and cardiovascular outcomes: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2022;43:2867–75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac313>
- (27) O'Donnell M, Yusuf S, Vogt L, Mente A, Messerli FH. Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *Eur Heart J* 2023;44:4925–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad628>
- (28) Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl. 3):1–2.
- (29) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–84. <https://doi.org/10.1161/01.Hyp.0000094221.86888.Ae>.
- (30) Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)* 2021;45:1249–58. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00788-4>.
- (31) Moore LL, Vioni AJ, Qureshi MM, Bradlee ML, Ellison RC, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2005;165:1298–303. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.11.1298>.
- (32) Shah SA, Chu BW, Lacey CS, Riddock IC, Lee M, Dargush AE. Impact of acute energy drink consumption on blood pressure parameters: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2016;50:808–15. <https://doi.org/10.1177/1060028016656433>.
- (33) Shah SA, Szeto AH, Farewell R, Shek A, Fan D, Quach KN, et al. Impact of high volume energy drink consumption on electrocardiographic and blood pressure parameters: a randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011318. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011318>.
- (34) Basrai M, Schweinlin A, Menzel J, Mielke H, Weikert C, Dusemund B, et al. Energy drinks induce acute cardiovascular and metabolic changes pointing to potential risks for young adults: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2019;149:441–50. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy303>
- (35) U.S. Department of Health and Human Services. (2018). 2018 Physical activity guidelines advisory committee scientific report. Disponible en https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf
- (36) Jelleymann C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16 (11): 942-961.
- (37) Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111 (6): 1554-1560.
- (38) Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): e147-167.
- (39) U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd ed. Disponible en https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf.
- (40) Cui J, Yan JH, Yan LM, Pan L, Le JJ, Guo YZ. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2017; 8 (2): 201-209.
- (41) Lee MS, Jun JH, Lim H-J, Lim H-S. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas* 2015; 80 (1): 14-23.
- (42) Rees JL, Johnson ST, Boulé NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a metaanalysis. *Acta Diabetol* 2017; 54:(10) 895-904.
- (43) Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41 (5): 998-1005.
- (44) Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicki NE, Cohen ND et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016; 39 (6): 964-972.
- (45) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
- (46) Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Br J Sports Med* 2020;54:1451–62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
- (47) Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1334–59.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>

- (48) Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, Arnold O, Cooper NJ, Wiles JD, et al. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2023;57:1317–26. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106503>.
- (49) Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:205–15. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa141>.
- (50) Van Hoof R, Hespel P, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Amery A. Effect of endurance training on blood pressure at rest, during exercise and during 24 hours in sedentary men. *Am J Cardiol* 1989;63:945–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90145-8).
- (51) Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39 (11): 2065-2079.
- (52) Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): e147-167.
- (53) Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32:1484–92.
- (54) Bloomgarden Z. Obstructive sleep apnea and diabetes. *J Diabetes* 2023;15:916–
- (55) Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
- (56) Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>.
- (57) Thomson B, Emberson J, Lacey B, Lewington S, Peto R, Jemal A. Association between smoking, smoking cessation, and mortality by race, ethnicity, and sex among US adults. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2231480. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31480>.
- (58) Yang JJ, Yu D, Shu XO, Wen W, Rahman S, Abe S. Reduction in total and major cause-specific mortality from tobacco smoking cessation: a pooled analysis of 16 population-based cohort studies in Asia. *Int J Epidemiol* 2022;50:2070–81. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab08>.
- (59) Martinez-Morata I, Sanchez TR, Shimbo D, Navas-Acien A. Electronic cigarette use and blood pressure endpoints: a systematic review. *Curr Hypertens Rep* 2020;23:2. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01119-0>.
- (60) Kim SY, Jeong SH, Joo HJ, Park M, Park E-C, Kim JH, et al. High prevalence of hypertension among smokers of conventional and e-cigarette: using the nationally representative community dwelling survey. *Front Public Health* 2022;10:919585. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.919585>.
- (61) World Health Organization. WHO tobacco knowledge summaries: Tobacco and diabetes. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084179>. Accessed 29 April 2024.
- (62) Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
- (63) Rasmussen M, Lauridsen SV, Pedersen B, Backer V, Tønnesen H. Intensive versus short face-to-face smoking cessation interventions: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022;31:220063. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2022>
- (64) American Heart Association. Is drinking alcohol part of a healthy lifestyle?. Available at: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/alcohol-and-heart-health>; 2019.
- (65) Tasnim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD012787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012787.pub2>.
- (66) Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:213.
- (67) Stalnikowicz R, Brezis M. Meaningful shared decision-making: complex process demanding cognitive and emotional skills. *J Eval Clin Pract* 2020;26:431–8.
- (68) Bischof G, Bischof A, Rumpf HJ. Motivational interviewing: an evidence-based approach for use in medical practice. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118:109–15.
- (69) Steffen PLS, Mendonça CS, Meyer E, Faustino-Silva DD. Motivational interviewing in the management of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension in primary health care: an RCT. *Am. J. Prev. Med.* 2021;60 (e203-e12).

B) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La hipertensión, definida como una presión arterial sistólica de ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica de ≥ 90 mmHg, según ESC o $>130/80$ según AHA es común entre las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2.

EN DM EL OBJETIVO ES $<130/80$.

Esto concuerda con la definición de hipertensión del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (A) [1 - 3]

-La PA debe medirse en cada visita clínica de rutina. Cuando sea posible, las personas que tengan PA elevada (PA sistólica de 120 a 129 mmHg y diastólica <80 mmHg) deben confirmar su PA usando múltiples lecturas, incluidas mediciones en un día separado, para diagnosticar hipertensión. (A)

-La hipertensión se define como una PA sistólica de ≥ 130 mmHg o una PA diastólica de ≥ 80 mmHg con base en un promedio de ≥ 2 mediciones obtenidas en ≥ 2 ocasiones. (A) [4,5]

-Las personas con PA de $\geq 180/110$ mmHg y con antecedentes cardiovasculares podrían ser diagnosticadas con hipertensión en una sola visita. (E) [6]

-Para las personas con diabetes e hipertensión, los objetivos de PA deben individualizarse a través de un proceso de toma de decisiones compartido que aborde el riesgo CV, los posibles efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos y las preferencias del paciente. (B)

Manejo y tratamiento

Para las personas con PA $>120/80$, la intervención en el estilo de vida es primordial (A)

-Las personas con presión arterial confirmada en el consultorio de $\geq 150/90$ mmHg deben, además de la terapia de estilo de vida, iniciar rápidamente y ajustar la titulación oportuna de dos medicamentos o una combinación de medicamentos en una sola píldora que se haya demostrado que reduce los eventos cardiovasculares en personas con diabetes. (A)

- Por lo general, se requiere una terapia con múltiples fármacos para alcanzar los objetivos de PA. Sin embargo, no se deben usar combinaciones de inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA 2) (A). [7 - 9]

-Un inhibidor de la ECA o ARA 2, en la dosis máxima tolerada indicada para el tratamiento de la PA, es el tratamiento de primera línea recomendado para la hipertensión en personas con diabetes y cociente entre albúmina y creatinina en orina (RAC) ≥ 300 mg/g de creatinina (A) o 30 a 299 mg/g de creatinina. (B)

-Si no se tolera una clase, la otra debe ser sustituida. (B)

-Para los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA, ARA2 o diurético, la creatinina sérica/tasa de filtración glomerular estimada (VFG) y los niveles de potasio sérico deben controlarse al menos una vez al año. (B)

Clases de fármacos con evidencia sobre resultados clínicos en la población objetivo

Las principales clases de fármacos con evidencia sólida de reducción mediada por la PA en eventos de ECV son los inhibidores de la ECA, los ARA II, los BCC dihidropiridínicos, los diuréticos (tiazidas y diuréticos similares a tiazidas como hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida) y los betabloqueantes. [10,11]

-Las primeras cuatro se recomiendan como opciones de primera línea para iniciar el tratamiento de la hipertensión en la población general.

Los betabloqueantes se pueden añadir preferentemente en circunstancias como en presencia de angina o insuficiencia cardíaca, después de un infarto de miocardio o para controlar la frecuencia cardíaca, donde son la piedra angular de la terapia. [12,13] Si no se tolera una clase, la otra debe ser sustituida. [14]

-Los bloqueadores de calcio dihidropiridínicos (nifedipino, amlodipino, felodipino) tienen datos controversiales sobre la prevención coronaria y progresión de daño renal, pero han mostrado sólidos resultados en la prevención cerebrovascular, por lo que deben considerarse como terapia aditiva en esta población. [15] Además, dado que no afectan la función renal, pueden usarse libremente en población con VFG disminuida. [16]

-Las tiazidas han mostrado beneficio en prevención coronaria y cerebrovascular, con su efecto en progresión del daño renal siendo desconocido a la fecha, por lo que también pueden considerarse como drogas de primera línea en casos con hiperkalemia. A la vez, son una alternativa adecuada para agregar como segunda droga en caso de necesitar escalar terapia. [17]

-Los betabloqueantes también han mostrado, aunque en menor magnitud, beneficio en los tres desenlaces seleccionados. (reducción de riesgo de cardiopatía coronaria, disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica y reducción del riesgo de enfermedad cerebrovascular).

-Todos los fármacos antihipertensivos son adecuados.

uados para usarse en personas con DM2 y la selección debe basarse en criterios individuales (18 a 22)
-Si a pesar de todo no se logra meta de control de la hipertensión, podemos estar frente a una Hipertensión Resistente a Tratamiento se debería pensar agregar un antagonista de los receptores mineralocorticoides, y/o pensar derivar a especialista/o médico quien tenga experiencia en tratar hipertensos complejos.

Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión confirmada en personas no embarazadas con diabetes

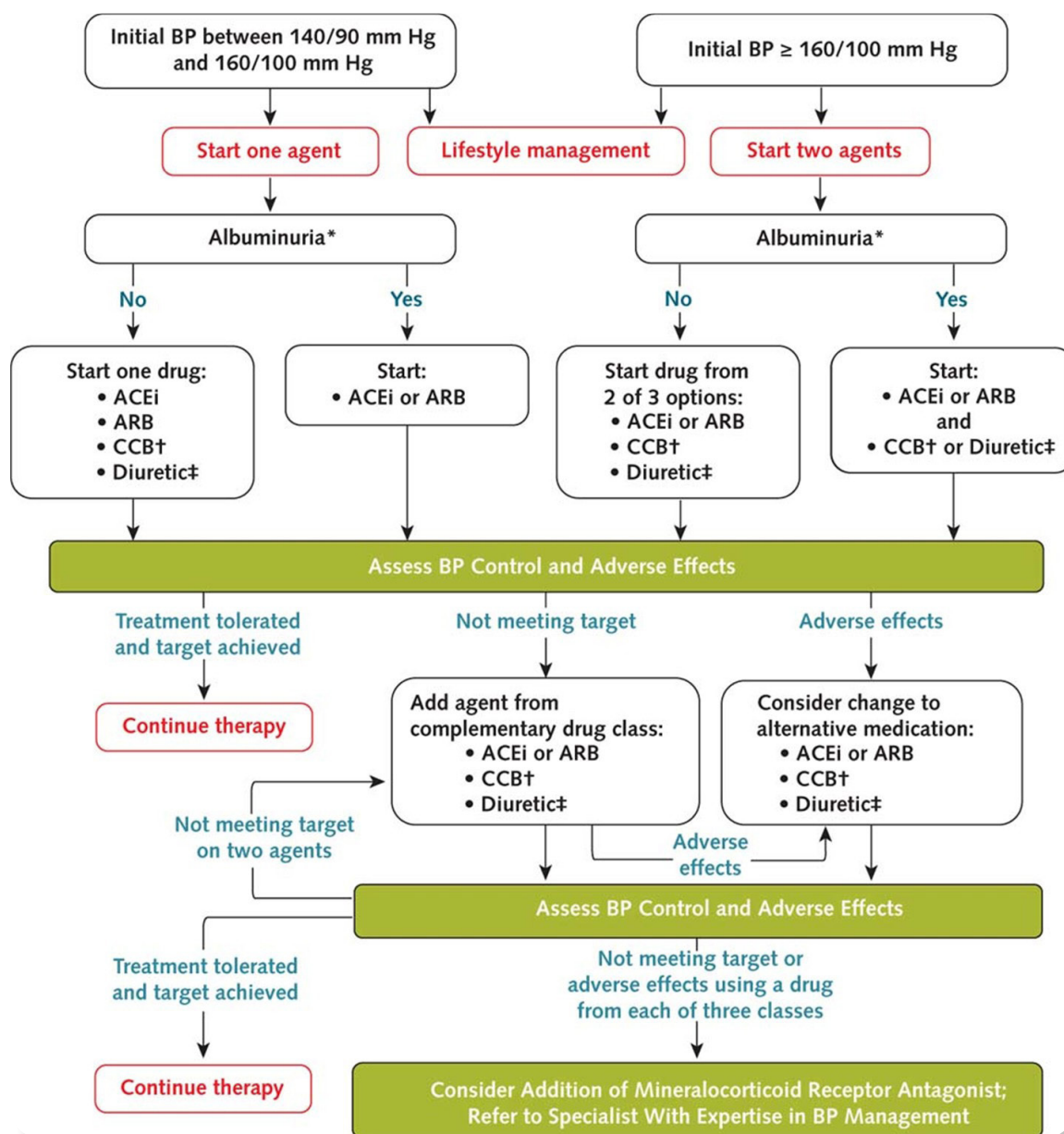


Fig 10.2 Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión confirmada en personas no embarazadas con diabetes. Un IECA o un ARAII se sugiere para tratar la hipertensión para gente con enfermedad coronaria o razón albumina/creatinina 30-299 mg/g creatinina y muy fuertemente recomendado para individuos con razón albumina/creatinina > 300 mg/g de creatinina. BCC, y Diureticos tipo like-tiazid, agentes de larga acción han mostrado reducir los eventos CV, por ejemplo la clortalidona o indapamida. Adaptado de Boer et al [18] (GUÍA ADA 204)

En Hipertensos Diabéticos se debe considerar a los nuevos fármacos antidiabéticos que tienen demostrada evidencia en disminuir los riesgos cardiovasculares característicos de la Hipertensión y de la Diabetes.

Inhibidores del cotransportador sodio glucosa (iSGLT2)

Estos medicamentos actúan inhibiendo el subtipo 2 de dicho cotransportador, a nivel del túbulo proximal renal, responsable del 80-90% de la reabsorción de glucosa. Esta inhibición tiene como resultado glucosuria, natriuresis y aumento de la diuresis. Si bien fueron desarrollados para el tratamiento de la DM2, han demostrado efectos extra-glicémicos que resultan beneficiosos para el control del paciente con DM2: reducción del peso (1,8-2,7 kg) y de la presión arterial (PAS 1,0-2,6 y PAD 0,7-2,2 mmHg).

-A partir de la publicación del estudio EMPA-REG, [106] esta familia de medicamentos antidiabéticos cobra especial relevancia

datao que demostró una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares en población de alto riesgo, independiente del control glicémico de la población estudiada. Más allá del control. [23 - 25]

-Los iSGLT2 deben considerarse como alternativa para intensificación del tratamiento en pacientes con alto riesgo de hipoglicemia, con sobrepeso u obesidad, HTA e insuficiencia cardíaca, además pueden combinarse con insulina ya sea basal o esquema basal-bolo.

-Al usar estos medicamentos, se sugiere controlar la función renal a los 3 meses. Además, deben utilizarse con precaución en adultos mayores o aquellos con fragilidad o deterioro cognitivo, cuando se sospecha depleción de volumen o hay uso de diuréticos, en pacientes con infecciones urinarias recurrentes o alteraciones urológicas que puedan favorecerlas, Frente a presencia de síntomas de descompensación aguda de la diabetes

(>200 mg/dL con síntomas o A1c >9%), en pacientes con IMC <25 kg/m2 [109]

No se recomienda su uso o deben ser descontinuados en caso de cetosis, ingesta excesiva de alcohol, enfermedad aguda intercurrente, embarazo, trastornos de conducta alimentaria. Además, deben suspenderse 48-72 horas previo a procedimientos quirúrgicos [26,27]

En personas con diabetes tipo 2 e IC establecida con fracción de eyección preservada (HFpEF) o fracción de eyección reducida (HFrEF), se recomienda un inhibidor de SGLT2 con beneficio comprobado en esta población de pacientes para reducir el riesgo de empeoramiento de la IC y muerte CV. (A)

-En personas con diabetes tipo 2 e IC establecida con HFpEF o HFrEF, se recomienda un inhibidor de SGLT2 con beneficio comprobado en esta población de pacientes para mejorar los síntomas, las limitaciones físicas y la calidad de vida. (A) [28 - 32]

Características de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa

Compuesto	Formulación (mg)	Dosis diaria (mg)	Uso en Insuficiencia renal
Dapaglifozina	10	10	No se encomienda ajuste. No usar en VFG < 25 ml/min
Empaglifozina	10-25	10-25	No se encomienda ajuste. No usar en VFG < 25-30 ml/min

Agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1)

Los arGLP-1 son otra estrategia farmacológica que pertenece a la familia de sistema incretina. Son moléculas sintéticas que imitan el efecto de la hormona incretina GLP-1 endógena. Los arGLP-1 actúan a nivel pancreático sobre las células α y β aumentando la síntesis y secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón, efecto mediado por glicemia, por lo que no inducen hipoglicemias.

-Actúan a nivel del sistema nervioso central generan saciedad y disminución del apetito, además de neuroprotección, a nivel cardíaco aumenta la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica, mejoran función ventricular izquierda, disminuye proliferación células musculares lisas, en sistema vascular generan vasodilatación, estabilizan la placa ateromatosa, mejoran función endotelial y disminuyen agregación plaquetaria.

-En el Hígado disminuyen liberación hepática de glucosa aumentando el depósito de glucógeno y

disminuye depósito graso intrahepático y en el sistema digestivo enlentecen el vaciamiento gástrico y motilidad intestinal). [33,34]

-En personas con diabetes tipo 2 y ASCVD establecida o múltiples factores de riesgo para ASCVD, se recomienda un agonista del receptor de GLP-1 con beneficio CV demostrado para reducir el riesgo de MACE. (A) [35]

En Chile se encuentran actualmente disponibles Liraglutida, Dulaglutida y semaglutida. inyectables Sc. y semaglutide oral diaria.

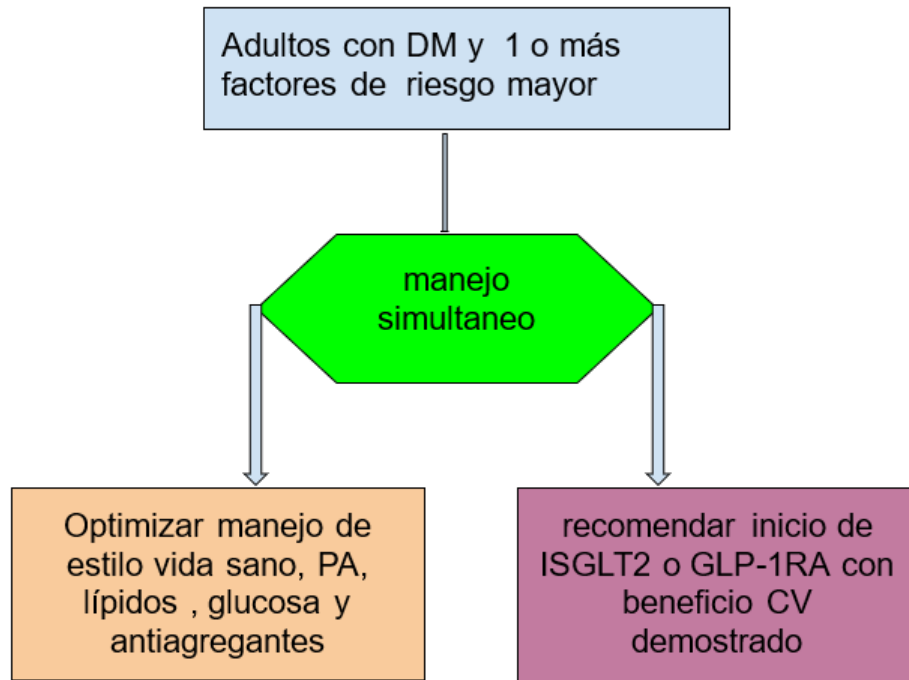
-En cuanto a su eficacia, esta clase de medicamentos logra una reducción de A1c algo mayor que otros medicamentos antidiabéticos en general, entre 1,0-1,9% como monoterapia.

En dosis terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, poseen un efecto benéfico sobre el peso corporal con reducción entre 3-6 kilos. Además, regulan la presión arterial, y tienen un leve efecto en disminución en colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

-Por lo tanto, han demostrado beneficio cardiovascular en pacientes de alto riesgo cardiovascular [36,37]

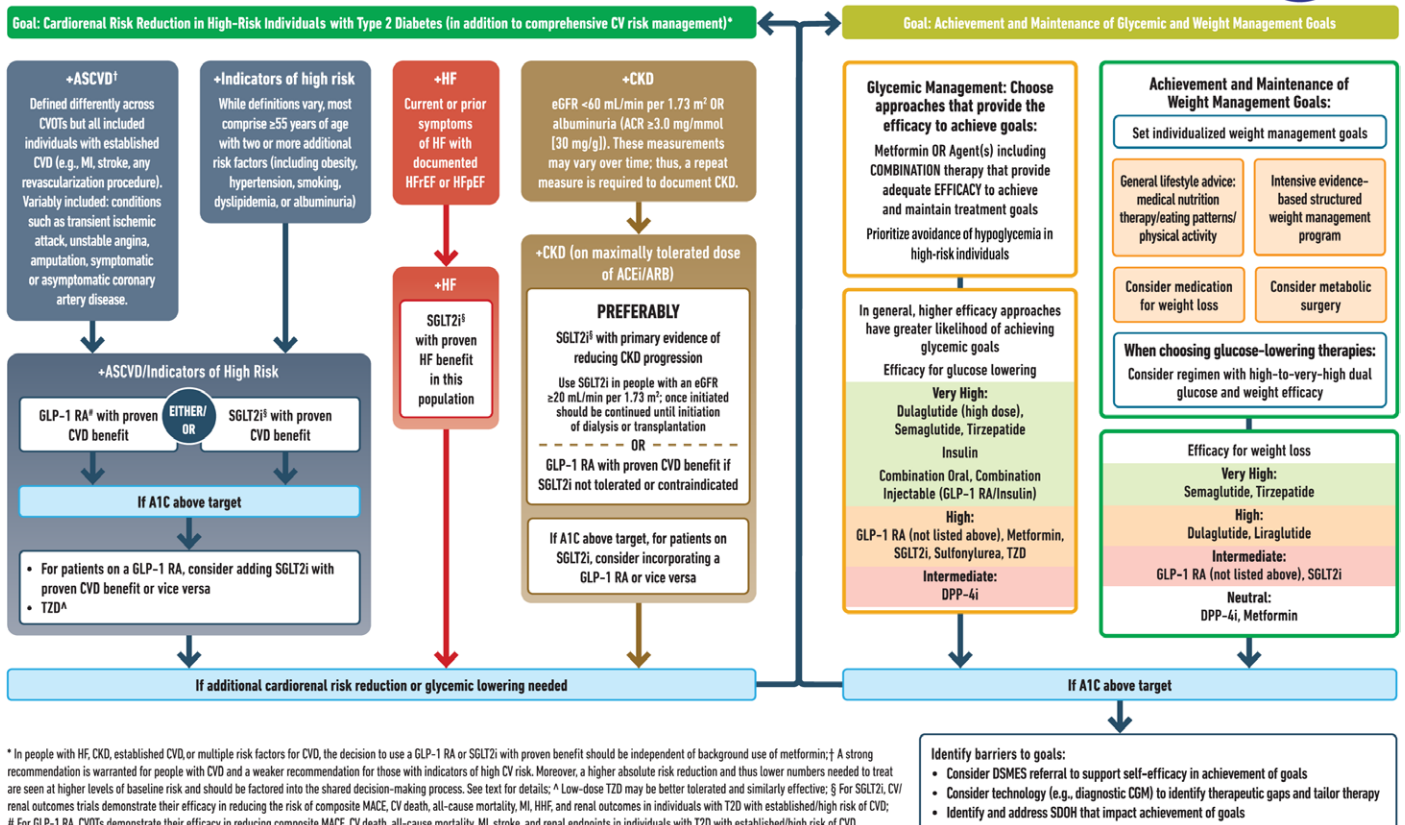
Características de los arGLP-1

Compuesto	Formulación (mg)	Dosificación (mg)	Uso en insuficiencia renal
Liraglutida	lápiz de 0,6-1,2 y 1,8	dosis diaria 0,6 a 1,8	No recomienda VFG < 30 ml/min, pero escasa experiencia
Dulaglutida	lápiz de 0,75 y 1,5	dosis semanal 0,75 a 1,5	No recomienda VFG < 30 ml/min, pero escasa experiencia
Semaglutida (sc)	lápiz con 0,25-0,5 y 1,0	dosis semanal 0.25 a 1,0	No requiere ajustes



USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



* In people with HF, CKD, established CVD, or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details;‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; ¶ For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

REFERENCIAS

- 1) PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/WHelton /AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:e127–e248.
- 2) de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:1273–1284.
- 3) Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75:1334–1357.
- 4) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 434–444.
- 5) Chokshi NP, Grossman E, Messerli FH. Blood pressure and diabetes: vicious twins. *Heart* 2013; 99 (8): 577–585.
- 6) Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75:1334–1357.
- 7) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
- 8) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VANEPRHON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892–1903.
- 9) Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013; 346:f360.
- 10) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33:195–211. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000447>.
- 11) Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, et al. Chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension-cardiovascular events. *N Engl J Med* 2022;387:2401–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212270>.
- 12) Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020; 18:103. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01564-3>
- 13) Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020; 38:1669–81. <https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000002523>.
- 14) Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized- 26-trials. *BMJ* 2016; 352: i438.
- 15) Weber M, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (1): 77–85.
- 16) Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of Olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30 (4):587–604.
- 17) Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC Jr, Black H et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004, 6 (3): 116–125.
- 18) Catala-Lopez F, Macias Saint-Gerons D, Gonzalez-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. *PLoS Med* 2016; 13:e1001971.
- 19) Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 385:2047–2056.
- 20) Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:116–125
- 21) Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:77–85.
- 22) Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e779–e806.
- 23) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 2117–2128.
- 24) Lo CWH, Fei Y, Cheung BM. Cardiovascular Outcomes in Trials of New Antidiabetic Drug Classes. *Card Fail Rev*. 2021; 7: e04.

- 25) Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart*. 2021; 107 (13):1032-1038.
- 26) Bardia A, Wai M, Fontes ML. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: an overview and perioperative implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32 (1): 80-85.
- 27) Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (3): 174-188.
- 28) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995–2008.
- 29) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451–1461.
- 30) Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27:1954–1960.
- 31) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089–1098.
- 32) Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413–1424.
- 33) Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism* 2016; 24 (1): 15-30.
- 34) Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism* 2018; 27 (4): 740-
- 35) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228–1239
- 36) American Diabetes Association; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement_1): S111–S124.
- 37) Sheahan KH, Wahlberg E, Gilbert M. An overview of GLP- 1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J* 2020; 96 (1133): 156-161

6.- Conclusiones

- La Hipertensión Arterial (HTA) y la Diabetes Mellitus (DM), son patologías crónicas de gran prevalencia, se acompañan mutuamente a lo largo del tiempo y tienen consecuencias devastadoras en la salud y la calidad de vida de las personas afectadas.
- Varios mecanismos fisiopatológicos compartidos contribuyen a la coexistencia de HTA y DM
- La recomendación de mantener una presión arterial objetivo de $< 130/80$ mmHg en personas con diabetes es coherente con las pautas del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, la Sociedad Internacional de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología y guía ADA 2024
- El cribado de la HTA, la DM, al igual que la evaluación del riesgo global de ECV, es fundamental para pesquisar y tratar a tiempo.
- La enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo la primera causa de muerte
- Se deben controlar los factores de riesgo CV individuales para prevenir o retardar la Enfermedad Cardiovascular en personas con diabetes. Se observan grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente múltiples factores de riesgo (glucemia, presión arterial y control de lípidos)
- La IC (insuficiencia cardíaca) es otra causa importante de morbilidad y mortalidad por ECV.
- La hipertensión es a menudo un precursor de la insuficiencia cardíaca de cualquier tipo. El infarto de miocardio (IM) previo es a menudo un factor importante en la Insuficiencia cardíaca
- Los factores de riesgo, incluidos la obesidad/sobrepeso, la duración de la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, la ERC y la presencia de albuminuria, deben evaluarse al menos una vez al año para prevenir y controlar tanto la enfermedad cardiovascular como la IC.
- En todo paciente con DM2 y HTA se recomienda iniciar terapia combinada con dos drogas con beneficio cardiovascular y renal demostrado.
- La terapia hipolipemiente con estatinas reduce de forma significativa y segura el riesgo cardiovascular en la población con diabetes. La meta terapéutica debe ser la reducción de colesterol LDL.
- Se debe iniciar terapia con atorvastatina o rosuvastatina en dosis moderadas - altas e ir intensificando a dosis suficientes para lograr las metas de acuerdo con el riesgo alto o muy alto del paciente con DM2.
- La diabetes y la hipertensión aumentan el riesgo de enfermedad renal crónica, mientras que la enfermedad renal crónica en sí misma aumenta marcadamente los riesgos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, arritmia, hipoglicemia y mortalidad prematura. La enfermedad renal crónica también exacerba comorbilidades como la hipertensión
- Las únicas intervenciones de prevención primaria comprobadas para la enfermedad
- renal crónica en personas con diabetes son el control de la glucosa en sangre (objetivo de A1C del 7%) y la presión arterial (presión arterial $< 130/80$ mmHg)
- La detección de enfermedad hepática debe realizarse anualmente entre individuos con dos o más factores de riesgo metabólico, incluyendo hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia (triglicéridos altos, HDL-C bajo), obesidad (especialmente obesidad abdominal) e hipotiroidismo
- Terapia de estilo de vida es fundamental, puede mejorar la calidad y la cantidad de vida, incluso en personas con múltiples factores de riesgo y comorbilidades.
- La buena salud mental es primordial
- Una dieta saludable comprende una ingesta equilibrada de nutrientes
- Se debe fomentar Actividad física, tanto actividad aeróbica, como de resistencia y ejercicios de equilibrio
- Indagar sobre la calidad del sueño y posible apnea del sueño
- Dejar de fumar es posiblemente la medida más eficaz para prevenir eventos importantes
- Los datos emergentes indican que es probable que sea más saludable evitar todo el alcohol
- Terapia farmacológica para lograr objetivo de PA $< 130/80$
- Un inhibidor de la ECA o ARA 2, en la dosis máxima tolerada indicada para el tratamiento de la PA, es el tratamiento de primera línea recomendado para la hipertensión en personas con diabetes y cociente entre albúmina y creatinina en orina (RAC) ≥ 30 mg/g
- Las personas con presión arterial confirmada en el consultorio de $\geq 150/90$ mmHg deben, además de la terapia de estilo de vida, iniciar rápidamente y ajustar la titulación oportuna de dos medicamentos o una combinación de medicamentos en una sola píldora que se haya demostrado que reduce los eventos cardiovasculares en personas con diabetes
- En hipertensos Diabéticos se debe considerar los nuevos fármacos antidiabéticos que tienen demostrada evidencia en disminuir los riesgos cardiovasculares característicos de la Hipertensión y de la Diabetes. (Inhibidores del cotransportador sodio glucosa (iSGLT2) y Agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1))
- El propósito de la educación para el autocuidado del paciente es empoderar a las personas para que controlen sus afecciones médicas crónicas al aumentar su conocimiento y comprensión.

GLOSARIO

ASCVD = enfermedad cardiovascular aterosclerótica;
CAC = calcio de la arteria coronaria;
CAD = enfermedad de la arteria coronaria;
CKD ≥ 3 = enfermedad renal crónica de estadio 3 o superior
FHx = antecedentes familiares;
HDL-C = colesterol de lipoproteína de alta densidad;
HeFH = hipercolesterolemia familiar heterocigótica;
LDL-C = colesterol de lipoproteína de baja densidad;
PAD = enfermedad arterial periférica;
RF = factores de riesgo mayores
TG = triglicéridos;
AIT=TIA

SÍNDROME CARDIOVASCULAR-RENO-METABÓLICO: UNA TRÍADA INDISOCIABLE

Dr. Juan Ignacio González | Médico familiar

Antecedentes

Una visión integral del cuerpo humano involucra comprender la forma en que el funcionamiento de los distintos órganos que lo componen inciden en el desempeño de otros órganos o sistemas. La relación existente entre los riñones y el corazón es de sobra conocida, tanto que desde hace varios años se habla del síndrome cardiorrenal cuando se presenta una disfunción simultánea y mutuamente influyente entre ambos órganos.

También hace años se habla de la enfermedad cardiometabólica, vinculando explícitamente a través de este concepto los desórdenes metabólicos con las enfermedades que ocurren en el corazón y los vasos sanguíneos. Usando estas últimas como nexo, se puede establecer una tríada entre los tres elementos mencionados, para hablar de un síndrome cardiovascular-reno-metabólico (CRM) propiamente tal. Esto no desmerece el hecho de que las enfermedades metabólicas tienen a su vez una gran influencia en el desempeño de la función renal, lo cual se detalla más adelante en este artículo.

Al ser tratadas en otros artículos de la presente publicación las relaciones que se dan entre las enfermedades metabólicas y las cardiovasculares, nos enfocaremos de preferencia en el funcionamiento de los riñones y su vínculo con estas otras enfermedades, para después detallar las etapas del síndrome CRM.

Prevalencia y diagnóstico de la Enfermedad Renal Crónica [1]

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como “anomalías de la estructura o función del riñón, presentes durante un mínimo de 3 meses, con implicaciones para la salud” . Son factores de riesgo para el desarrollo de ERC: la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, la obesidad y la dislipidemia. También se pueden rastrear causas genéticas. Tomando cifras de 2017, se estima que esta enfermedad tiene una prevalencia mundial del 9,1% entre la población. En cuanto a la mortalidad, la ERC, más sus efectos en la enfermedad cardiovascular (ECV), es responsable de 2.6 millones de muertes en el mismo año. Además, la ERC ha subido desde el puesto n°19 hasta el puesto n°11 entre las principales causas de muerte entre 1990 y 2019, debido al envejecimiento de la población y al creciente peso de los factores de riesgo para esta enfermedad (incluyendo la diabetes y la hipertensión).

Adicionalmente a los factores de riesgo mencionados, no se deben perder de vista otros que dependen más del contexto del paciente, como la exposición a la contaminación ambiental, pesticidas, y al agua o medicamentos nefrotóxicos (el excesivo uso de analgésicos se incluye en este último grupo).

La ERC suele ser asintomática, por lo que es importante estar constantemente monitoreando a los pacientes para, en lo posible, detectarla en su fase más temprana. De hecho, la consciencia de los pacientes en torno a esta enfermedad es bastante baja: a nivel mundial solo el 6% de la población general y el 10% de la población de alto

Tabla 1: Categorías de ERC según VFG

Categoría según VFG	VFG (ml/min por 1.73 m²)	Términos
G1	≥90	Normal o alta
G2	60-89	Levemente disminuida
G3a	45-59	Leve a moderadamente disminuida
G3b	30-44	Moderada a severamente disminuida
G4	15-29	Severamente disminuida
G5	<15	Falla renal

αEn relación con el nivel en adultos jóvenes. En ausencia de evidencia de daño renal, ni G1 ni G2 cumplen los criterios de ERC. [1]

riesgo son conscientes de padecerla. La mayoría de las personas con ERC se encuentran en los países de ingresos bajos y medios, en los que además existen fuertes disparidades en el acceso a tratamiento y medicamentos. Por ejemplo, el acceso a la terapia de reemplazo renal suele ser limitado, por lo que es más importante aún el diagnóstico temprano para evitar llegar hasta esa instancia.

La Organización Global por la mejora de resultados en Enfermedad Renal (KDIGO) considera tanto la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) como el grado de albuminuria para diagnosticar la ERC, tal como se muestra en las Tablas 1 y 2. La combinación de ambos criterios da como resultado la Tabla 3, en la que se aprecia el pronóstico para esta enfermedad.

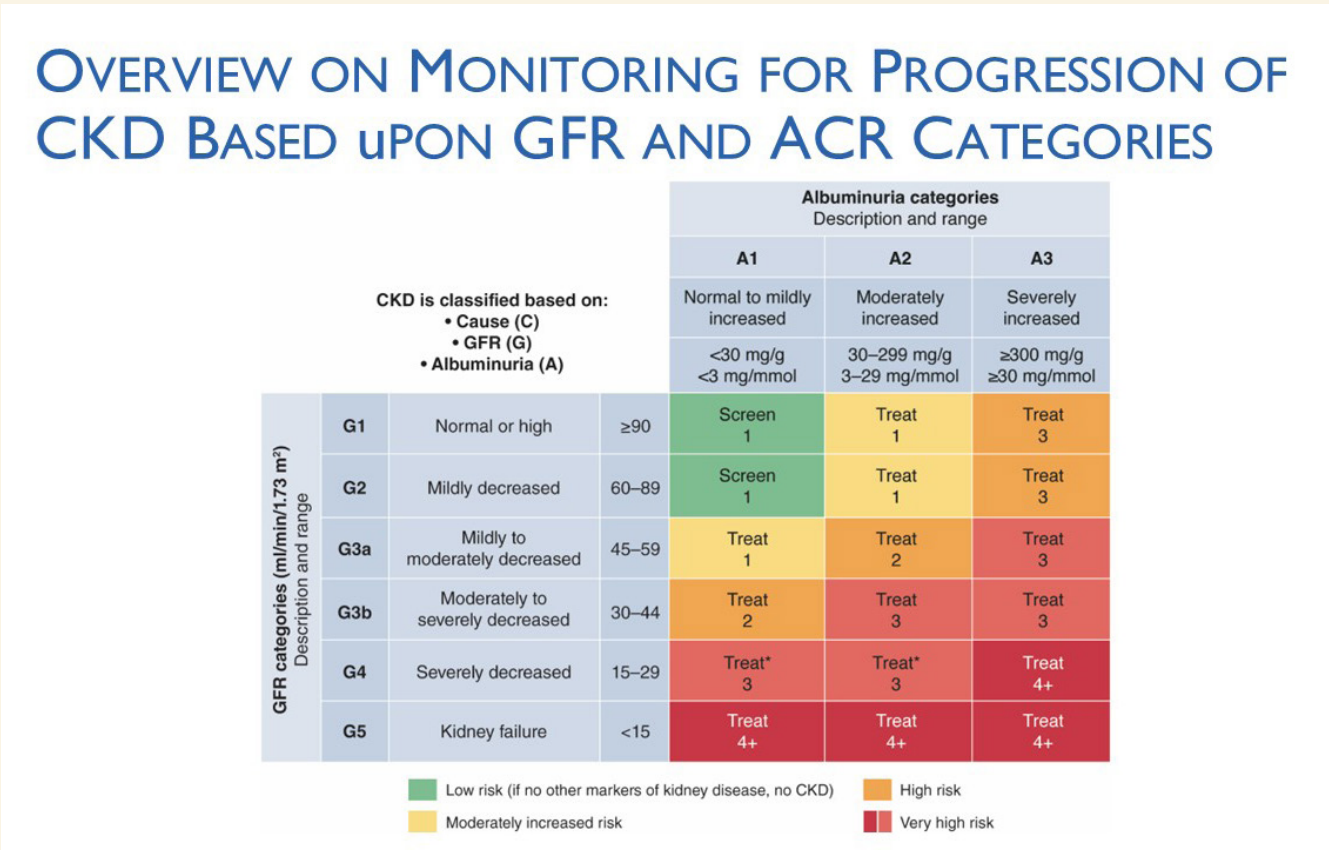
Tabla 2: Categorías de ERC según albuminuria

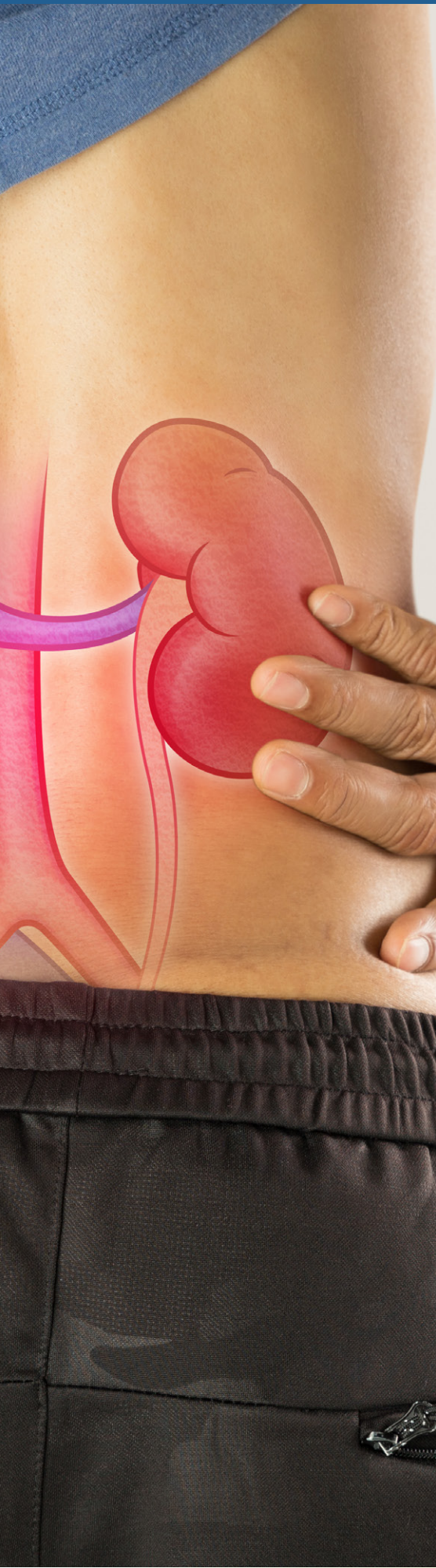
Categoría	Tasa de excreción de albúmina (mg/24 h)	RAC		Términos
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal a levemente elevada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente elevada
A3	>300	>30	>300	Severamente elevada

RAC: Recuento Albuminuria/Creatininuria aEn relación con el nivel en adultos jóvenes. [1]

Tabla 3: Pronóstico de la ERC según las categorías VFG y albuminuria

Verde: bajo riesgo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay ERC); Amarillo: riesgo moderadamente elevado; Naranja: riesgo elevado; Rojo: riesgo muy elevado. [1]





FUNCIÓN RENAL Y ECV

La ERC y la hipertensión están fuertemente vinculadas, en el sentido de que la hipertensión empeora el desempeño de los riñones, mientras que un mal funcionamiento de estos últimos agrava la hipertensión. Cuando se presentan ambos diagnósticos, es prácticamente imposible determinar cuál de los dos estuvo primero en la vida del paciente.

Se ha observado que en pacientes con ERC la presión arterial tarda en disminuir durante la noche. Entre las razones que explican este fenómeno cabe mencionar “una alta actividad del sistema nervioso simpático y la hiperactividad de varios otros sistemas neurohormonales”. [2] También se ha planteado la hipótesis de que las personas con función renal reducida “necesitan mantener una presión arterial alta durante la noche para mantenerse en equilibrio de sodio, como parte de un mecanismo de presión-natriuresis” [3] De hecho, a mayor nivel de disfunción renal, más tarda en decrecer la presión arterial en la noche. “En muchos pacientes con un patrón de no descenso, existe una capacidad deteriorada para excretar sodio durante el día, lo que puede deberse ya sea a una VFG reducida o a un aumento primario en la reabsorción tubular de sodio”. [4] En sentido inverso, una hipertensión mal controlada puede dañar los riñones, específicamente los vasos sanguíneos más pequeños, los glomérulos y los tejidos tubulointersticiales. Los problemas cardiovasculares generados por la ERC van más allá de la hipertensión. Hay que considerar que “cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 60 ml/min, se alteran muchas funciones fisiológicas y reguladoras del riñón, como la síntesis de eritropoyetina —con la anemia consiguiente—, y de 1,25-(OH)-vitamina D, que a su

vez altera la homeostasis calcio fosfórica, aumenta la hormona paratiroidea y favorece la calcificación vascular”. [5] La calcificación de los vasos sanguíneos contribuye a que tengan una mayor rigidez, lo que a su vez daña a órganos diana como el corazón, el cerebro y los riñones. “El corazón es sensible al endurecimiento de la aorta porque una aorta rígida impone una mayor carga pulsátil en el ventrículo izquierdo mientras este intenta proporcionar el gasto cardíaco medio necesario. Como resultado, una mayor rigidez aórtica es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca” [6] Por otro lado, el cerebro y los riñones también se ven afectados por ser órganos que reciben una gran cantidad de flujo sanguíneo en comparación a otros órganos, y un aumento de la presión puede provocar daño microvascular.

No podemos dejar de lado el rol que cumplen los procesos inflamatorios dentro de esta relación entre la función renal y la ECV, ya que los marcadores inflamatorios permanecen elevados en pacientes con ERC, tales como la proteína C reactiva. Esta última “puede inhibir la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (NO) (eNOs) y neutralizar el NO producido por el endotelio sano” [7] La disfunción endotelial derivada de esto se explica por el rol vasodilatador del NO. Cabe señalar que la disfunción endotelial es uno de los mecanismos iniciales de la arteriosclerosis y que en una fase muy inicial de ERC la incapacidad para la disminución de la presión arterial podría ser secundaria a la disfunción endotelial.

Por último, es necesario mencionar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que se da en la ERC, en parte como adaptación a la pérdida de masa renal funcional y los cambios de la hemodinámica renal. [7] La renina divide el angiotensinógeno presente en el torrente sanguíneo en angiotensina I y angiotensina II, siendo la segunda

la responsable de la constricción de las paredes musculares de las arteriolas, lo que aumenta la presión arterial. La angiotensina II también provoca la liberación de aldosterona por parte de las suprarrenales y de la vasopresina por parte de la hipófisis. Ambas favorecen la retención de sodio, y la aldosterona también estimula la excreción de potasio en los riñones. El mayor nivel de sodio provoca la retención de agua, aumentando el volumen de sangre y la presión arterial.

Función renal y enfermedades metabólicas

En el artículo Hipertensión y obesidad de esta misma publicación, se detalla la forma en que la obesidad es una causa de daño renal. Aquí sólo recordaremos que la obesidad activa el sistema nervioso simpático, lo que aumenta la reabsorción renal del sodio y la liberación de renina. La compresión renal debida al aumento de la grasa visceral, perirrenal y de los senos renales, activa aún más el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La constricción de la arteriola eferente con un aumento de la presión intraglomerular conduce a la pérdida de nefronas y al aumento de la reabsorción de sodio tubular renal.

En cuanto a la diabetes, las complicaciones microvasculares son secundarias a la hiperglucemia crónica. Un estudio realizado en Estados Unidos que examinó biopsias renales en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal encontró que la enfermedad microvascular diabética típica estaba presente en el 37% de los casos, mientras que se encontraron formas mixtas de enfermedad renal diabética y no diabética en el 27% de los casos . [9]

El metabolismo de las grasas y el funcionamiento de los riñones también están relacionados. El colesterol HDL transporta el colesterol de otras partes del cuerpo al hígado para posteriormente eliminarlo, pero en los pacientes con ERC el transporte desde los tejidos está disminuido por inhibición en ciertos mediadores (ABCA1 y ABCR1) . [10] Sumado a esto, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CEPT) tiene su actividad aumentada. Estas dos situaciones conducen a unas cifras más bajas de partículas de HDL, pero sobre todo inmaduras y con baja funcionalidad. [10]

En las personas con ERC, la enzima lipoproteína lipasa (LPL) tiene un mal desempeño, lo que tiene como consecuencia valores séricos de VLDL e IDL

elevados, e hipertrigliceridemia. Por otro lado, las partículas de colesterol LDL en la ERC son más pequeñas, lo que aumenta su capacidad difusiva en la pared arterial y por tanto su capacidad de generar una enfermedad cardiovascular

Si ahora observamos cómo la dislipidemia agrava la ERC, lo primero sobre lo que hay que poner atención es que las partículas de LDL, sobre todo si están oxidadas, son atra-

padas por las células mesangiales induciendo su proliferación y promoviendo esclerosis glomerular. Por otro lado, los ácidos grasos libres pueden lesionar directamente el podocito, pero, además, si se filtran, pueden inducir lesiones túbulo intersticiales. Estas acciones tóxicas pueden inducir lesiones renales nuevas o agravar las ya existentes. [10]

Revisadas ya las distintas interacciones que tiene la ERC con la ECV y con distintas enfermedades metabólicas, nos encontramos en condiciones óptimas para enfocarnos en el síndrome CRM propiamente tal.



Definición y etapas del síndrome CRM

En 2023, la American Heart Association (AHA) publicó un documento que se ha transformado en el estándar para estudiar este síndrome. En él, se define el síndrome CRM como “un trastorno de salud atribuible a las conexiones entre la obesidad, la diabetes, la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad cardiovascular (ECV), incluyendo la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. El síndrome CRM incluye tanto a las personas en riesgo de ECV como a aquellas que ya padecen ECV” . [11] Un síndrome se define como un conjunto de signos y síntomas relacionados que indican una fisiopatología subyacente común en lugar de un diagnóstico formal. Por tanto, es más apropiado

ocupar el término síndrome en lugar de enfermedad cuando nos referimos a la afección CRM.

Las etapas que la AHA ha definido para el síndrome CRM aparecen en la Figura 1 y en la Anexo 1 de manera más esquematizada. De todos modos, a continuación resumimos la información correspondiente a cada etapa:

-Etapa 0: sin factores de riesgo

La etapa 0 se define como la ausencia de factores de riesgo de síndrome CRM, con un IMC y circunferencia de cintura normales, normo glicemia, normo tensión, perfil lipídico normal y sin evidencia de ERC ni de ECV subclínica o clínica. Esta etapa se encuentra más comúnmente, aunque no de manera exclusiva, entre jóvenes y adultos jóvenes. El enfoque para esta etapa es la

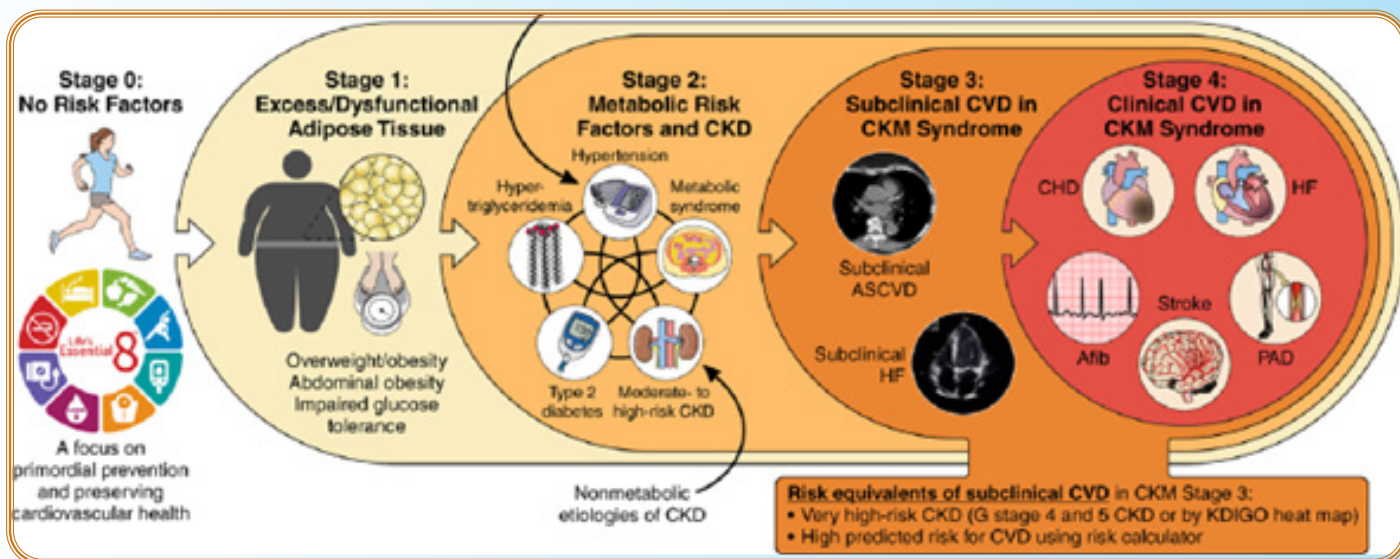
prevención, con el objetivo de evitar el desarrollo de factores de riesgo mediante el logro y mantenimiento de una salud cardiovascular ideal desde las primeras etapas de la vida.

-Etapa 1: adiposidad excesiva o disfuncional

La etapa 1 se define por la presencia de exceso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²), obesidad abdominal (circunferencia de cintura ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres), o tejido adiposo disfuncional (clínicamente manifestado como intolerancia a la glucosa o prediabetes), sin la presencia de otros factores de riesgo metabólicos o ERC. Se aconseja puntos de corte más bajos para las poblaciones asiáticas (IMC ≥ 23 kg/m² y circunferencia de cintura ≥ 80 cm

en mujeres o ≥ 90 cm en hombres) debido a su predisposición a desarrollar anomalías metabólicas con niveles más bajos de adiposidad. La mayoría de los factores del síndrome CRM derivan de un exceso y disfunción del tejido adiposo, especialmente grasa visceral y ectópica. El exceso de tejido adiposo visceral está asociado con el desarrollo de resistencia a la insulina, inflamación sistémica y estrés oxidativo, los cuales contribuyen al desarrollo de factores de riesgo metabólicos y ERC. Una consecuencia del tejido adiposo disfuncional es la intolerancia a la glucosa y la posterior hiperglucemia, que pueden ocurrir incluso en personas con un IMC normal. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional deben ser monitoreadas por intolerancia a la glucosa después del embarazo.

Figura 1: Etapas del síndrome CRM



-Etapa 2: factores de riesgo metabólico y ERC

La etapa 2 se define por la presencia de factores de riesgo metabólicos (hipertrigliceridemia ≥ 135 mg/dL], hipertensión [etapas 1 y 2], síndrome metabólico, diabetes), ERC de riesgo moderado a alto, o ambos. Fisiopatológicamente, la hipertrigliceridemia, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 son casi completamente consecuencia del exceso o disfunción del tejido adiposo. Aunque la mayoría de los casos de hipertensión están relacionados con factores de riesgo metabólicos, también ocurre en ausencia de estas condiciones,

pero los enfoques terapéuticos son similares. La ERC también ocurre con mayor frecuencia como consecuencia de factores de riesgo metabólicos. Incluso cuando la ERC se origina por otras causas, en ausencia de hipertensión y diabetes, el impacto sobre el riesgo de ECV y los enfoques terapéuticos son en gran medida similares. La presencia del síndrome metabólico está asociada con cambios fisiopatológicos, como disfunción endotelial, aumento de la inflamación y cambios protrombóticos, lo que destaca la interrelación entre las condiciones de la etapa 2 del síndrome CRM. En

esta etapa se hace hincapié en la intervención mediante cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico para los factores de riesgo modificables, con el fin de prevenir el desarrollo de ECV y ERC.

-Etapa 3: ECV subclínica en el síndrome CRM

La etapa 3 se define como la presencia de ECV subclínica en individuos con adiposidad excesiva/disfuncional, factores de riesgo metabólicos o ERC. Esto incluye marcadores por imagen de ECV aterosclerótica subclínica (con mayor frecuencia un aumento en la puntuación de calcio coronario en la tomografía computarizada cardíaca, pero también potencialmente reflejado por enfermedad arterial coronaria no obstructiva en la angiografía coronaria o por enfermedad arterial periférica subclínica) o insuficiencia cardi-

aca subclínica, determinada mediante la elevación de biomarcadores cardíacos o mediante anomalías en la estructura o función cardiovascular en las imágenes miocárdicas, en ausencia de síntomas clínicos. La presencia de ECV subclínica se ha asociado con un aumento del riesgo absoluto de ECV futura. La etapa 3 también incluye a individuos con ERC de riesgo muy elevado según las indicaciones KDIGO que veíamos en la tabla 3, lo que indica un riesgo marcadamente elevado de ECV. Una característica de esta etapa es que al proporcionar el médico evidencia objetiva de daño temprano en órganos finales, se puede facilitar la comunicación con el paciente sobre las estrategias terapéuticas preventivas.

-Etapa 4: ECV en el síndrome

CRM con o sin fallo renal

La etapa 4 se define como la presencia de ECV clínica en individuos con adiposidad excesiva/disfuncional, otros factores de riesgo metabólicos o ERC. Existen relaciones bidireccionales entre los factores CRM y todo el espectro de ECV, incluidas la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica, las arritmias (fibrilación auricular) y la insuficiencia cardíaca. En particular, se observa un riesgo desproporcionado de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) en comparación con la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) en casos de obesidad e inactividad física. La etapa 4 se divide en individuos sin insuficiencia renal (4a) y aquellos con insuficiencia renal (4b).

Recomendaciones finales

En las páginas siguientes, el documento de la AHA profundiza en otros aspectos, tales como el proceso de detección del síndrome o los aspectos socioeconómicos de los pacientes. Al respecto, se recomienda un testeo activo para detectar el síndrome en sus etapas más tempranas, no dejando de lado a la población menor de 21 años.

Aunque los trabajadores de la salud estén imposibilitados de cambiar las condicionantes sociales de sus pacientes, de todas formas las deben tener en cuenta para identificar necesidades especiales que estos puedan tener. Los programas de intervención en sectores vulnerables difieren de los que puedan llevarse a cabo en sectores con mayores ingresos, así como la estrategia para tratar a un paciente difiere si es que éste posee un mayor o menor nivel educacional, si tiene hábitos más saludables o si hay presencia de abuso de sustancias.

Las escalas de predicción de riesgo cardiovascular más utilizadas hasta ahora solían subestimar el rol de la ERC dentro de los factores a considerar. Recientemente, en 2024, la AHA ha subsanado este problema mediante el desarrollo de nuevas ecuaciones que incluyan el deterioro de la función renal en el cálculo del riesgo cardiovascular . [12] Sin duda esta actualización, así como el mayor conocimiento del síndrome CRM entre los trabajadores de la salud, contribuirá a que cada vez más los pacientes tengan un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida.

Anexo 1: Definiciones de las etapas del síndrome CRM

Etapas del síndrome CRM	Definición
Etapas 0: sin factores de riesgo	Sujetos con IMC y perímetro de cintura normales, normoglicemia, normotensión, perfil lipídico normal, y sin evidencia de ERC o ECV clínica o subclínica.
Etapas 1: adiposidad excesiva o disfuncional	Individuos con sobrepeso/obesidad, obesidad abdominal, o tejido adiposo disfuncional, en ausencia de otros factores de riesgo metabólico o ERC. IMC ≥ 25 kg/m ² (o ≥ 23 kg/m ² para individuos de ascendencia asiática), Perímetro de la cintura $\geq 88/102$ cm en mujeres/hombres (o $\geq 80/90$ cm si hay ascendencia asiática), o Glicemia en ayunas ≥ 100 -124 mg/dL o HbA1c entre 5,7% y 6,4%*
Etapas 2: factores de riesgo metabólico y ERC	Individuos con factores de riesgo metabólico (hipertrigliceridemia ≥ 135 mg/dL], hipertensión, síndrome metabólico**, diabetes), o ERC
Etapas 3: ECV subclínica en el síndrome CRM	ECV ateroesclerótica subclínica o insuficiencia cardíaca subclínica en individuos con adiposidad excesiva/disfuncional, otros factores de riesgo metabólico, o ERC. ECV ateroesclerótica subclínica al ser diagnosticada por calcificación de la arteria coronaria (ateroesclerosis subclínica diagnosticada por cateterismo coronario o angioTAC también cumple los criterios) Insuficiencia cardíaca subclínica diagnosticada por biomarcadores cardíacos elevados (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, troponina hs T ≥ 14 ng/L para mujeres y ≥ 22 ng/L para hombres, troponina I hs ≥ 10 ng/l para mujeres y ≥ 12 ng/l para hombres) o por parámetros ecocardiográficos, siendo la combinación de ambos indicadores la que señala el riesgo de insuficiencia cardíaca más alto. Equivalentes de riesgo de ECV subclínica: ERC de muy alto riesgo (ERC etapa G4 o G5 o riesgo muy alto según la clasificación KDIGO) Riesgo previsto de ECV a 10 años alto
Etapas 4: ECV clínica en el síndrome CRM	ECV clínica (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad vascular periférica, fibrilación auricular) en individuos con adiposidad excesiva/disfuncional, otros factores de riesgo CRM, o ERC Etapas 4a: sin fallo renal Etapas 4b: con fallo renal

*Las personas con diabetes gestacional deben recibir pruebas intensificadas de detección de intolerancia a la glucosa después del embarazo.

**Se define síndrome metabólico por la presencia de 3 o más de las siguientes criterios: (1) circunferencia de la cintura ≥ 88 cm para mujeres y ≥ 102 cm para hombres (≥ 80 cm para mujeres y ≥ 90 cm para hombres si tienen ascendencia asiática); (2) colesterol HDL < 40 mg/dL para hombres y < 50 mg/dL para mujeres; (3) triglicéridos ≥ 150 mg/dL; (4) presión arterial elevada (presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 80 mm Hg y/o uso de medicamentos antihipertensivos); y (5) glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL.

REFERENCIAS

- 1.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease", *Kidney International*, 105, (abril 2024): Suppl 4S, S117–S314.
- 2.- Burnier, M. y Damianaki, A. "Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease", *Circulation Research*, 2023, N°132 (abril 2023): 1050-1063.
- 3.- Burnier, M. y Damianaki, A. "Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease", 1052.
- 5.- González, I, Casanova, C., Escobar, C., García, A., Pereira, J, Prieto, E. y Tejero, C. "Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos", *Rev Esp Cardiol Supl*, 2008, N°8 (2008):10E-21E.
- 6.- Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Humphrey, J. y Mitchell, G. "Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension", *Circulation Research*, 2021, N°128 (abril 2021): 864–886.
- 7.-González, I, Casanova, C., Escobar, C., García, A., Pereira, J, Prieto, E. y Tejero, C. "Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos", 16E.
- 8.-González, I, Casanova, C., Escobar, C., García, A., Pereira, J, Prieto, E. y Tejero, C. "Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos", 18E.
- 9.- Sharma, S., Bomback, A., Radhakrishnan, J., Herlitz, L., Stokes, M., Markowitz, G. y D'Agati, V. "The Modern Spectrum of Renal Biopsy Findings in Patients with Diabetes", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8, N°10 (octubre 2013): 1718-1724.
- 10.- Quiroga, B., Álvarez, V., y Muñoz, P. "Alteraciones lipídicas en la ERC", *Nefrología al día* (diciembre 2022).
- 11.- Ndumele, C., Rangaswami, J., Chow, S., Neeland, I., Tuttle, K., Khan, S., Coresh, J., Mathew, R., Baker-Smith, C., Carnethon, M., Despres, J., Ho, J., Joseph, J., Kernan, W., Khera, A., Kosiborod, M., Lekavich, C., Lewis, E., Lo, K., Ozkan, B., Palaniappan, L., Patel, S., Pencina, M., Powell-Wiley, T., Sperling, L., Virani, S., Wright, J., Rajgopal, R. y Elkind, M. "Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association", *Circulation*, 2023, N°148 (noviembre 2023): 1606–1635.
- 12.- AHA, "Development and Validation of the American Heart Association 's PREVENT Equations", *Circulation*, 149, Issue 6 (febrero 2024): 430-449.

CONSIDERACIONES DEL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN A TRAVÉS DEL VIAJE ETARIO

Dra. Carla Saavedra Pacheco | Investigadora clínica



La hipertensión arterial a lo largo de la vida, además de ser una enfermedad en sí misma, constituye uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular. La comprensión del comportamiento de la enfermedad en la etapa de la vida en que se encuentre nuestro paciente nos presentan diferentes desafíos tanto para un entendimiento adecuado de la fisiopatología como para un manejo adecuado, setando nuestras metas de control de manera diferente según la edad de debut, la edad actual y comorbilidades de cada uno de los pacientes.

Un diagnóstico oportuno de la hipertensión arterial lleva a un tratamiento adecuado para prevenir o revertir el daño de órgano blanco. Por otro lado, el debut temprano suele elevar la sospecha de causa secundaria, y suele tener un curso más agresivo y de difícil manejo, es así que entre los pacientes con hipertensión resistente, los individuos más jóvenes tienen un fenotipo distinto caracterizado por factores de

riesgo y comorbilidades superpuestos, que incluyen obesidad, niveles altos de aldosterona y una alta ingesta de sodio en la dieta en comparación con los ancianos. [1,2]

Si hablamos de HTA en el periodo neonatal, los avances en neonatología han llevado a un mayor reconocimiento de la hipertensión neonatal (incidencia de 0.8 a 2%), la que puede volverse más frecuente con el aumento de la tasa de supervivencia de los bebés en riesgo de desarrollar hipertensión, como por ejemplo aquellos con prematuridad, displasia broncopulmonar (DBP) o cardiopatía congénita. También puede haber más bebés que experimenten causas iatrogénicas de hipertensión, como aquellos con lesión renal aguda o aquellos que necesitan oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). [3]

Sin embargo, el diagnóstico, el manejo y el tratamiento de la hipertensión neonatal han estado plagados de dificultades dado que la medición de la presión ar-

terial en el período neonatal es un desafío y la información sobre los valores normales de presión arterial en bebés prematuros y de término sigue siendo limitada. De manera similar, dada la baja prevalencia de hipertensión en neonatos y su exclusión de los ensayos clínicos, la información es limitada sobre el tratamiento óptimo y los resultados a largo plazo. [3]

La prevalencia de la hipertensión en pediatría ha ido en aumento, asociado al incremento de sobrepeso y obesidad infantil, entre otros factores. Un diagnóstico adecuado e intervención precoz son determinantes en la prevención de daño de órgano blanco. La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) en pacientes pediátricos con sospecha o factores de riesgo de HTA para confirmar el diagnóstico y dirigir el tratamiento. Las nuevas recomendaciones recientemente publicadas simplifican la interpretación; se elimina la

sobrecarga como determinante para la clasificación, quedando sólo 4 categorías diagnósticas de presión arterial: Normotensión, Hipertensión de Delantal Blanco, Hipertensión Enmascarada e Hipertensión Ambulatoria. Asimismo, cambian los valores de corte en adolescentes ≥ 13 años, usándose los valores de referencia de MAPA para adultos recomendados por la American Heart Association en 2017. Ambos cambios aumentan la sensibilidad de este examen para la detección de repercusión sistémica. [2,4]

Para la población general de personas adultas con presión arterial elevada, los beneficios de intentar alcanzar un objetivo de presión arterial más bajo en lugar de un objetivo estándar ($\leq 140/90$ mm Hg) no superan los daños asociados con esa intervención.

Se necesitan más investigaciones para ver si algunos grupos de pacientes se beneficiarían o se verían perjudicados por objetivos más bajos. [6]

Casos especiales de revisar en los adultos son aquellos pacientes con hipertensión de difícil manejo o hipertensión refractaria, este tema será revisado en extenso en otro capítulo de este libro, pero es importante destacar que, en la práctica clínica diaria, en estos pacientes es fundamental el descarte de patología secundaria a otra enfermedad y suelen ser tratados con una intensificación del tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, es probable que esta estrategia terapéutica fracase si no se estudia al sujeto de manera adecuada. Por ejemplo, en el caso de los pacientes en diálisis, la sobrecarga de volumen no siempre se reconoce o no se trata adecuadamente. En estos sujetos, en lugar de aumentar la cantidad de medicamentos prescritos para reducir la presión arterial, es recomendable reforzar dieta y un dializado restringidos en sodio para facilitar la consecución del peso seco. La consecución del peso seco se facilita con un tiempo adecuado en

diálisis de al menos 4 horas para administrar una dosis adecuada de diálisis. [7] O el caso de los portadores de hipertensión no aterosclerótica renovascular, en los que los IECA/ARAI no tendrán efectividad y pueden empeorar el cuadro.

Frente al diagnóstico de HTA, se debe definir un curso de acción, definir el esquema de tratamiento más adecuado para cada perfil de paciente, con medicamentos seguros y eficaces y la frecuencia de los controles, de manera de poder ajustar la terapia.

El equilibrio de los niveles de Na en el cuerpo requiere que se mantenga un delicado equilibrio entre la ingestión y la excreción de Na. La ingesta de sal (NaCl) es procesada por receptores en la lengua y el sistema digestivo, que transmiten la información al núcleo del tracto solitario a través de una vía neural (cuerda del tímpano/nervios vagos) y a los órganos circunventriculares, incluido el órgano subfornical y el área postrema, a través de una vía humoral (sangre/líquido cefalorraquídeo). Se forman circuitos que estimulan o inhiben la ingesta homeostática de Na en la que participan el núcleo parabrancial, el prelocus coeruleus, los núcleos tuberomediales, la eminencia media, los núcleos paraventricular y supraóptico y otras estructuras con propiedades de recompensa como el núcleo del lecho de la estría terminal, la amígdala central y el área tegmental ventral. Por último, el riñón utiliza señales neuronales (p. ej., nervios simpáticos renales) y factores vasculares (p. ej., presión de perfusión renal) y hormonales (p. ej., sistema renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos cardíacos, hormona antidiurética y oxitocina) para promover la excreción o retención de Na y, de ese modo, mantener el volumen de líquido extracelular. Todos estos procesos de ingesta y excreción están modulados por mensajeros químicos, muchos de los cuales (p. ej.,



aldosterona, angiotensina II y oxitocina) tienen efectos que se coordinan a nivel periférico y central para garantizar la homeostasis del Na. La concentración de Na^+ ($[\text{Na}^+]$) en los líquidos corporales (sangre, el líquido linfático y el líquido cefalorraquídeo) se mantiene en 135-145 mM y se conserva en gran medida entre los animales terrestres. La osmorregulación homeostática por Na^+ es vital para la vida porque la hipertonicidad o hipotonicidad grave provoca daño orgánico irreversible y trauma neurológico letal. Para lograr la "homeostasis de los líquidos corporales" u "homeostasis del Na", el cerebro monitorea continuamente el $[\text{Na}^+]$ en los líquidos corporales y controla la ingesta de agua/sal y la excreción de agua/sal por los riñones. Estas funciones fisiológicas se regulan principalmente en función de la información sobre el $[\text{Na}^+]$ y las hormonas circulantes relevantes, como la angiotensina II, la aldosterona y la vasopresina. [9,10]

Durante la deshidratación prolongada, el cerebro detecta variaciones en los fluidos corporales y produce sensaciones de sed y aversión a los sabores salados. En el centro de estos procesos existe Nax, el sensor de Na del cerebro. Los núcleos neuronales especializados, a saber, el órgano subfornical (SFO) y el órgano vasculosum de la lámina terminal (OVLT), que carecen de la barrera hematoencefálica, desempeñan papeles fundamentales. Dentro de la glía que envuelve las neuronas en estas regiones, Nax colabora con Na^+/K^+ -ATPasa y enzimas glucolíticas para impulsar la glucólisis en respuesta a niveles elevados de Na. El lactato liberado de estas células gliales activa las neuronas inhibitoras cercanas. El SFO alberga distintos tipos de neuronas sensibles a la angiotensina II que codifican la sed y el apetito por la sal, respectivamente. Durante la deshidratación, las neuronas inhibitoras activadas por Nax suprimen la actividad de las neuronas del apetito por la sal, mientras que la deficiencia de sal reduce la actividad de las neuronas de la sed a través de la colecistoquinina. La deshidratación prolongada aumenta la sensibilidad de Nax a través del aumento de la expresión de endotelina en el SFO. Hasta ahora, se ha informado que los pacientes con hipernatremia esencial pierden sed y liberan hormona antidiurética debido a autoanticuerpos que atacan a Nax. La inflamación en el SFO es la base de los síntomas. Además, la activación de Nax en el OVLT, impulsada por la retención de Na, estimula el sistema nervioso simpático a través de canales iónicos que detectan el ácido, lo que contribuye a una elevación de la presión arterial. [11]

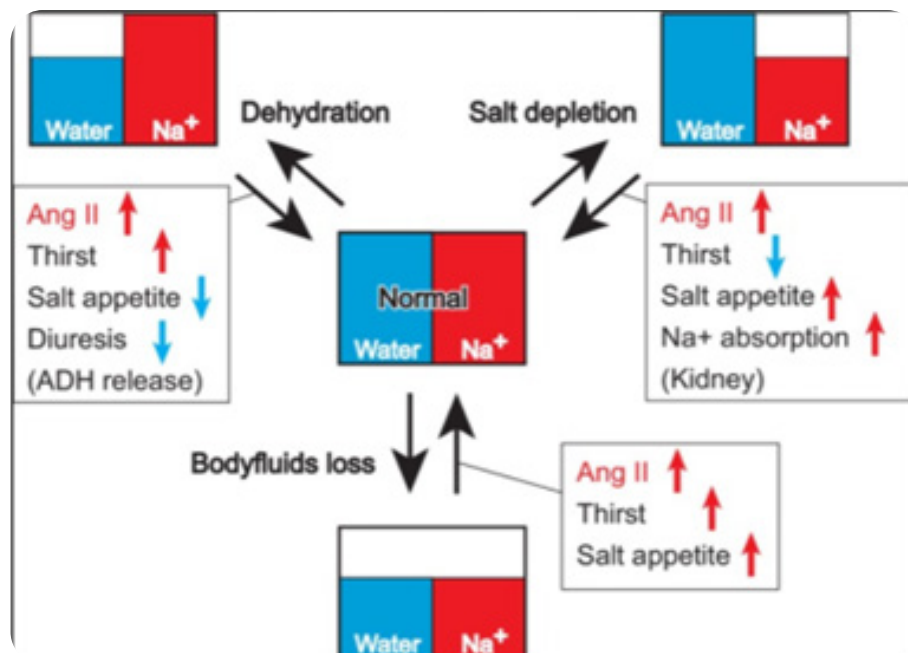


Figura 1: Balance de Na/agua en los líquidos corporales y respuestas fisiológicas. Los niveles de angiotensina II en sangre aumentan en cualquiera de las tres condiciones. Las respuestas fisiológicas en cada cuadro contribuyen a la recuperación homeostática de cada condición. [11]

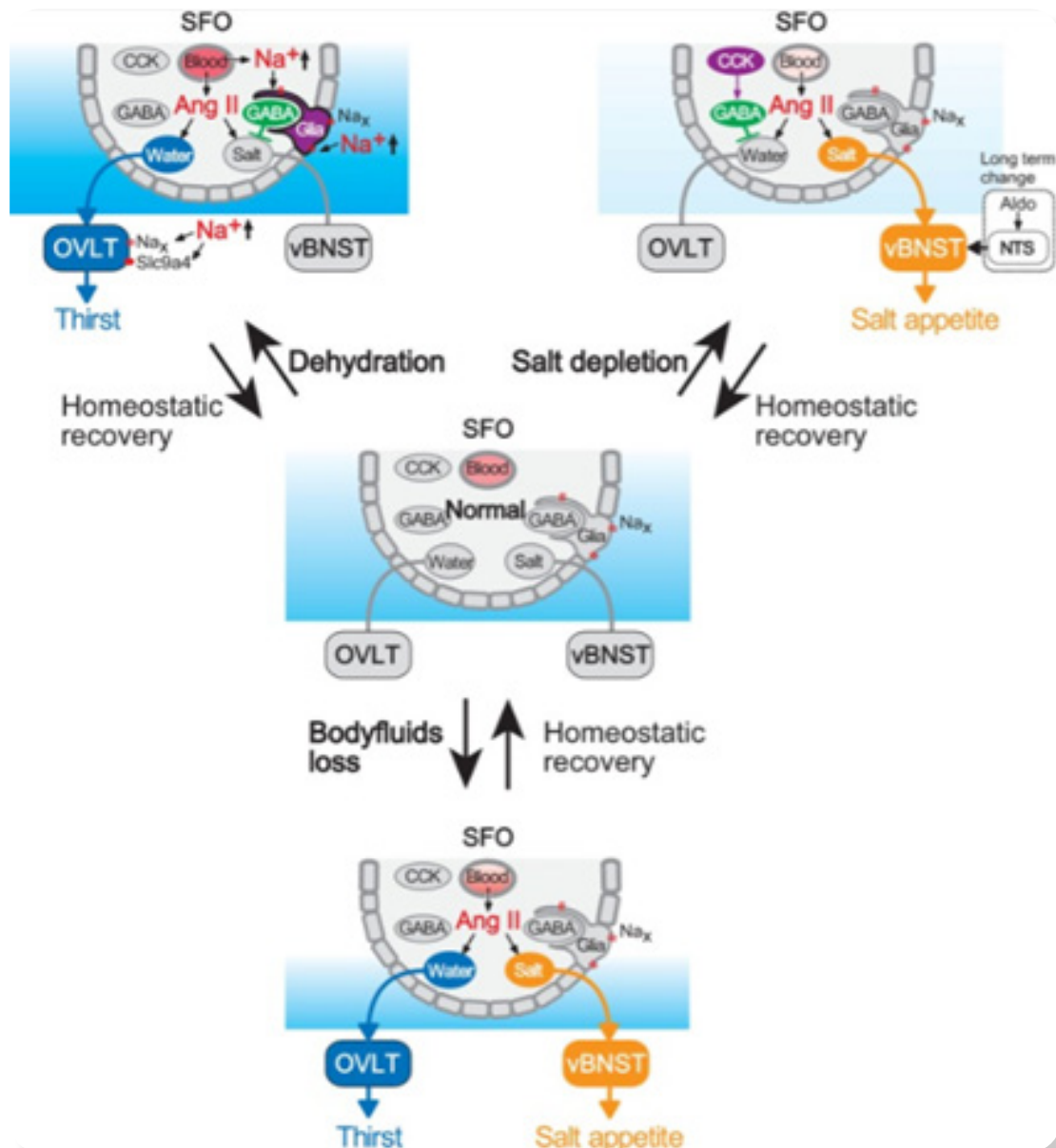


Figura 2: Regulación de la sed y el apetito por la sal desde el órgano subfornical (SFO). El SFO contiene cuerpos celulares neuronales y capilares fenestrados que permiten la entrada de angiotensina II (Ang II). En condiciones de deshidratación (arriba, izquierda), la Ang II estimula tanto las neuronas SFO ($\rightarrow$ núcleo del lecho ventral de la estría terminal, vBNST) (para el apetito por la sal) como las neuronas SFO ($\rightarrow$ organum vasculosum de la lámina terminal, OVLT) (para la sed). Sin embargo, los canales de Na_x en la glía responden al aumento de $[\text{Na}^+]_o$, activando la señalización de lactato, lo que lleva a la activación de neuronas GABAérgicas y la supresión de neuronas SFO ($\rightarrow$ vBNST). En condiciones de agotamiento de Na (arriba, derecha), aunque la angiotensina II estimula ambos tipos, las neuronas de colecistoquinina (CCK) en el SFO se activan y suprimen las actividades de las neuronas SFO ($\rightarrow$ OVLT) a través de la activación GABAérgica, inhibiendo la ingesta de agua. La angiotensina II activa con éxito solo las neuronas SFO ($\rightarrow$ vBNST), lo que aumenta el apetito por la sal. El agotamiento de sal desencadena la liberación de aldosterona, que afecta los perfiles de expresión génica en el núcleo de las neuronas del tracto solitario (NTS). En consecuencia, se produce un aumento de la actividad neuronal y se induce el apetito por la sal. En condiciones de agotamiento de agua y Na (abajo), la angiotensina II activa ambos tipos de neuronas en ausencia de señales de Na_x o CCK. Modificado de Matsuda et al. (2017). [11]

Se cree ampliamente que la hipertensión dependiente de la sal es inducida y mantenida por la expansión del volumen del líquido intravascular resultante de la retención excesiva de sodio. Pero la sobrecarga de volumen por sí sola no eleva la presión arterial. El sodio altera el equilibrio entre los receptores adrenérgicos $\alpha(2A)$ simpaticoinhibitorios y los receptores adrenérgicos $\alpha(2B)$ simpaticoexcitadores, lo que lleva a un estado hipertensivo hiperadrenérgico no relacionado con la sobrecarga de volumen [8]

En cuanto a los adultos muy mayores, la presión arterial aumenta progresivamente con la edad y la hipertensión representa uno de los factores de riesgo más prevalentes y potencialmente modificables en los adultos mayores. Debido a la alta prevalencia de múltiples comorbilidades y fragilidad, el manejo de la hiper-

tensión en los ancianos es aún más difícil que en pacientes más jóvenes. En la actualidad, se ha establecido sólidamente a partir de ensayos clínicos aleatorizados el beneficio del tratamiento de la hipertensión en pacientes hipertensos mayores, incluidos aquellos mayores de 80 años. Aunque el beneficio pronóstico del tratamiento activo es indiscutible, todavía se debate cuál es el objetivo ideal de presión arterial en la población geriátrica. Una revisión crítica de ensayos que analizan los beneficios de diferentes objetivos de presión arterial en pacientes ancianos respalda la idea de que el objetivo de una presión arterial más intensiva puede proporcionar beneficios que superan considerablemente los riesgos de efectos no deseados (incluida la hipotensión, las caídas, la lesión renal aguda y los trastornos

electrolíticos). Además, estos beneficios pronósticos persisten incluso en pacientes mayores que son frágiles. Sin embargo, el control óptimo de la presión arterial debe lograr los máximos beneficios preventivos sin causar daños ni complicaciones. En conclusión, la edad en sí no es una barrera para el tratamiento y no debe impedir un tratamiento más intensivo de la hipertensión.

El tratamiento a nivel individual debe ser personalizado para lograr un control más estricto de la presión arterial (para prevenir eventos cardiovasculares graves) y evitar el sobretratamiento del sujeto, en especial, los adultos mayores frágiles. [5]



REFERENCIAS

- 1.- Distinctive Risk Factors and Phenotype of Younger Patients With Resistant Hypertension: Age Is Relevant <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08632>
- 2.- Hipertensión Arterial en Pediatría. Rol de la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v94i5.4886>
- 3.- Neonatal Hypertension <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.003>
- 4.- Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000215>
- 5.- Target pressorio nel paziente iperteso anziano [Blood pressure goal for hypertension in the elderly]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023 Apr;24(4):305-309. Italian. <https://doi.org/10.1714/4004.39821>
- 6.- Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 17;12(12):CD004349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004349.pub3>
- 7.- Resistant Hypertension in Dialysis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *J Am Soc Nephrol*. 2024 Apr 1;35(4):505-514. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000315>
- 8.- 'Volume-expanded' hypertension: the effect of fluid overload and the role of the sympathetic nervous system in salt-dependent hypertension. *J Hypertens*. 2012 Apr;30(4):655-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834f6de1>
- 9.- Central regulation of body fluid homeostasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2022;98(7):283-324. <https://doi.org/10.2183/pjab.98.016>
- 10.- Homeostasis, a Balance Necessary for Life. *Nutrients*. 2023 Jan 12;15(2):395 <https://doi.org/10.3390/nu15020395>
- 11.- Brain sodium sensing for regulation of thirst, salt appetite, and blood pressure. *Physiol Rep*. 2024 Mar;12(5):e15970. <https://doi.org/10.14814/phy2.15970>

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MUJER

Dra. Paola Teresa Koslowski | Medicina Interna, Cardióloga
Dr. Ruben Gabriel Micali | Medicina Interna, Cardiólogo

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular y afecta en forma desproporcionada a las mujeres en ciertas etapas de la vida, como ser el embarazo y la menopausia. Estos periodos específicos requieren un enfoque diferenciado en el diagnóstico y manejo, debido a los cambios fisiológicos y hormonales que alteran los patrones de presión arterial (PA) y los riesgos asociados.

La prevalencia de HTA en mujeres en edad reproductiva es relativamente baja, pero aumenta de manera significativa durante el embarazo, afectando a aproximadamente entre el 5% y 10% de las gestantes¹. Tras la menopausia, la HTA aumenta su prevalencia debido a la pérdida de los efectos cardioprotectores de los estrógenos, con un incremento en la rigidez arterial y en el riesgo de complicaciones cardiovasculares. [1]

Hipertensión Arterial en el Embarazo

La hipertensión arterial durante el embarazo es una condición que afecta entre el 5 y 10% de las embarazadas a nivel mundial y a un 30 % de las embarazadas con factores de riesgo para preeclampsia, constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal [2 - 4]

Se mencionan como factores de riesgo moderados para el desarrollo de preeclampsia los que siguen: primípara, edad ≥ 40 años, intervalo entre embarazos mayor a 10 años, embarazo múltiple, índice de masa corporal ≥ 35 en la primer consulta, historia famil-

iar de preeclampsia y bajo nivel socioeconómico. Y factores de riesgo altos para preeclampsia: HTA crónica, HTA en embarazos previos, enfermedad renal, patología autoinmune como ser Lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolipídico, diabetes y preeclampsia previa. Como se menciona arriba, el aumento de la prevalencia de obesidad y edad avanzada en las mujeres que se embarazan ha hecho aumentar la incidencia de HTA en el embarazo. [1]

Diagnóstico

Para el diagnóstico de HTA en el embarazo, se recomienda la medición de la PA en cada visita prenatal. Los criterios diagnósticos de HTA en el embarazo incluyen la determinación de dos registros de PA separados de 15 minutos $\geq 140/90$ mmHg . [2 - 5]

Se define como HTA severa se define con valores de PA $\geq 160/110$ mmHg que persisten por al menos 15 minutos.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es especialmente útil para detectar hipertensión del guardapolvo blanco (HTA-GB) o enmascarada, situaciones comunes en mujeres embarazadas debido al estrés relacionado con la consulta médica, presente en hasta un 25% de los casos. [4]

En una revisión sistemática y

metaanálisis sobre los resultados maternos y perinatales en las pacientes embarazadas con HTA-GB. Se evidenció un aumento significativo en el riesgo de preeclampsia, recién nacido de bajo peso al nacer y parto pretérmino en aquellas pacientes con HTA-GB. Por lo que se concluye que la presencia de HTA-GB se asocia con un peor resultado materno y perinatal en comparación con las pacientes normotensas, pero mejores que en



aquellas con HTA crónica o hipertensión gestacional durante el embarazo. Por ello se aconseja realizar el diagnóstico de HTA-GB en toda paciente embarazada con registros elevados de PA principalmente en las primeras 20 semanas de gestación. Una vez confirmado este diagnóstico, se

deberá realizar un seguimiento muy cercano de estas pacientes a fin de evitar dichas complicaciones. [6]
EL MAPA es una técnica de bajo costo, facilita la detección de variaciones diurnas de la PA y mejora la adherencia al tratamiento. [1]

Clasificación de los cuadros de HTA en el embarazo. [2, 7 – 9]

- HTA Gestacional: instalación ≥ 20 semanas de gestación y resuelve luego de las 12 semanas posparto. No se acompaña de proteinuria.

- HTA Crónica (o preexistente): se presenta en pacientes con diagnóstico previo al embarazo de HTA, o cuando la HTA se instala durante las primeras 20 semanas de gestación, o cuando persiste luego de las 12 semanas posparto. En general no presentan proteinuria, excepto en diabetes mellitus o con insuficiencia renal crónica asociadas.

- Preeclampsia (PE): se manifiesta con la aparición de HTA asociada a proteinuria (>300 mg/24 hs) o evidencia de daño de órgano blanco (DOB). A su vez, se divide en temprana, si se presenta entre las semanas 20 y 34 de gestación, y en tardía cuando ocurre más allá de la semana 34 de embarazo. La primera se relaciona con peor pronóstico y resuelve con el parto. El síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) es la forma más grave de enfermedad hipertensiva en el embarazo y requiere tratamiento urgente.

- Preeclampsia sobreimpuesta a HTA crónica: se define como aquellas pacientes con HTA crónica que desarrollan ≥ 1 manifestación sugestiva de DOB con proteinuria.

- Eclampsia: aparición de convulsiones o estado de coma, generalmente luego de la semana 20 de gestación, sin una causa neurológica primaria aparente.

¿Cómo evaluar a las pacientes con hipertensión arterial en el embarazo?

1- Un examen de Laboratorio que debe contar con los siguientes parámetros:

- Hemograma completo - Hepatograma y coagulograma

- Creatinina, urea, electrolitos y ácido úrico

- Análisis de orina y proteinuria de 24 horas

- Ecografía renal: en caso de que la creatinina o el examen de orina estén alterados

2- Eco- Doppler fetal:

En pacientes con PE confirmada se recomienda la evaluación del crecimiento fetal, volumen de líquido amniótico y ecografía Doppler de la arteria umbilical desde la semana 24 de gestación hasta el nacimiento. Todo esto en trabajo conjunto con el servicio de obstetricia.

La periodicidad de la repetición de cada determinación va a depender de la disponibilidad del método y de la situación clínica de la paciente. [3,9]

Manejo y tratamiento no farmacológico

El manejo de la HTA en el embarazo incluye modificaciones en el estilo de vida, como una dieta equilibrada rica en frutas, verduras, y baja en sodio. La ac-



tividad física de intensidad moderada también es recomendada para reducir el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia, siempre y cuando no exista una contraindicación obstétrica. [1]
¿Qué conducta debemos tomar en aquellas mujeres que durante el embarazo desarrollan HTA?

Tratamiento farmacológico preventivo de la preeclampsia

Ácido acetil salicílico (AAS): Se recomienda el empleo de 100 mg/día de AAS, en toma nocturna entre las semanas 12-20 de gestación hasta la semana 36-37, pues se ha demostrado la disminución en la incidencia de PE en pacientes con uno o más factores riesgo alto o moderado. [3, 7, 10, 11]

Calcio: En las mujeres con riesgo aumentado de PE y dietas bajas en calcio (≤ 600 mg/día) deberían recibir una suplementación con 1,5 a 2 gr por día de calcio, ya que se ha demostrado en algunos estudios que disminuye el riesgo de PE. [7,12]

Manejo clínico de la preeclampsia

Se recomienda hospitalización u observación hasta la normalización de síntomas y parámetros en todas las embarazadas que presentan criterios de DOB.

Tratamiento farmacológico de la HTA del embarazo

El objetivo del tratamiento es el de reducir el riesgo de que las pacientes evolucionen a HTA grave, accidente cerebrovascular (ACV) o daño renal, así como también para prolongar el tiempo de gestación y de esa manera favorecer la maduración fetal. [10 - 13]

El inicio del tratamiento farmacológico se recomienda en pacientes con cifras de PA $\geq 150/100$ mmHg, con un objetivo de PA $\leq 140/90$ mmHg y evitando el descenso de la PAS por debajo de 110/70 mmHg. [14,15]

Fármacos de primera línea para el control de la HTA en el embarazo incluyen el labetalol, la metildopa y el nifedipino, los cuales han demostrado ser seguros para el feto. [1]

Estos medicamentos han sido ampliamente estudiados y se utilizan debido a su eficacia en el control de la PA sin efectos adversos significativos sobre el desarrollo fetal. En cambio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) están contraindicados debido a su asociación con malformaciones congénitas y daño renal fetal. [1]

Se recomienda la discontinuación de los diuréticos tiazídicos indicados para la HTA crónica previa.

Tratamiento farmacológico de la HTA severa en el embarazo y postparto inmediato

Un enfoque multimodal que incluya tanto medidas no farmacológicas como farmacológicas se

recomienda en mujeres con HTA severa (PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg), dado el alto riesgo de complicaciones como el parto prematuro y el desprendimiento de placenta¹. Además, la monitorización frecuente de la PA es esencial para evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar las dosis de los medicamentos según sea necesario.

Es importante el inicio del tratamiento farmacológico en las embarazadas y posparto en forma inmediata (dentro de 30 a 60 minutos), en cuanto se confirma la HTA severa ($\geq 160/110$ mmHg que persiste por 15 minutos) para reducir el riesgo de ACV materno. El objetivo es lograr una PAS de 140-150 y PAD de 90-100 mmHg. Los fármacos de elección que se deben utilizar en estos casos son: labetalol e hidralazina EV (endovenosa) (considerar la administración de 500 ml de solución salina antes o en el mismo momento de la administración en el embarazo para disminuir el riesgo de hipotensión), y nifedipino de acción corta VO (vía oral) (evitar cápsulas y forma de toma sublingual) [4,16]

Tratamiento farmacológico de la HTA en la lactancia

De la misma manera que en la mujer en edad fértil, durante el embarazo y la lactancia se recomienda una dieta saludable y actividad física para la prevención y el tratamiento de la HTA.

La mayoría de las drogas tiene excreción por leche materna, sin embargo, existen drogas de primera elección: como el Nifedipino, y, de segunda elección: el Labetalol, α -metildopa, de tercera elección: Atenolol y con una contraindicación relativa el enalapril.

Algunos pequeños estudios recientes han reportado buena tolerancia en las pacientes tratadas y con muy baja presencia en leche materna de otros bloqueantes cálcicos descriptos en condiciones similares como el diltiazem y el verapamilo. [7,13,16]

Se debe tener un especial cuidado con los diuréticos ya que pueden disminuir la producción de leche materna, sin embargo pueden utilizarse durante la lactancia; como la furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona. La hidralazina también puede ser utilizada en esta etapa [17,18]

Con respecto al enalapril y al captopril, la contraindicación es relativa, ya que han demostrado bajo pasaje a la leche materna, por lo cual son de elección para las pacientes diabéticas y/o con proteinuria. [9,16]

Se sugiere amamantar antes de la toma de la medicación antihipertensiva indicada, ya que es el momento en la que el fármaco tiene menor concentración sanguínea. [9,16]

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico para mujeres con HTA gestacional o preeclampsia es generalmente favorable con un

manejo adecuado, aunque estas mujeres presentan un riesgo elevado de desarrollar HTA crónica y otras enfermedades cardiovasculares en el futuro. [1] Y de hecho deberán ser seguidas en el futuro para la pesquisa adecuada y a tiempo del desarrollo de HTA crónica.

En el posparto se debe controlar la presión arterial a las 48-72 hs, a 1-2 semanas y a las 6 semanas. Se recomienda un seguimiento estrecho posparto y evaluaciones periódicas de la PA para detectar y tratar precozmente cualquier cambio en la PA y reducir el riesgo cardiovascular a largo plazo.

Hipertensión Arterial en la Menopausia

La menopausia marca un punto de inflexión en el riesgo cardiovascular de las mujeres, con un aumento significativo en la prevalencia de HTA. [1]

La disminución de los niveles de estrógenos participa en varios mecanismos que regulan la PA y que tienen efectos protectores sobre el sistema cardiovascular.

Estos mecanismos son la disminución en la disponibilidad de óxido nítrico endotelial, el incremento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), de las endotelinas, y de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático.

Esto produce un aumento del riesgo cardiovascular debido al aumento de la rigidez arterial y a un incremento en la resistencia vascular sistémica. [1] En algunos estudios se ha reportado que hasta el 75% de las mujeres posmenopáusicas pueden desarrollar HTA, con una mayor prevalencia en las mujeres de mayor edad, con un menor control de esta. [19] Por lo cual es muy importante la detección y el tratamiento precoz en esta población. [1]

La resistencia a la terapia antihipertensiva aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, pero la incidencia es mayor en las mujeres luego de los 49 años de edad, y existe una fuerte asociación con otros FRC (factores de riesgo

coronario) como ser la diabetes mellitus, enfermedad vascular, aumento del índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura (PC). [20]

Diagnóstico

Para el diagnóstico en esta población, es importante considerar tanto la PA en la consulta como el monitoreo ambulatorio (MAPA) especialmente en mujeres con factores de riesgo asociados (Guía ESC HTA 2024).

En un estudio realizado por Schillaci y cols. que comparó mujeres pre- y posmenopáusicas hipertensas sin tratamiento, y normotensas; hallaron una mayor remodelación con disfunción ventricular subclínica especialmente en mujeres menopáusicas en comparación con las normotensas. Estos cambios fueron atribuidos a la menopausia. [21]

El desarrollo de un mayor grado de rigidez miocárdica observado en mujeres hipertensas mayores puede explicar el mayor riesgo ACV e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada



observado en ellas. En pacientes con fibrilación auricular el riesgo de ACV es significativamente mayor en mujeres que en hombres, sugiriendo que el motivo sean las diferencias en la remodelación anatómica en los dos sexos, que expondrían a las mujeres a un mayor riesgo de ACV. [22,23]

Manejo y tratamiento no farmacológico

La actividad física regular, una dieta rica en potasio y baja en sodio, y la pérdida de peso son medidas recomendadas que han demostrado reducir la presión arterial y mejorar la salud cardiovascular en las mujeres menopáusicas. [1]

Las intervenciones en el estilo de vida son clave para el manejo de la HTA en la menopausia. La dieta DASH, rica en potasio, calcio y magnesio, ha demostrado reducir significativamente la PA en mujeres posmenopáusicas. Asimismo, la actividad física regular, que incluye tanto ejercicios aeróbicos como de resistencia, ayuda a mejorar la elasticidad arterial y reducir el riesgo de HTA y enfermedades cardiovasculares¹. [1]

Tratamiento farmacológico

Es importante tener en cuenta que la HTA en mujeres posmenopáusicas frecuentemente coexiste con otras comorbilidades, como ser diabetes mellitus tipo 2, obesidad y dislipidemia. El manejo integral de estas condiciones es esencial para reducir el riesgo cardiovascular global. La reducción de la PA debe ser gradual y monitorizada para minimizar los efectos adversos, especialmente en mujeres mayores con arteriosclerosis avanzada. [1]

Si bien hay datos controvertidos sobre adherencia al tratamiento, en la mayoría de los estudios se muestra una mayor tasa de discontinuación de la medicación en las mujeres comparadas con los hombres, [24,25] lo cual resalta la importancia en hacer foco en esta población especial de mujeres.

Debido a la excesiva actividad del SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) en la menopausia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (BRA) son comúnmente utilizados en mujeres posmenopáusicas ejerciendo un efecto beneficioso sobre la rigidez arterial y la protección contra la hipertrofia ventricular izquierda. [1] Los bloqueadores de los canales de calcio también son efectivos en este grupo, especialmente en combinación con diuréticos tiazídicos para lograr un mejor control de la PA y reducción de eventos cardiovasculares. [1]

La utilización de los beta-bloqueantes ha cambiado recientemente ya que están indicados especialmente en aquellas pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y en caso de taquiarritmias, en lugar de la HTA como patología aislada.

Si bien no existe en las guías recomendaciones sobre el tratamiento antihipertensivo en mujeres con respecto a los hombres, se ha observado que algunos fármacos antihipertensivos tienen más efectos adversos en las mujeres que en los hombres. Por ejemplo, las mujeres presentan mayor frecuencia de tos seca que los hombres con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, así como también hipopotasemia e hiponatremia inducida por diuréticos y una mayor incidencia de edema con bloqueantes de los canales de calcio se observa en mujeres que en hombres. [26, 27]

La HTA en mujeres, particularmente durante el embarazo y la menopausia, requiere un enfoque específico para reducir los riesgos de enfermedad cardiovascular a largo plazo.

Las mujeres deben recibir un seguimiento regular y personalizado, con un plan de manejo adaptado a su fase de vida y condiciones específicas. [1]

REFERENCIAS

- 1-2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. Reinhold Kreutz et al., *European Journal of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.05.033>
- 2- Consenso de Hipertension arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl 2):1-53. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Disponible. <https://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2018/08/consenso-argentinode-hipertension-arterial-2018.pdf>.
- 3- Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 2017;40:213-20
- 4- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104
- 5- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstetric Gynecol* 2013; 122(5):1122-31.
- 6- Johnson S, Liu B, Kalafat E, Thilaganathan B, Khalil A. Maternal and Perinatal Outcomes of White Coat Hypertension During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2020;76(1):157-66.
- 7- Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension* 2017;70(1):19-26.
- 8- ElFarra J, Bean C, Martin JN Jr. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/ Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43(4):623-37.
- 9- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al; on behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018;72:24-4.
- 10- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
- 11- LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161(11):819-26.
- 12- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD002252.
- 13- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Loi V, et al. Hypertension in CKD pregnancy: a question of cause and effect (cause or effect? this is the question). *Curr Hypertens Rep* 2016;18:35.
- 14- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy K, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372:407-17.
- 15- Cooper W, Hernández-Díaz S, Arbogast P, Dudley J, Dyer S, Gideon P. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51
- 16- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders during Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
- 17- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- 18- Anderson PO. Treating hypertension during breastfeeding. *Breastfeeding Medicine* 2018;13(2):95-6.
- 19- Zilberman JM, Cerezo GH, Del Sueldo M, Fernández-Pérez C, Martell-Claros N, Vicario A. Association Between Hypertension, Menopause, and Cognition in Women. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(12):970-6.
- 20- De Beus E, van der Sande NG, Bots ML, Spiering W, Voskuil M, Visseren FLJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of apparent therapy-resistant hypertension in patients with cardiovascular disease: a cross-sectional cohort study in secondary care. *BMJ Open* 2017; 7:e016692
- 21- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998;32(4):764-9
- 22- Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012; 307:1952-8
- 23- Aurigemma GP, Gottdiener JS, Arnold AM, Chinali M, Hill JC, Kitzman D. Left atrial volume and geometry in healthy aging. The Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:282-9
- 24- Mancía G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014;32:1708-16.
- 25- Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:19-29.
- 26- Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension* 2017;70(1):19-26.
- 27- August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1862-6.

ARRITMIAS E HTA

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck | Medicina Interna, Cardiología, Intensivista

Los pacientes con hipertensión arterial manifiestan frecuentemente diversas alteraciones del ritmo cardíaco, que van desde bradiarritmias hasta latidos prematuros supraventriculares, fibrilación auricular u otras taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Estas arritmias cardíacas pueden causar síntomas o ser completamente asintomáticas, dependiendo de la función cardíaca subyacente. La enfermedad eléctrica degenerativa y la hipertrofia ventricular izquierda constituyen los principales mecanismos fisiopatológicos.

La hipertensión arterial constituye un importante factor de riesgo de eventos cardiovasculares adversos en todo el mundo, ya que conduce a la aterosclerosis, la enfermedad de las arterias coronarias (EAC), la enfermedad renal crónica, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular. [1]

Además, muchos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación de la hipertensión con una amplia gama de arritmias cardíacas, que pueden afectar significativamente el pronóstico a través de importantes implicaciones sobre

la morbimortalidad de la enfermedad hipertensiva. [2] La cardiopatía hipertensiva se caracteriza por cambios estructurales e hipertrofia ventricular izquierda (HVI), [3] determinando a posteriori alteraciones electrofisiológicas en el tejido miocárdico ventricular y auricular, que pueden conducir a la manifestación de diversas bradiarritmias, latidos prematuros supraventriculares y taquiarritmias auriculares, en particular fibrilación auricular (FA), arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC). Sumándose además el aumento de la activación del sistema simpático gestor aditivo en la patogénesis de diversas arritmias cardíacas, los datos disponibles sugieren que las terapias antihipertensivas, como la denervación simpática renal, podrían reducir la carga de las arritmias auriculares y ventriculares, mediante la modulación de la actividad simpática, aunque esto requiere más investigación. [4] Por último, varios agentes antihipertensivos prescritos para el tratamiento de los pacientes hipertensos pueden contribuir a la manifestación de arritmias, principalmente a través de perturbaciones electrolíticas.

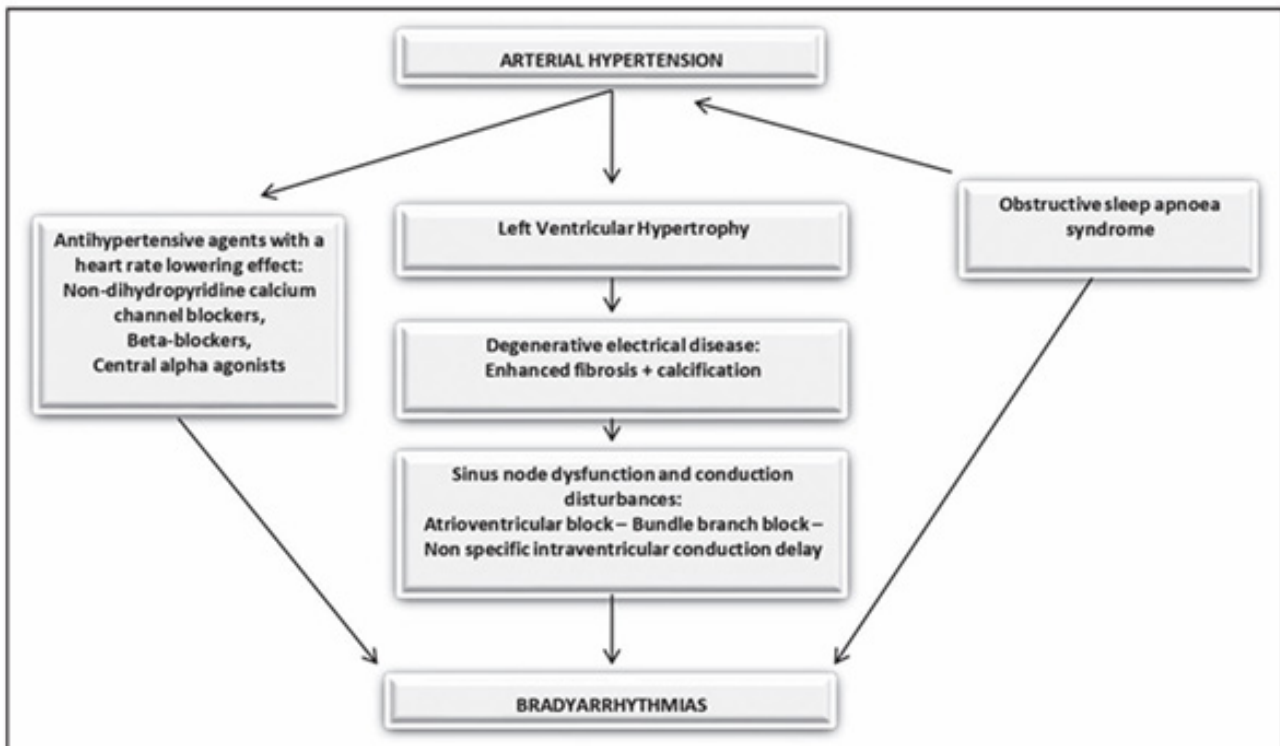


Figura 1

BRADIARRITMIAS

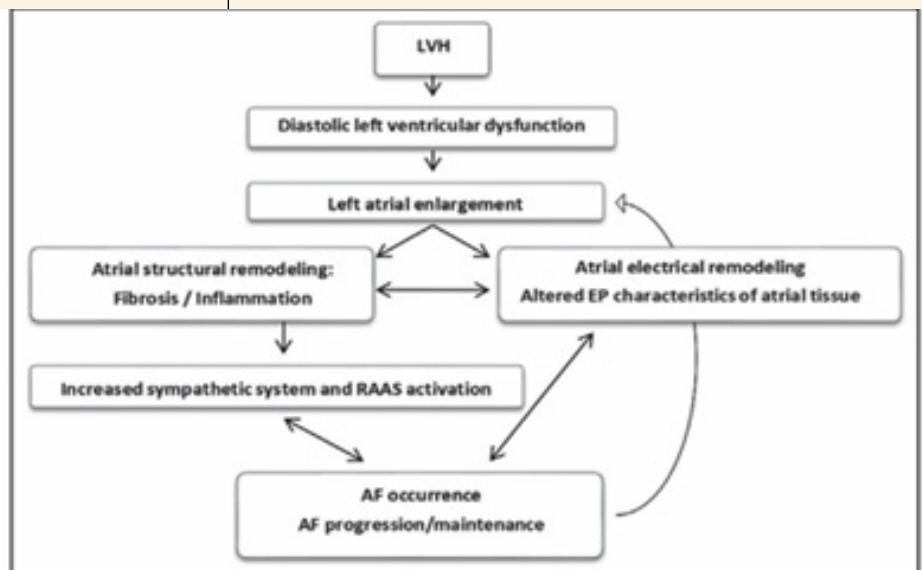
Los pacientes con hipertensión pueden manifestar diversas bradiarritmias, que pueden tener un impacto significativo en el estado clínico del paciente.[2] Aunque no se conoce la prevalencia exacta, las bradiarritmias en el contexto de la hipertensión arterial pueden ocurrir con frecuencia y pueden tener una etiología diferente, incluyendo arritmias relacionadas con medicamentos, enfermedad eléctrica degenerativa o el síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) (Figura 1). Probablemente no sea difícil identificar las bradiarritmias en los hipertensivos, ya que suelen ser muy sintomáticos. Los síntomas comunes pueden incluir fatiga, empeoramiento de la dificultad para respirar y presíncope o síncope, dependiendo de la función cardíaca subyacente, mientras que también se puede observar un aumento y/o descenso asintomático en los valores de presión sanguínea (PA) en pacientes con PA previamente bien controlada. En el tratamiento de estos pacientes, se deben hacer todos los esfuerzos, en primer lugar, para obtener el diagnóstico mediante la documentación del trastorno del ritmo y, en segundo lugar, para identificar y modificar las causas potencialmente reversibles, como el tratamiento farmacológico y el síndrome de SAHOS. El tratamiento antihipertensivo suele ser individualizado en función de los antecedentes clínicos del paciente, por lo que se combinan diversos agentes antihipertensivos para conseguir una PA adecuada control. [1]

Existen agentes antihipertensivos, como los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina, los betabloqueantes y algunos agonistas centrales alfa, que pueden tener un efecto significativo en la disminución de la frecuencia cardíaca. Esta es la razón por la que su combinación debe usarse con extrema precaución, debido al

riesgo de bradicardia sinusal o bloqueo auriculoventricular (AV). Además, los pacientes con enfermedad renal en tratamiento antihipertensivo que incluye betabloqueantes pueden manifestar bradiarritmias dependientes de la dosis, por lo que deben evitarse los agentes con aclaramiento predominantemente renal, como el atenolol o el Bisoprolol. La estrecha relación de la HVI con la enfermedad eléctrica degenerativa se ha demostrado en varios estudios. Así, los pacientes con cardiopatía hipertensiva y HVI parecen manifestar con mayor frecuencia alteraciones de la conducción, como bloqueo de rama, bloqueo AV de varios grados y, especialmente, bloqueo infrahisiano. [5] La disfunción del nódulo sinusal también puede ocurrir en estos pacientes, como resultado de fibrosis acelerada y calcificación, que frecuentemente acompañan a los pacientes con HVI. Por otra parte, en los pacientes con fibrilación auricular (FA) permanente, los retrasos en la conducción pueden ser más frecuentes en los pacientes hipertensos que en los normotensos.[6] Además de las alteraciones del nódulo sinusal y de la conducción AV, los retrasos en la conducción intraventricular también son manifestaciones importantes de enfermedad eléctrica degenerativa en estos pacientes. Es necesario mencionar que la presencia de aumento de la duración del complejo QRS, y especialmente de bloqueo de rama izquierda, en pacientes hipertensos se ha relacionado con peor pronóstico, insuficiencia cardíaca (IC) y aumento de la mortalidad cardiovascular. [7-9]

La manifestación de la bradiarritmia en pacientes con cardiopatía hipertensiva está influenciada por la presencia del síndrome de AHOS. De hecho, la asociación de los trastornos del sueño con bradiarritmias en los hipertensos es muy fuerte, en el sentido de que muchas de las bradiarritmias responden bien, e incluso se revierten, después del tratamiento primario del síndrome AHOS, por

FIGURE 2 Pathophysiological key mechanisms of atrial fibrillation development in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. AF, atrial fibrillation; EP, electrophysiological; LVH, left ventricular hypertrophy; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system



ejemplo, con presión positiva continua en las vías respiratorias. [10] En conjunto, considerando la asociación de la cardiopatía hipertensiva con la enfermedad eléctrica degenerativa, No es de extrañar que muchos pacientes sometidos a la implantación de marcapasos permanente para el tratamiento sintomático de la bradiarritmia sean hipertensos en tratamiento. Por otro lado, no hay que olvidar los efectos hemodinámicos significativos directos del ritmo y la frecuencia cardíaca sobre la PA, a través de la alteración de la sincronización AV, y los aumentos de la resistencia vascular sistémica o de los reflejos hemodinámicos dependientes de la frecuencia a través de varios barorreceptores del sistema cardiovascular. Estos efectos explican por qué muchos pacientes normotensos que sufren bradiarritmias significativas, como el síndrome del seno enfermo

o el bloqueo AV, pueden manifestar un aumento compensatorio de su PA, que se resuelve después de un tratamiento adecuado de la arritmia primaria con estimulación cardíaca temporal o permanente. Cabe mencionar aquí que estas interacciones hemodinámicas significativas se han utilizado en la terapia de neuro modulación cardíaca mediada por marcapasos, en pacientes con marcapasos e hipertensión persistente. [11] Más específicamente, en el sistema Moderato (BackBeat Cardiac Neuromodulation Therapy; Orchestra BioMed), la PA se está reduciendo al dirigirse a la precarga y la poscarga mediante el acortamiento y alargamiento del intervalo de acoplamiento AV con la modulación simultánea de las respuestas del sistema nervioso autónomo, una tecnología que ha dado resultados prometedores. [12]

EXTRASISTOLES SUPRAVENTRICULARES (ESV) Y TAQUICARDIA PAROXISTICA SUPRAVENTRICULAR (TPSV)-

Se sabe que la cardiopatía hipertensiva está relacionada con un mayor número de latidos prematuros supraventriculares (ESV). [2] La hipertensión no controlada, el empeoramiento de la disfunción diastólica, la HVI, el agrandamiento de la aurícula izquierda, el aumento de la actividad simpática, el abuso de cafeína y alcohol, el tabaquismo y los trastornos electrolíticos son factores bien reconocidos asociados con los ESV. Por otra parte, el fenómeno "DIPPER" también parece estar relacionado con un mayor número de ESVs. Los estudios han demostrado que los no dippers [13] (es decir, los pacientes que no muestran reducción de la PA durante la noche) parecen manifestar más ESVs y esto probablemente se explica por el hecho de que estos pacientes tienen una HVI peor, mayores dimensiones de AI e hiperactividad simpática. [14] Teniendo en cuenta el hecho de que se sabe que el aumento del número de ESVs está relacionado con la aparición de FA, la isquemia criptogénica y accidentes cerebrovasculares,[15] es de suma importancia que estos pacientes sean seguidos y controlados regularmente para la detección de FA. El control adecuado de la PA con cambios en el estilo de vida (incluidas las recomendaciones para evitar el consumo excesivo de alcohol y/o cafeína) y el tratamiento médico, incluido el betabloqueante si se tolera, es muy importante para la prevención de los ESVs, especialmente en pacientes con HVI. Además, existen varias taquicardias supraventriculares paroxísticas, como la taquicardia de reentrada del nódulo AV, las taquicardias auriculares o el aleteo auricular, que pueden ocurrir en pacientes con cardiopatía hipertensiva y, lo que es más importante, provocar síntomas graves, o incluso edema pulmonar agudo, debido a la disfunción diastólica (y/o sistólica) y al acortamiento del tiempo de llenado diastólico durante esas taquiarritmias. En estas circunstancias, el tratamiento farmacológico para la prevención de estos paroxismos consiste principalmente en betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridina. Curiosamente, en la literatura hay datos que sugieren que la disminución de la PA en pacientes con taquicardias supraventriculares puede mejorar los síntomas, como resultado de una mejor función diastólica, y también reducir la frecuencia de episodios taquiarrítmicos.[2] Sin embargo, el tratamiento médico no es un tratamiento definitivo. En el caso de las taquicardias supraventriculares paroxísticas, está indicada la consulta electrofisiológica precoz, ya que la ablación con catéter se caracteriza por una tasa de éxito muy alta en estas taquiarritmias particulares.[2] Por lo tanto, la ablación con catéter debe ofrecerse como una opción de tratamiento de primera línea, especialmente en pacientes muy sintomáticos. Además, se sabe que la persistencia o el mantenimiento de las taquiarritmias supraventriculares paroxísticas puede conducir a una miocardiopatía inducida por taquicardia

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (se analizará in extenso además en otro capítulo) se ha caracterizado como la arritmia cardíaca clínica más compleja. Su incidencia aumenta con cada década de edad, al igual que el riesgo de hipertensión. Las dos entidades tienen una relación bidireccional y comparten factores predisponentes similares, considerándose hoy en día un factor incremental. [16] La fibrilación auricular puede manifestarse en el contexto de la cardiopatía hipertensiva. En pacientes hipertensos, la detección de

FA puede indicar la presencia de daño por HTA en los órganos diana. [17] Se sabe que la hipertensión constituye el factor de riesgo más común para el desarrollo de FA y que aumenta el riesgo de FA aproximadamente el doble. [18] La hipertensión no controlada constituye además un factor importante para la progresión de la FA. Los pacientes hipertensos con FA conllevan un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica, miocardiopatía inducida por taquicardia, IC crónica o exacerbaciones agudas de la IC. Además, los pacientes con hipertensión también pueden sufrir un

SHAOS subyacente, que también se relaciona con episodios de FA. Por otro lado, debido a su frecuente coexistencia, los pacientes con FA deben someterse a un control periódico de la PA. La identificación precoz de una posible hipertensión es crucial, para que puedan iniciar un tratamiento médico adecuado, con el fin de reducir el riesgo trombótico y el riesgo de sangrado. Aunque en los pacientes con FA permanentemente pueden aparecer

dificultades para evaluar la PA diastólica, especialmente con dispositivos

positivos utilizados en el hogar, como contrapartida la presión sistólica puede evaluarse con precisión. [19]

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la FA relacionada con la hipertensión incluyen la HVI inducida por la hipertensión y el posterior aumento de la AI, mientras que la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) también contribuyen al desarrollo de la FA (Figura 2).

Se sabe que la hipertrofia ventricular izquierda predispone a varias taquiarritmias auriculares a través del empeoramiento de la disfunción diastólica y la dilatación de la AI. El proceso de remodelación del tejido auricular

expuesto a altas presiones incluye fibrosis e inflamación, que alteran las propiedades electrofisiológicas de las células auriculares. [20] Se ha descrito una "miocardiopatía auricular" hipertensiva, [21] en la que los canales iónicos y/o complejos de unión se expresan anormalmente de forma anormal, lo que conduce a una mayor vulnerabilidad a la FA. El proceso de remodelación activa aún más el sistema simpático y el SRAA, que a su vez empeoran la disfunción diastólica completando un círculo vicioso. Se han observado niveles más altos de angiotensina en pacientes con FA

y se han asociado con un efecto proarrítmico en el tejido auricular a través de mediadores de la inflamación, como la interleucina-6, factores de crecimiento y un aumento del calcio intracelular. [22] El estrés oxidativo relacionado con la aldosterona es otro efecto del SRAA que impulsa aún más el proceso de remodelación en la FA. La hiperactividad simpática del sistema nervioso autónomo también desempeña un papel crucial en el desarrollo del sustrato de FA, a través del aumento de las tasas de activación auricular, los cambios en la refractariedad auricular y la sobrecarga de calcio celular. Además, el aumento del volumen de AI se ha relacionado no solo con la aparición de FA, sino también con el mantenimiento de la FA. El remodelado eléctrico auricular debido a la FA



caracterizada por el acortamiento del período refractario efectivo auricular conduce aún más al mantenimiento de la arritmia. Es necesario mencionar que se sabe que la fibrosis auricular, a través de todos los mecanismos mencionados, predispone a la trombogenicidad y a los eventos tromboembólicos, incluso en ausencia de FA. [23,24]

La fibrilación auricular aumenta significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular o tromboembolismo sistémico, independientemente de los síntomas (FA sintomática o silenciosa). Junto con la hipertensión arterial, este riesgo aumenta significativamente. Esta es la razón por la que participa, en el contexto de la determinación del riesgo de ictus o embolia sistémica en todas las puntuaciones de riesgo disponibles, siendo la más utilizada la puntuación CHA2DS2-VASc, la hipertensión arterial constituye uno de los factores de riesgo más frecuentes y significa-

tivos.

Además, se sabe que la hipertensión está relacionada con complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento anticoagulante. Como resultante, varias puntuaciones hemorrágicas incluyen la hipertensión como una variable importante, lo que pone de manifiesto el papel clave del tratamiento de la hipertensión en los pacientes con FA. [25]

Todavía no está claro si el tratamiento hipertensivo reduce el riesgo de FA de nueva aparición, aunque hay datos que apoyan esta suposición. Sin embargo, se sabe que hay una reducción considerable de las consecuencias de la FA cuando la PA está adecuadamente controlada. Especialmente los inhibidores del sistema de angiotensina, que se dirigen al SRAA, pueden actuar con mecanismos antiapoptóticos y antifibróticos adicionales, que pueden desempeñar un papel clave en el proceso fibrótico del

tejido auricular. [18,26] Según los estudios LIFE y VALUE, los bloqueadores de los receptores de angiotensina II están relacionados con una menor incidencia de FA en hipertensos. [27,28] Sin embargo, la evidencia acumulada de metaanálisis y varios ensayos de FA parece coincidir en que probablemente la contribución más importante en la prevención o el tratamiento de la FA en pacientes hipertensos es el control efectivo y a largo plazo de la PA, independientemente de la clase de fármaco antihipertensivo utilizado. El logro de los objetivos de tratamiento propuestos por las guías internacionales puede conducir a una regresión de la HVI con una función diastólica mejorada y, por lo tanto, a una disminución del riesgo de recurrencia de la FA. Además, el control de la PA puede conducir a un control eficaz del ritmo, ya que se ha demostrado que facilita el éxito a largo plazo de la ablación de la FA. [29]

ARRITMIAS VENTRICULARES Y MUERTE SÚBITA CARDÍACA

Los pacientes con hipertensión arterial pueden manifestar un amplio espectro de arritmias ventriculares. Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que los latidos ventriculares prematuros o la taquicardia ventricular (TV) no sostenida pueden complicar el perfil de la cardiopatía hipertensiva. [30] Los pacientes hipertensos con latidos ventriculares prematuros pueden acudir a la consulta clínica por dos razones, síntomas o un hallazgo incidental en el examen médico. Existe una gran variedad de síntomas, que van desde los síntomas más leves, como episodios de palpitaciones, mareos, náuseas, vértigo y tos, hasta el síncope franco o cardíaca (MSC). [31] Los la naturaleza de la arritmia prematuros aislados, en pares, bigeminismo, y TV no sostenida o de acoplamiento de los carga arrítmica total, y la gen (uniforme o multifocal izquierdo o intraventricular de vista fisiopatológico, probablemente el factor el desarrollo de arritmias tensos. Los mecanismos papel clave se muestran



incluso la muerte súbita cardíaca (MSC). [31] Los la naturaleza de la arritmia prematuros aislados, en pares, bigeminismo, y TV no sostenida o de acoplamiento de los carga arrítmica total, y la gen (uniforme o multifocal izquierdo o intraventricular de vista fisiopatológico, probablemente el factor el desarrollo de arritmias tensos. Los mecanismos papel clave se muestran

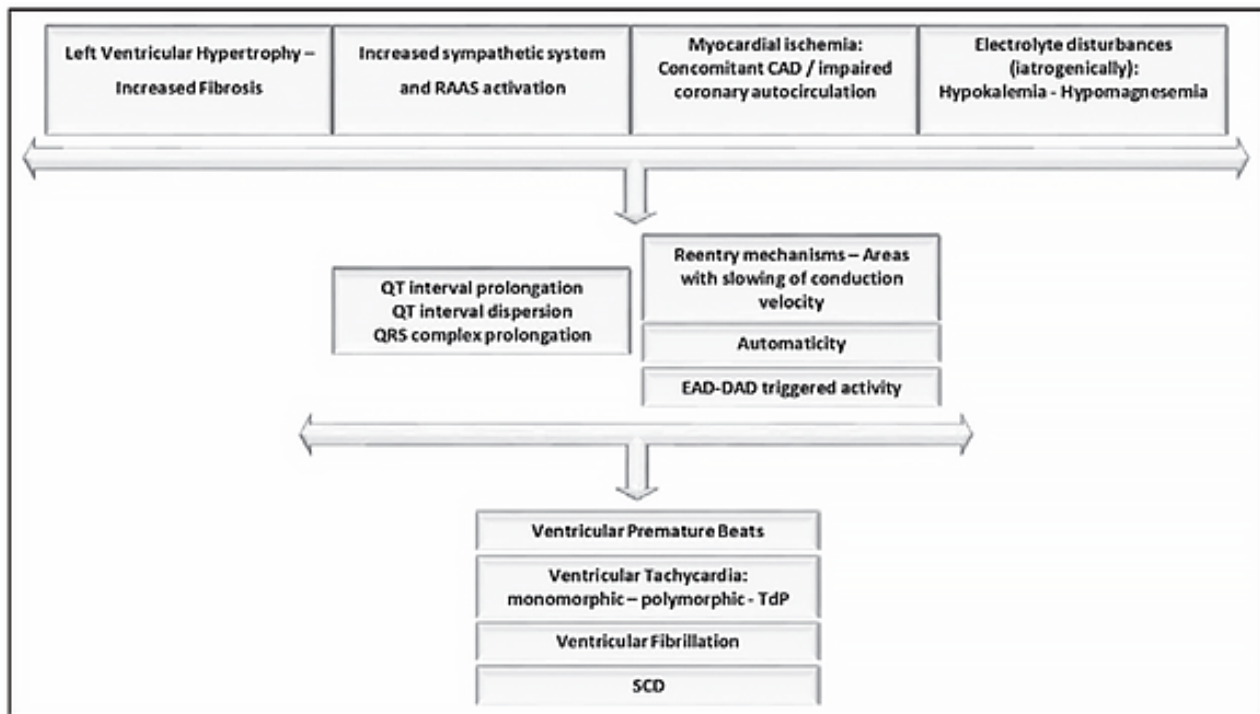


FIGURE 3 Occurrence of ventricular arrhythmias in arterial hypertension. CAD, coronary artery disease; EAD, early afterdepolarizations; DAD, delayed afterdepolarizations; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SCD, sudden cardiac death; TdP, torsades de pointes

La magnitud de la HVI parece estar directamente relacionada con el aumento de la ectopia ventricular. Se sabe que el grado de fibrosis en la HVI está relacionado determinando un efecto proarrítmico, debido a la alteración de la homogeneidad fisiológica eléctrica, que puede facilitar los mecanismos de reentrada, las despolarizaciones tempranas desencadenadas por la actividad y la aparición de arritmia ventricular. Los cambios electrofisiológicos asociados con la HVI no son uniformes en todo el tejido hipertrofiado, y la fibrosis miocárdica causa áreas con disminución de la velocidad de conducción, que pueden formar un sustrato para las arritmias cardíacas. Además del sustrato, estos pacientes suelen ser tratados con medicamentos que pueden provocar desequilibrios electrolíticos (en particular, hipopotasemia e hipomagnesemia), que a su vez pueden constituir un importante factor desencadenante directo. Además, el aumento de la activación del sistema nervioso simpático y del SRAA en los hipertensos también desempeña un papel clave en la vulnerabilidad de estos pacientes a la hora de desarrollar arritmias ventriculares, a través de una mayor automaticidad y cambios en los períodos refractarios de los miocitos. Además, se sabe que la HVI es un potente factor de riesgo para la muerte súbita cardíaca, a través de arritmias ventriculares malignas, como series de TV sostenida y fibrilación ventricular, especialmente en hipertensos con enfermedad coronaria subyacente. Sin embargo, no se ha encontrado una relación causal directa entre los factores relacionados con la hipertensión, HVI y muerte súbita [3]. El aumento de la masa ventricular izquierda se ha correlacionado durante mucho tiempo con las arritmias ventriculares y la MSC en varios estudios, [30,32-34] pero los estudios electrofisiológicos no lo han corroborado. [35,36] Aunque hay algunos estudios experimentales que informan de una mayor vulnerabilidad del miocardio hipertrofico a la fibrilación ventricular inducible, se ha sugerido que la HVI no causa una mayor propensión a las arritmias reentrantes. sino más bien las arritmias son marcadores de isquemia miocárdica. [3] Hay que tener en cuenta que la HVI grave suele ir acompañada de una autorregulación coronaria y de una reserva de flujo coronario anormales, lo que hace que estos pacientes sean más propensos a eventos isquémicos microvasculares. Por lo tanto, la HVI puede estar indirectamente relacionada con la anemia de células falciformes. Además, la hipertensión arterial constituye un importante factor de riesgo para la aterosclerosis y puede afectar a las arterias coronarias epicárdicas, conduciendo, a través de la isquemia miocárdica, a la manifestación de estas peligrosas arritmias ventriculares.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

El aumento de la prevalencia de hipertensión arterial, la edad relativamente temprana de muchos hipertensos y el desarrollo precoz de la HVI son aspectos que exigen una mayor concienciación entre los médicos sobre la importancia de la identificación y el tratamiento tempranos de las arritmias cardíacas. Hay algunos puntos que deben mencionarse con respecto al manejo de los pacientes hipertensos que manifiestan arritmias cardíacas, sintomáticas o asintomáticas. Dado que la cardiopatía hipertensiva puede manifestarse con arritmias tanto supraventriculares como ventriculares, todo paciente sintomático que se queje de palpitaciones, episodios de debilidad o incluso síncope, debe ser investigado más a fondo con registro de electrocardiograma (ECG) prolongado de 24 o 48 horas, para definir el tipo (bradiarritmia o taquiarritmia) y la naturaleza de la arritmia, de origen supraventricular o ventricular. Además, los pacientes asintomáticos también deben ser examinados con frecuencia para detectar FA y arritmias ventriculares. Como se ha señalado anteriormente, en pacientes hipertensos pueden producirse diversas bradiarritmias en forma de alteraciones en la generación o propagación de impulsos. Estas arritmias suelen ser sintomáticas, por lo que los pacientes deben ser tratados adecuadamente con optimización de su tratamiento médico (evitando o ajustando b-bloqueantes y bloqueadores de los canales cálcicos no dihidropiridina) y con implante de sistemas de estimulación si está indicado. Siempre se debe tener en cuenta

la posibilidad de una coexistencia de SHAOS, ya que esta condición constituye una causa frecuente y potencialmente reversible de la bradiarritmia. El hecho de que la hipertensión y la FA coexistan con frecuencia, y que el pronóstico se vea significativamente afectado, exige un seguimiento regular de los hipertensos con monitorización ECG a largo plazo o ECG fre-



cuentas para detectar la FA. Los médicos que tratan a los hipertensos deben conocer y posiblemente ampliar el cribado de la FA asintomática, ya que es muy probable que este grupo particular de pacientes tenga una indicación de anticoagulación oral para la prevención de tromboembolismos. Además, los pacientes portadores de un marcapasos permanente deben someterse a interrogatorios frecuentes por episodios de alta frecuencia auricular o taquiar-

ritmias, y deben ser tratados de forma individualizada. Los pacientes con ESVs e HVI frecuentes siempre deben ser monitoreados para la detección de FA "silenciosa".

La detección de FA en la mayoría de los pacientes hipertensos exige una anticoagulación oral para la prevención de tromboembolismos, ya que estos pacientes tienen una puntuación CHA2DS2-VASc de al menos [1] y conllevan un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. Como

se ha señalado anteriormente, la reducción de la PA en los hipertensos es la contribución más importante en la prevención de la FA. Sin embargo, una

vez diagnosticada la FA, es de suma importancia un control adecuado de la PA para disminuir tanto el riesgo tromboembólico relacionado con la FA como el riesgo de sangrado relacionado con los anticoagulantes orales.

Se desconocen los objetivos ideales de PA en pacientes con FA, ya que no existen ensayos clínicos específicos a gran escala. [1,19,25] Según los datos disponibles y las guías actuales, los niveles de PA deben disminuirse < 140/90 mmHg en pacientes hipertensos con FA en tratamiento anticoagulante oral, aunque los esfuerzos podrían tal vez orientarse a alcanzar valores de PA sistólica de < 130 mmHg que pueden ser beneficiosos en cuanto a los riesgos hemorrágicos. [1,19] En cuanto a la farmacoterapia, los b-bloqueantes o los bloqueadores del canal de calcio no dihidropiridina son muy útiles para el control de la tasa en pacientes con FA paroxística y permanente. En cuanto al tratamiento de la profilaxis antiarrít-

mica para la prevención de la FA paroxística, no hay que olvidar que algunas clases de fármacos antiarrítmicos están contraindicadas en caso de HVI significativa, como el sotalol y los antiarrítmicos de clase IC (flecainida, propafenona). Los médicos que tratan a los hipertensos con HVI no solo deben apuntar a un control adecuado de la PA, sino también estar atentos y siempre examinar a estos pacientes para detectar arritmias ventriculares con ECG seriados o monitoreo prolongado del ritmo. La aparición de arritmias ventriculares complejas puede ser completamente asintomática. En cualquier caso, exige una mayor investigación en química sanguínea, pruebas de función tiroidea, cribado de EAC, corrección de cualquier posible causa reversible (como la hipopotasemia inducida por fármacos y evitar los fármacos prolongadores del intervalo QT), aumento de la titulación del tratamiento con betabloqueantes si se tolera y, por supuesto, estratificación del riesgo de anemia falciforme. Nunca se debe olvidar aconsejar a estos pacientes que realicen cambios adecuados en el estilo de vida y eliminen los desencadenantes comunes del complejo ventricular prematuro, como la cafeína en exceso y el tabaco en cualquier dosis, o que controlen el posible estrés y la ansiedad. Además, la actividad física y el ejercicio aeróbico parecen desempeñar un papel beneficioso en la regresión de los complejos ventriculares prematuros. [37] Teniendo en cuenta que la HVI representa el mecanismo fisiopatológico más importante para la aparición de arritmia ventricular, constituye automáticamente un objetivo de tratamiento importante. El tratamiento antihipertensivo y el control eficaz de la PA dirigidos a reducir la HVI y las catecolaminas plasmáticas contribuyen a la regresión o prevención de las arritmias ventriculares.[38] Diversos estudios han informado de que los bloqueadores del sistema angiotensina son muy útiles en la re-

gresión de la HVI, a través de acciones antifibróticas y antiinflamatorias, mientras que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y los betabloqueantes son fármacos asociados a una acción antiarrítmica. Sin embargo, es importante destacar que el control de la PA (con cualquier clase de fármaco) per se, es el objetivo más importante que, cuando se cumple, puede ofrecer un pronóstico ventajoso a través de la regresión de la HVI. El tratamiento farmacológico antiarrítmico para el tratamiento de las arritmias ventriculares debe iniciarse como una opción de segunda línea, de forma individualizada, teniendo en cuenta que muchos antiarrítmicos están contraindicados en el HVI severa, como se indicó anteriormente. Por último, los datos disponibles sugieren un posible papel beneficioso de la denervación simpática renal en la reducción de la carga arrítmica y, más concretamente, de los episodios de TV en hipertensos con insuficiencia cardíaca isquémica o en el número total de arritmias ventriculares en pacientes con hipertensión resistente.[4] Aunque se han propuesto mecanismos fisiopatológicos, como la modulación del equilibrio simpático y la reducción de la actividad simpática y de los niveles de angiotensina II, faltan datos sólidos derivados de ensayos clínicos de alta calidad con un poder estadístico adecuado. Más importante aún, los médicos que tratan a pacientes hipertensos con arritmias ventriculares tienen que estratificar el riesgo de anemia de células falciformes y evaluar requerimiento de un desfibrilador automático implantable (DAI), especialmente en caso de disfunción concomitante de la enfermedad coronaria o del ventrículo izquierdo.

Aunque existe evidencia de apoyo en la literatura de que el tratamiento de estos pacientes con el uso de agentes bloqueadores del SRAA o betabloqueantes es beneficioso e

incluso puede reducir el riesgo de anemia de células falciformes,[2] a menudo es extremadamente difícil estratificar realmente a esos pacientes. Existe un mayor riesgo de muerte súbita en pacientes con HVI grave o aumento de la carga arrítmica ventricular, por lo que la consulta al arritmólogo puede estar justificada en estas circunstancias. En cualquier caso, el empeoramiento de los episodios de palpitaciones o síncope son síntomas de alerta y deben ser investigados energicamente. Un estudio electrofisiológico podría ser útil en la estratificación del riesgo para la prevención primaria de muerte súbita. Con respecto al uso de un desfibrilador cardioversor implantable (DVI), de acuerdo con las guías propuestas por las sociedades internacionales de cardiología, el implante de un DVI está indicado para la prevención secundaria de muerte súbita. Por otro lado, en lo que respecta a la prevención primaria de la muerte súbita, los datos disponibles derivados de ensayos clínicos aleatorizados no son completamente favorables a un pronóstico beneficio, con respecto a los pacientes con cardiopatía hipertensiva, HVI, pero sin EAC concomitante.[2,32,39] Aunque la HVI se relaciona con un mayor riesgo de arritmias ventriculares en general, como se indicó anteriormente, la estratificación del riesgo en este grupo particular de pacientes no es fácil. Por lo tanto, tenemos que basarnos en marcadores de riesgo tradicionales, como la presencia o ausencia de enfermedad coronaria, la fracción de eyección ventricular izquierda deprimida, la carga ventricular alta de latidos prematuros, y los resultados de un estudio electrofisiológico. No se ha demostrado que los parámetros adicionales no invasivos del ECG, como la dispersión del intervalo QT, los potenciales tardíos, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y las alternancias de la onda T, puedan predecir con precisión el riesgo de muerte súbita.

REFERENCIAS

1. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. *Eur J Intern Med.* 2019;63:3-8.
2. Lip GY, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2017;19(6):891-911.
3. Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J.* 2000;21(20):1653-1665.
4. Bazoukis G, Korantzopoulos P, Tsioufis C. The impact of renal sympathetic denervation on cardiac electrophysiology and arrhythmias: a systematic review of the literature. *Int J Cardiol.* 2016;220:87-101.
5. Alexopoulos A, Perpinia A, Michelakakis N, Kossyvakis C, Deftereos S, Pyrgakis V. Evaluation of left ventricular hypertrophy in patients requiring permanent pacing. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:295-299.
6. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Investigators. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study. *Eur Heart J.* 2007;28:741-751.
7. Li Z, Dahlöf B, Okin PM, et al. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens.* 2008;26:1244-1249.
8. Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, et al. QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension.* 2004;43:1029-1034.
9. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *Eur Heart J.* 2009;30:2908-2914.
10. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:686-717.
11. Neuzil P, Merkely B, Erglis A, et al. Pacemaker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e006974.
12. Kuck KH. Safety and efficacy of BackBeat cardiac neuromodulation therapy (CNTTM) in patients with hypertension: final results of a double-blind randomized trial. 2019. Presented at the TCT Congress Scientific Symposium. San Francisco.
13. Ijiri H, Kohno I, Yin D, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J.* 2000;64:499-504.
14. Manolis A, Poulimenos L, Kallistratos M, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):4-15.
15. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:232-241.
16. Dan GA, Badila E, Weiss E, et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;254:136-141.
17. Lip GY. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension.* 2016;68:544-545.
18. Manolis AJ, Kallistratos M, Poulimenos L. Recent clinical trials in atrial fibrillation in hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:350-359.
19. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res.* 2018;128:322-326.
20. Kalogeropoulos A, Tsiodras S, Rigopoulos A, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:77.
21. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016;18:1455-1490.
22. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2197-2204.
23. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2239-2251.
24. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GY. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes. *Am J Hypertens.* 2017;30(8):733-755.
25. Manolis AJ, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in

recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013;31:2109-2117.

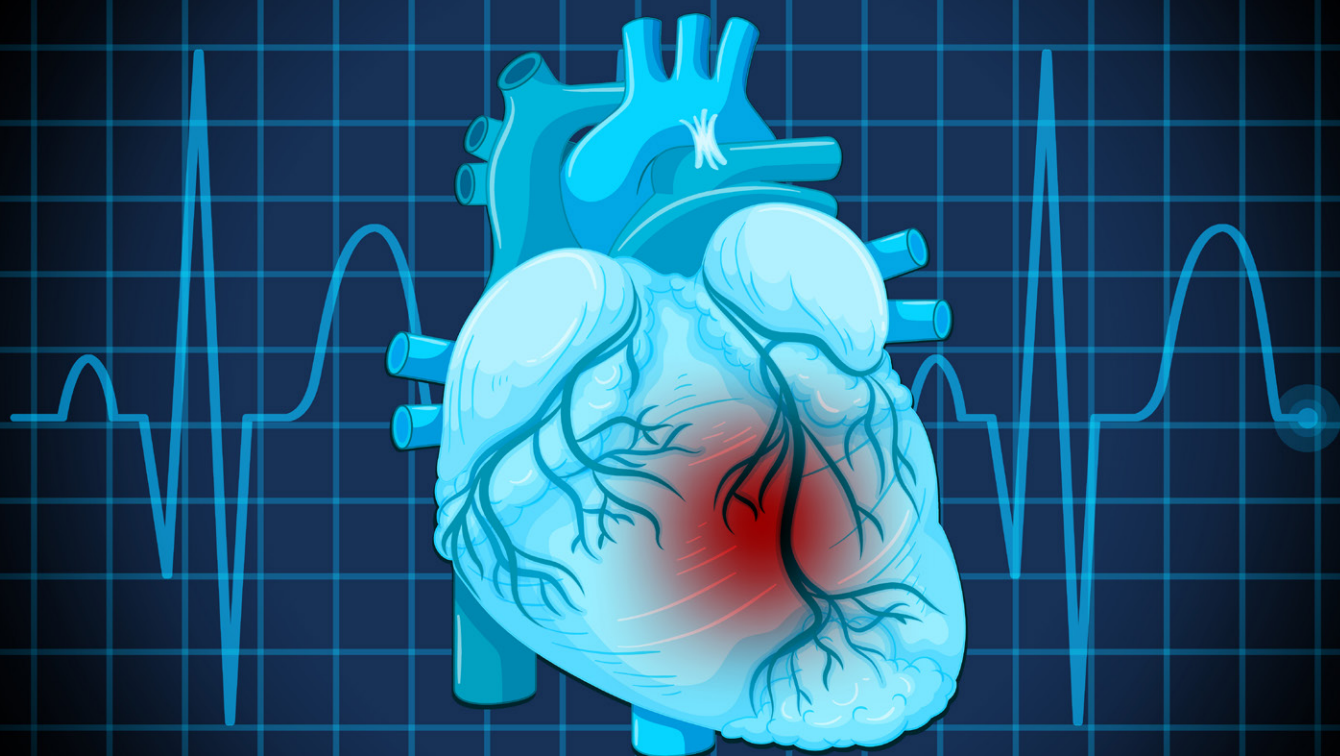
26. Afzal MR, Savona S, Mohamed O, Mohamed-Osman A, Kalbfleisch SJ. Hypertension and arrhythmias. *Heart Fail Clin*. 2019;15:543-550.

27. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002;105:1071-1076.

28. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006;24:1405-1412.

29. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-2231.

30. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987;317:787-792



FIBRILACIÓN AURICULAR FACTOR INCREMENTAL DE HTA

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck | Medicina Interna, Cardiología, Intensivista

La hipertensión afecta a alrededor de la mitad de la población adulta a nivel mundial, siendo uno de los trastornos cardiovasculares más comunes. A nivel poblacional, se considera que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo independiente para la fibrilación auricular (FA). La incidencia de ambas enfermedades ha aumentado significativamente en las últimas décadas y se espera que siga aumentando en los próximos años. Debido a la estrecha relación entre ambas enfermedades y a su frecuente coexistencia, la hipertensión y la FA se convierten en importantes prioridades de salud. La relación multidireccional entre la presión arterial elevada y la FA se basa en asociaciones complejas que incluyen mecanismos estructurales, hemodinámicos, neuroendocrinos y autonómicos. La hipertensión provoca una proliferación excesiva de fibroblastos y un aumento de la acumulación de colágeno. También estimula la apoptosis y la inflamación de los cardiomiocitos, lo que conduce a una fibrosis difusa y al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. Esto se debe principalmente a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y a la desregulación autonómica. Además, la exposición en el estiramiento a largo plazo debido a la hiper-

tensión causa rigidez arterial con la consiguiente pérdida de la función sistólica y diastólica, lo que resulta en una mayor remodelación del músculo cardíaco. Todos estos cambios patológicos combinados parecen influir en la actividad eléctrica miocárdica, desencadenando el desarrollo de FA. Dada la prevalencia y la frecuente ausencia de síntomas de ambos trastornos, es necesario el cribado oportunista de arritmias en pacientes hipertensos. En todos los individuos con diagnóstico establecido de FA, se debe considerar una anticoagulación adecuada para la prevención del accidente cerebrovascular. El control de la presión arterial también es un componente esencial de un enfoque holístico de la atención de la FA.

Introducción

La hipertensión arterial es uno de los trastornos cardiovasculares más prevalentes en la práctica clínica. A nivel mundial, la enfermedad afecta hasta el 50% de los adultos y el número de pacientes está en constante crecimiento [1]. Esto se debe principalmente al crecimiento de la población, pero también al aumento de la edad media de la población general [2]. La hipertensión es una prioridad de salud pública de suma importancia, que

constituye la base de diversas afecciones clínicas, como la insuficiencia cardíaca (IC), el accidente cerebrovascular, la enfermedad de las arterias coronarias y las arritmias cardíacas [3]. La hipertensión rara vez se presenta como un trastorno aislado y a menudo se acompaña de varias comorbilidades que podrían representar la man-

pecialmente entre los pacientes de riesgo. Eso avanzaría en el establecimiento del diagnóstico y, por lo tanto, en la administración de anticoagulantes, protegiendo finalmente a esos pacientes de eventos adversos. El objetivo del artículo es revisar la epidemiología actual, la fisiopatología y las implicaciones clínicas de la hipertensión y la FA concomitantes.

Tabla
Comorbilidades relacionadas con la aparición de fibrilación auricular en beneficiarios de Medicare en Estados Unidos

Comorbilidad	Edad ≥ 65 años, %	Edad < 65 años, %
Hipertensión arterial	83,0	81,1
Cardiopatía isquémica	63,8	64,5
Insuficiencia cardíaca	51,4	59,3
Diabetes mellitus	36,5	53,1
Enfermedad renal crónica	32,3	40,3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	23,2	31,4

ifestación del daño orgánico causado por el aumento de la presión arterial (PA). La hipertensión es el factor de riesgo independiente más común para la fibrilación auricular (FA) en todo el mundo [4-6]. La FA es la arritmia cardíaca sostenida más extendida, lo que contribuye a un aumento significativo del riesgo de accidente cerebrovascular, eventos tromboembólicos o IC, lo que resulta en una mayor mortalidad por todas las causas [7]. Además, la fibrilación auricular se relaciona con un empeoramiento de la calidad de vida debido a más hospitalizaciones, deterioro cognitivo y problemas socioeconómicos [8, 9]. La prevalencia de la FA puede estar subestimada debido a su frecuente aparición en la forma silenciosa (asintomática). Sin embargo, actualmente hay más de 33 millones de personas con FA en todo el mundo [10] y las proyecciones basadas en las tendencias actuales predicen que el número se duplicará para el año 2050 [11]. Hay un impacto bidireccional de las dos enfermedades mencionadas anteriormente. Los pacientes hipertensos tienen el doble de riesgo de FA incidente en comparación con aquellos sin PA elevada [12]. Por lo tanto, más del 15% de los pacientes con hipertensión tienen FA concomitante [13]. En consecuencia, el control adecuado de la PA es una piedra angular tanto en la prevención como en el tratamiento de la FA. El tratamiento adecuado de la hipertensión puede prevenir el accidente cerebrovascular o la IC y disminuir el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados. Además, se debe buscar activamente la FA, es-

Epidemiología

A pesar de que existen importantes variabilidades regionales en la prevalencia de FA [14, 15], varios trabajos estiman la carga global de FA entre el 1 y el 2% de la población en todas las edades [11, 16]. Las discrepancias parecen surgir principalmente de las diferencias en la evaluación de la FA o en el diseño del estudio, pero también de las variaciones raciales o culturales [17]. En los países en desarrollo, la FA afecta a alrededor del 0,5% de la población, mientras que en los Estados

Unidos se prevé que la prevalencia sea del 3%, en Asia de alrededor del 1,6%, en Australia y Nueva Zelanda del 4%, y la prevalencia de la FA notificada en Europa se sitúa entre el 1,9 y el 3,3% de la población, según el país [10, 11, 14, 16, 18]. En las últimas cuatro décadas hubo un aumento sustancial en la incidencia de FA. El estudio sobre la carga mundial de morbilidad muestra que la prevalencia de FA ajustada por edad se predijo en 596 por cada 100.000 hombres y 373 por cada 100.000 mujeres, lo que representa más de 20 millones de hombres y 12 millones de mujeres con FA en todo el mundo [19]. Hay un aumento de alrededor de 5 millones de nuevos casos de FA diagnosticados cada año. Dado que el número de personas de ≥75 años con FA supera el 10%, esto contribuye a que la FA se convierta en una importante carga para la salud mundial [10, 14, 20]. El número real de individuos con este trastorno es probablemente considerablemente mayor porque un porcentaje significativo de pacientes permanece sin diagnosticar. Se debe principalmente a la ausencia de síntomas y signos en la forma silenciosa de la FA, lo que hace que sea poco probable que sea detectada por el médico o los propios pacientes. La forma asintomática de FA puede afectar hasta al 35% de la población [21-25]. Incluso los latidos auriculares prematuros podrían predisponer a la FA, en pacientes después de un accidente cerebrovascular criptogénico, y el número de tales episodios en 24 h fue un factor pronóstico independiente de FA [26, 27]. Cabe

destacar que la probabilidad de establecer el diagnóstico de FA aumenta en línea con la duración del período de seguimiento del ECG. De hecho, la tasa acumulada de detección de FA se multiplicó aproximadamente por diez, cuando el período de monitoreo duró 3 años en comparación con 1 mes [28]. Por lo tanto, una búsqueda activa de FA y un mayor desarrollo de todo tipo de dispositivos portátiles de monitorización de ECG son de gran valor en la predicción y el tratamiento de la arritmia [29-31]. La mayoría de los registros y de los estudios epidemiológicos de grandes cohortes se basan en poblaciones europeas y americanas, que comprenden alrededor de 8,8 y 9 millones de individuos con FA, respectivamente [19, 20]. Si bien mantienen la tendencia actual de aumentar la prevalencia de la FA, los estudios estiman que la FA afectará a más de 12 millones de estadounidenses para el año 2030 y a 18 millones de europeos para el año 2060 [20, 32-34]. En otras regiones, las predicciones son similares. En China habrá casi 9 millones de casos de FA para el año 2050, en Japón más de 1 millón [35, 36]. Entre las regiones en desarrollo como América Latina, India o África, es probable que las estimaciones estén sesgadas

debido a la falta de
datos signifi-
canti-

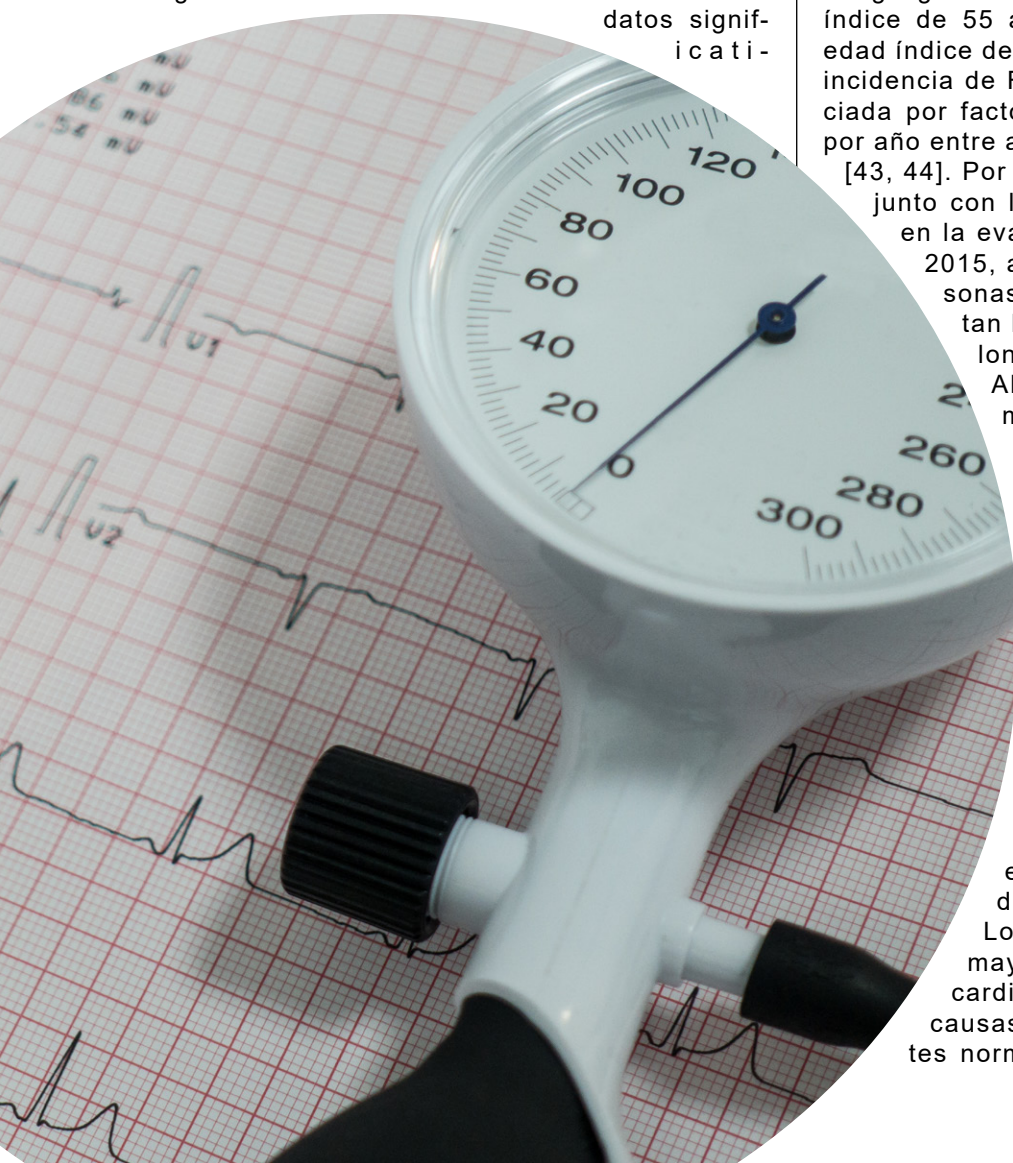
vos. Sin embargo, el número de personas $\geq$ a 60 años aumenta anualmente en forma progresiva, por lo que se prevé que el aumento de la prevalencia de FA sea comparable al de otras regiones [37]. Esto se debe principalmente al crecimiento de la población mundial y al cambio en su estructura de edad media.

La edad es un factor de riesgo significativo bien establecido para la FA [38]. En los países occidentales, casi tres cuartas partes de los pacientes con FA tienen al menos 60 años [39, 11, 20]. El estudio de Framingham revela que la incidencia de FA ajustada por edad ha aumentado de 3,7 y 2,5, respectivamente, en hombres y mujeres a 13,4 y 8,6 casos por 1000 personas-año en los 50 años de observación [38]. El riesgo de por vida de desarrollar FA en el estudio fue de ~25% a la edad de 40 años. A pesar de que quedaban menos años de vida, el riesgo de vida entre los $\geq$ 80 años seguía siendo de alrededor del 22% [40, 41]. El estudio de Rotterdam informó que la FA estaba presente en el 1,3% de los hombres y el 1,7% de las mujeres de 55 a 59 años, y en el 24,2% de los hombres y el 16,1% de las mujeres mayores de 85 años [42]. En otro informe de la cohorte de Framingham, el riesgo general de FA fue del 37% para la edad índice de 55 años, pero aún del 30,8% para la edad índice de 75 años [43]. Cabe destacar que la incidencia de FA a lo largo de la vida está potenciada por factores genéticos y alcanzó el 48,2% por año entre aquellos clínicamente en alto riesgo [43, 44]. Por lo tanto, la predisposición genética

junto con los factores clínicos debe incluirse en la evaluación de riesgo individual. En el 2015, alrededor de 1.130 millones de personas de la población mundial presentaban hipertensión, de las cuales 150 millones en Europa central y oriental [2].

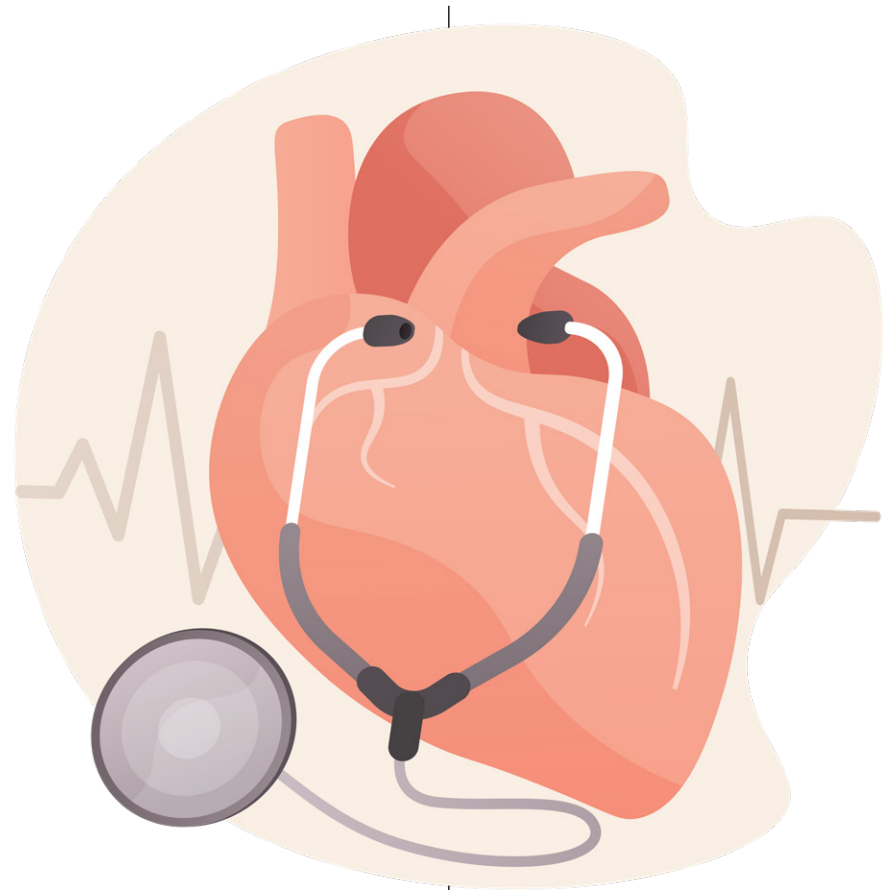
Al mismo tiempo, se estimó un aumento de la PA en más del 30% de los adultos en los Estados Unidos [45]. Esto da una prevalencia de alrededor del 30-45% de los adultos, a nivel mundial [46]. La hipertensión se vuelve más prevalente junto con la edad, ocurriendo en más del 60% de las personas $\geq$ 60 años. Es posible que se observen nuevos aumentos con obesidad, sedentarismo o con factores de riesgo concomitantes [46]. Para el año 2025 se prevé que la hipertensión ocurra en el 15-20% de las personas, lo que equivale a cerca de 1.500 millones de personas en todo el mundo [47].

Los pacientes hipertensos tienen un mayor riesgo de varias enfermedades cardiovasculares y muerte por todas las causas. En comparación con los pacientes normotensos, la esperanza de vida es



alrededor de 5 años menor entre aquellos con PA alta. La hipertensión es ahora el principal factor de riesgo cardiovascular letal en las mujeres y el segundo en los hombres [45]. Cabe destacar que los programas de cribado poblacional encontraron hipertensión en el >50% de los individuos que desconocían el diagnóstico. El número no depende del nivel socioeconómico ni del nivel de desarrollo del país [46, 48].

La hipertensión y la fibrilación auricular tienen una relación íntima. La PA elevada es un factor de riesgo bien establecido no solo para la FA de nueva aparición, sino también para el mantenimiento y la progresión de la FA (Tabla 1) [49-51]. La FA es la arritmia cardíaca más común entre los sujetos hipertensos y podría ser la primera manifestación de la PA elevada [52-54]. Además, los pacientes hipertensos, especialmente aquellos con IC concomitante, a menudo desarrollan hipertrofia ventricular izquierda (HVI) u otras enfermedades cardíacas estructurales, que intensifican el impacto de la PA alta en la incidencia de FA [55]. De hecho, la fibrilación auricular puede considerarse como una manifestación de daño de órganos diana hipertensivos. La hipertensión arterial coexiste hasta en el 80% de la población de pacientes con FA (Tabla 2), y como factor de riesgo aislado es responsable del 14% de todos los casos de FA [56]. Los pacientes con hipertensión o aquellos que toman medicamentos antihipertensivos tienen un 73% más de probabilidades de desarrollar FA (OR 1,73, 0,95; 1,31-2,28), especialmente aquellos con HVI concomitante [57]. No solo la hipertensión, sino también la PA alta normal predispone a la FA [57, 58]. Se ha demostrado una relación en forma de "J" entre el valor de la PA y la FA incidente entre los individuos que recibían tratamiento antihipertensivo. Aquellos con PA sistólica entre 120 y 130 mmHg y PA diastólica entre 60 y 69 mmHg tienen la tasa más baja de FA incidente [59, 60]. El impac-



to del aumento de la PA sobre la carga de FA y la recurrencia de la arritmia parece ser aún mayor en los pacientes con disfunción ventricular izquierda [60]. Esto puede subrayar la importancia de un manejo adecuado de la PA al sugerir que su control adecuado puede disminuir la carga de FA [61]. Cabe destacar que en los principales ensayos de FA la prevalencia de hipertensión se estimó entre el 50 y el 90% (por ejemplo, 90,5% en el estudio ROCKET-AF [62], 78,9% en el estudio RE-LY [63], 87,4% en el estudio ARISTTELES [64], 86% en el estudio AVERROES [65] y 88,3% en el estudio AUGUSTUS [66]).

Fisiopatología de la FA en hipertensión arterial

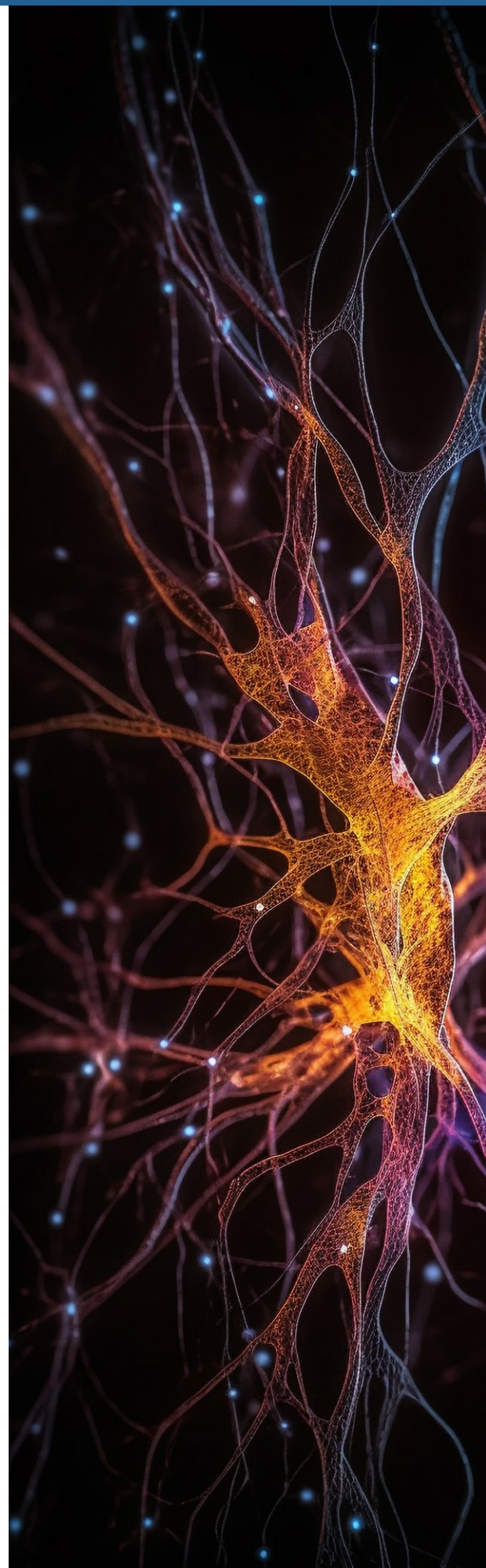
La fibrilación auricular se caracteriza por una contracción auricular rápida, irregular y descoordinada. La relación mecanicista entre la PA alta y la FA tiende

a ser bidireccional, compleja asociación que involucra miocardio tanto de la aurícula izquierda como del ventrículo. Detrás de este proceso parece estar la miocardiopatía auricular, definida como la combinación compleja de cambios estructurales, arquitectónicos y funcionales de la aurícula izquierda (AI) con cambios posteriores en su contráctil y electrofisiología. Es probable que la miocardiopatía auricular desencadene una activación focal ectópica, formando ciclos de reentrada e interrumpiendo la conducción auricular por su heterogeneidad de conducción de impulsos [67]. La fisiopatología de la FA en pacientes hipertensos incluye varios procesos coexistentes como cambios estructurales, hemodinámicos y neuroendocrinos (ver Fig. 1) [52]

Cambios estructurales

El proceso de remodelación estructural de la aurícula izquierda comienza relativamente rápido después de la aparición de

la hipertensión. Teniendo en cuenta la ausencia frecuente de síntomas de PA alta, puede causar daño orgánico que conduce a cambios inflamatorios, fibrosis e hipertrofia auricular en solo unas pocas semanas, en modelos animales de hipertensión [68, 69]. La piedra angular de los cambios estructurales tanto en la AI como en el ventrículo es el proceso de fibrosis. Básicamente, se asocia a una acumulación difusa y excesiva de fibroblastos y fibras de colágeno en la matriz extracelular. Los fibroblastos, las principales células del tejido fibrótico de las que se compone el miocardio, en condiciones específicas pueden cambiar y proliferar a miofibroblastos [70]. Estas últimas células tienen un fenotipo profibrótico significativo (alrededor del doble de alto) y la capacidad de sintetizar colágeno y otros componentes de la matriz extracelular [71]. Los miofibroblastos no solo producen fibras de colágeno, sino que también son una fuente de varias moléculas de señalización, incluida una variedad de citocinas y quimiocinas, que con frecuencia actúan como estímulos proinflamatorios y profibróticos adicionales [72]. Debido a la formación de una red multidimensional entre los miofibroblastos, los fibroblastos y las fibras que sintetizan una matriz extracelular, es probable que la estructura cause heterogeneidad e interfiera con la conducción de impulsos. A pesar de ser no excitables, los fibroblastos son capaces de propagar corrientes eléctricas a través de conexinas [71]. Además, puede ocurrir una reducción en el potencial de membrana en reposo en los cardiomiocitos, lo que podría ser causado por la fuga de corriente de los cardiomiocitos, la aparición de potencial retardado o fluctuaciones en la duración del potencial de acción [73, 74]. La presencia de FA, a través de la disminución de la PA y la estimulación auricular rápida, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y la fibrosis inducida por SRAA podría depender de la PA [75]. La angiotensina II y el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1) son las moléculas más profibróticas [76]. Además, el TGF- β 1 a través del complejo SMAD regula al alza la expresión de los genes responsables de la fibrogénesis [71, 77]. Como consecuencia, conduce a un aumento de la síntesis de aldosterona, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa activación, así como aumento de los procesos de inflamación y apoptosis [71, 77]. Además, la angiotensina II aumenta el riesgo de FA al influir en la expresión de varios canales iónicos como la corriente de calcio entrante de tipo L y T, el componente rápido y lento de la corriente de potasio retardada o la corriente transitoria de potasio hacia afuera [78]. El papel de la aldosterona en el desarrollo de la FA parece ser crucial, ya que se observó un aumento de 12 veces en el riesgo de FA en pacientes con hiperaldosteronismo primario en comparación con aquellos con hipertensión esencial [79]. En general, todos estos procesos complejos se influyen mutuamente y profundizan los cambios estructurales y arquitectónicos de la AI, incluyendo una mayor susceptibilidad a la fibrosis auricular que ventricular [80]. Cabe destacar que la fibrilación auricular en sí misma intensifica la recuperación estructural de la AI y potencia el mantenimiento y la progresión de la arritmia a una FA persistente [81-83]



Cambios hemodinámicos

La hipertensión a largo plazo y, por lo tanto, la exposición al aumento de la poscarga en el ventrículo izquierdo pueden ser la razón del engrosamiento del músculo ventricular y la posterior aparición de HVI. La HVI con aumento coexistente de la rigidez ventricular y disminución de la función sistólica-diastólica del ventrículo izquierdo podría conducir a un aumento de la presión auricular izquierda [84]. Como consecuencia, la sobrecarga auricular excesiva provoca un estiramiento duradero, luego el agrandamiento y, finalmente, el deterioro de la contracción auricular y el aumento de la distensibilidad. Además, es probable que la hipertensión persistente cause deterioro en varios órganos a través de la vasoconstricción, el aumento de la fibrosis, proliferación o la apoptosis [85]. Varios estudios han demostrado la influencia de la duración de la hipertensión y el nivel de PA en la dilatación de la AI y el desarrollo de FA [86, 87]. Un estudio realizado en pacientes con FA después del aislamiento de la vena pulmonar reveló una reducción significativa en el volumen de AI después de una ablación exitosa entre aquellos con FA aislada, pero no entre aquellos con hipertensión concomitante [88]. Esta evidencia subraya el impacto crucial del aumento de la PA en la incidencia de FA.

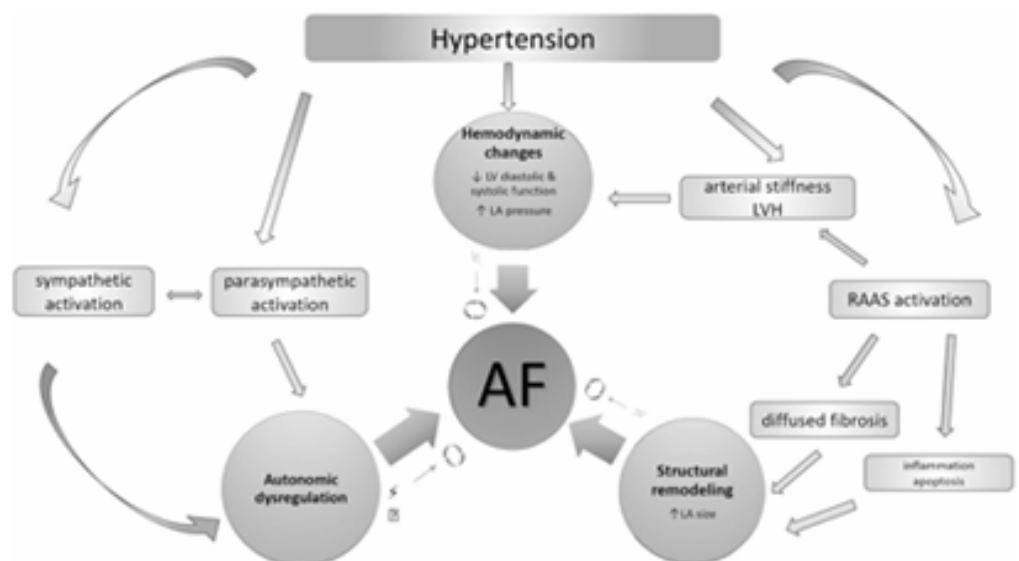
Cambios en el sistema nervioso autónomo

Las disregulaciones del sistema nervioso autónomo se consideran otro factor que contribuye al desarrollo de la FA. Algunos trabajos han informado que tanto la activación simpática como la parasimpática pueden desencadenar la arritmia [89, 90].

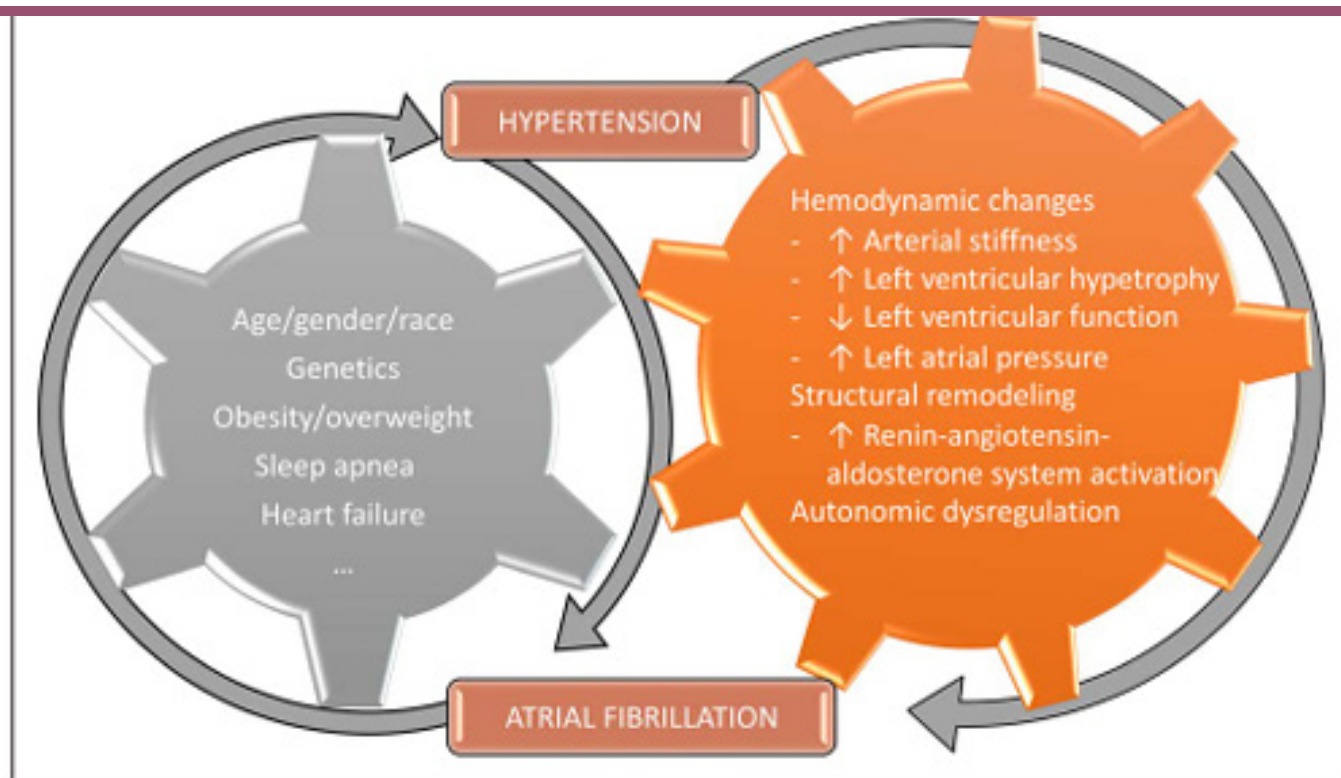
Mediante la estimulación de los receptores simpáticos β_1 -adrenérgicos, se produce una sobrecarga de calcio celular, principalmente debido al aumento de la afluencia de calcio y su liberación tanto del retículo sarcoplasma como de los receptores de rianodina [91]. Cuando el exceso de calcio es absorbido por la bomba de sodio-calcio, genera corriente eléctrica que puede causar un retraso después de la despolarización [91].

El sistema parasimpático también puede afectar la arritmia a través de los receptores muscarínicos. Su acción se basa en la inhibición de la corriente de calcio y el desencadenamiento de corrientes de potasio que resultan en una disminución de la refractariedad [91, 92]. La confirmación de la hipótesis de la contribución del sistema nervioso autónomo en el desarrollo de la FA puede ser proporcionada por estudios realizados en animales. La denervación simpática renal en animales mejoró los parámetros electrofisiológicos y disminuyó el porcentaje de recaída de la FA [93-95]. Sin embargo, el método es controvertido y parece ser menos relevante en humanos, principalmente debido a la reducción no significativa de la PA y a la reinervación relativamente rápida [96, 97].

fig. 1 Potential mechanisms of association between hypertension and AF. AF atrial fibrillation, LA left atrium, LV left ventricle, LVH left ventricle hypertrophy, RAAS renin angiotensin aldosterone system, $\square$ focal ectopic firing, $\circ$ reentry substrate



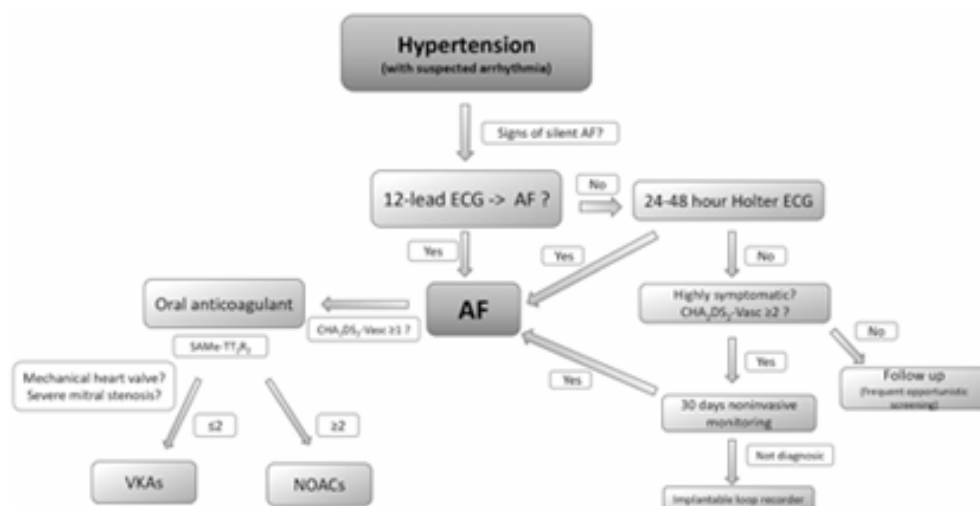
Relaciones mutuas entre hipertensión y fibrilación auricular.



Implicaciones terapéuticas de la FA y la hipertensión

Todo lo anterior indica una estrecha relación entre la hipertensión arterial y la FA. Teniendo en cuenta los mecanismos comunes de fisiopatología de estas dos enfermedades, se debe administrar un tratamiento adecuado para prevenir el desarrollo de FA y sus complicaciones en pacientes hipertensos. Dado que la fibrilación auricular silenciosa está en continuo crecimiento, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para buscar activamente y establecer el diagnóstico lo antes posible (ver Fig. 2). [98, 99]

Fig. 2 Proposed diagnostic pathway for patients with hypertension and suspected AF. AF atrial fibrillation, ECG electrocardiogram, NOACs non-vitamin K oral anticoagulants, VKAs vitamin K antagonists



Tratamiento
antihipertensivo

El control óptimo de la PA representa uno de los aspectos más importantes para la prevención de la FA, pero también para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la FA, incluido el accidente cerebrovascular [55, 100]. La disminución de la PA provoca una reducción de la tensión auricular y ventricular, seguida de una disminución de la fibrosis miocárdica, la rigidez auricular y la remodelación estructural [71, 101]. El tratamiento antihipertensivo adecuado mejora la supervivencia de los pacientes hipertensos [102]. De acuerdo con la mayoría de las guías de manejo de la hipertensión, la hipertensión se define como PA>140/90 mmHg y ese valor también se establece como un objetivo básico de tratamien-

to; sin embargo, cuando la medicación es bien tolerada, debe reducirse a 130/80 mmHg [103]. Puede haber un aumento de la incidencia de FA junto con una disminución de la PA sistólica por debajo del nivel óptimo (< 115 mmHg) [104]. Dado que la mayoría de los pacientes con FA muestran una frecuencia cardíaca elevada, las guías recomiendan el control de la frecuencia con el uso de betabloqueantes y/o bloqueadores cálcicos no dihidropiridínicos en el tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, los bloqueadores de calcio no dihidropiridínicos están contraindicados en pacientes con IC con función sistólica del VI reducida. En ellos se puede considerar la combinación de betabloqueantes con digoxina [103, 105]. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los bloqueadores de

los receptores de angiotensina (BRA) deben administrarse cuando se sospeche HVI. Se informó que los inhibidores de la ECA reducen la incidencia de FA hasta en un 15% en comparación con los bloqueadores de calcio [106, 107]. Algunos de los estudios sobre el bloqueo del SRAA causado por los BRA parecen ser aún más eficaces para prevenir la aparición de arritmias. Por ejemplo, el estudio LIFE mostró una reducción del 33% de la fibrilación auricular de nueva aparición entre los tratados con losartán en comparación con el atenolol [108]. Se mostró un efecto similar en otros ensayos, incluido el análisis de un conjunto de datos que comprendía 5 millones de sujetos, comparando los inhibidores de RAAS con otras clases de medicamentos [109, 110].

Table 1 Anti-hypertensive medications and prevention of new-onset AF		
Treatment	Trial/Study	Results
Losartan	Losartan Intervention For EndPoint reduction in hypertension (LIFE)	A 33% decrease in new-onset AF compared with treatment with atenolol (3.5% vs 5.3%)
Valsartan	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (VALUE)	A 16% decrease in new-onset AF compared with amlodipine
Beta-blockers (bisoprolol, metoprolol, bucindolol, Carvedilol, nebivolol)	Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis	A 27% decrease in new-onset AF in beta-blocker treated patients with congestive heart failure compared with placebo



Cuadro 2
Utilidad de inhibición de SRAA en FA (modificado de Ehrlich et al¹⁰)

Estudio	Población	N	Tratamientos	Seguimiento medio	Hallazgos principales
L'Allier et al ¹¹	HTA	10926	IECAs vs Ca2+ antagonistas	4,5 años	Reducción en la incidencia de FA (17,9 vs 18,9/1000 paciente-año, p=0,018)
Hansson et al ¹²	HTA	11018	Captopril vs beta bloqueante y/o diurético	6,1 años	No diferencias en FA
Hansson et al ¹³	HTA	6614	Beta bloqueantes o diuréticos vs IECAs vs Ca antagonistas	33249 pacientes-año	No diferencias en FA
Wachtell et al ¹⁴	HTA, HVI + FA	9193	Losartan vs atenolol	1471 pacientes-año	Reducción del objetivo primario compuesto: mortalidad cardiovascular, ictus, IAM (22,9 vs 36,2%, p=0,0009)
Fogari et al ¹⁵	HTA	250	Losartan+amiodarona vs amlodipino+amiodarona	12 meses	Reducción en la aparición de FA (13% vs 39%, p<0,008)
Pedersen et al ¹⁷	Post-IAM + Baja FEVI	1577	Trandolapril vs placebo	2-4 años	Reducción en la aparición de FA (2,8 % vs 5,3%, p<0,05)
Vermes et al ¹⁶	IC	6797	Enalapril vs placebo	2,9 años	Reducción en la aparición de FA (5,4% vs 24%, p<0,0001)
Maggioni et al ¹⁸	IC	4395	Valsartan vs placebo	23 meses	Menor incidencia de FA (5,12% vs 7,95%, p<0,0002)
Van den Berg et al ¹¹	IC +FA	30	Lisinopril vs placebo	12 semanas	Más pacientes en RS tras CV (p=NS)
Murray et al ¹²	Control del ritmo	732	IECAs vs no IECAs	3,5 años	No diferencias en recurrencias FA
Madrid et al ¹¹	Post-cardioversión eléctrica	154	Amiodarona vs amiodarona+irbesartan	254 días	Mejora en el mantenimiento del ritmo sinusal (55,9% vs 79,5%, p=0,007)
Ueng et al ¹⁴	Post-cardioversión eléctrica	125	Amiodarona vs amiodarona+enalapril	270 días	Mejora en el mantenimiento del ritmo sinusal (57,3% vs 74,3%, p=0,021)

FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; CV: cardioversión; RS: ritmo sinusal; IAM: infarto agudo de miocardio; NS: no significativo.

Anticoagulación

Teniendo en cuenta que la PA alta es un factor de riesgo común de accidente cerebrovascular (ACV), no solo entre los pacientes con FA, sino incluso entre aquellos con ritmo sinusal, y que la FA se asocia con un riesgo cinco veces mayor de ACV, la prevención de eventos tromboembólicos es una prioridad en individuos con ambos trastornos coexistentes [7, 111]. La hipertensión se incluye en las puntuaciones de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular, como la puntuación CHA2DS2 VASc más utilizada [112]. Debido al proceso de envejecimiento y a la adquisición de más comorbilidades, el riesgo general de accidente cerebrovascular cambia con el tiempo. Por lo tanto, los pacientes deben ser evaluados de forma regular y su régimen de tratamiento debe coincidir con su condición actual [113, 114]. Las guías recientes recomiendan considerar la terapia anticoagulante en todos los pacientes con factor de riesgo ≥ 1 [115]. Dado que todos los pacientes hipertensos tienen al menos un factor de riesgo adicional en la puntuación CHA2DS2-VASc, su beneficio clínico neto es positivo para la administración de anticoagulante oral [52]. Los antagonistas no vitamínicos K (NOAC) son el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes con FA e hipertensión. Debido al alto riesgo de

hemorragia en pacientes con FA e hipertensión, se debe prestar atención a la evaluación del riesgo de hemorragia para lograr la mejor relación riesgo/beneficio posible [116]. Las puntuaciones de riesgo de hemorragia deben utilizarse para identificar factores de riesgo susceptibles de prevenir, pero no para interrumpir la anticoagulación [52, 117]. De hecho, se deben realizar esfuerzos para reducir los factores de riesgo potencialmente reversibles, como la disminución de la PA a los valores <130/80 mmHg [103].

Control de frecuencia y ritmo

Varios estudios no lograron demostrar la superioridad entre las estrategias de control de frecuencia y ritmo en pacientes con FA [118]. Los pacientes con síntomas aparentes de arritmia serán los más beneficiados por el enfoque de control del ritmo [119]. En general, el control del ritmo se define como la restauración del ritmo sinusal y su posterior mantenimiento, e incluye la prescripción de fármacos, pero también la cardioversión, la ablación con catéter o la terapia combinada. La decisión con respecto al control del ritmo debe basarse en toda la presentación clínica, incluidos los síntomas, la carga de FA, las comorbilidades, la condición del paciente y el estado de anticoagulación [99, 119]. La ablación de la FA se puede

proponer a pacientes sintomáticos con FA recurrente. Es una alternativa a la terapia farmacológica que depende de la elección del paciente y de la relación riesgo/beneficio [52]. Incluso después de una ablación exitosa de FA, los pacientes hipertensos tienen mayor riesgo de recaída de arritmia que los normotensos [120]. En pacientes hipertensos de edad avanzada con forma sostenida de FA (FA persistente y permanente), el control del ritmo puede asociarse con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad en comparación con el control de la frecuencia [121]. En estas condiciones, los betabloqueantes y los bloqueadores de calcio no dihidropiridínicos parecen ser el tratamiento de elección, y la digoxina puede ser un medicamento de segunda línea [52]. Hoy en día, se recomienda el enfoque de control del ritmo para mejorar los síntomas en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la medicación adecuada para el control de la tasa [99].

Conclusiones

El papel de la hipertensión en el desarrollo, mantenimiento y progresión de la FA no puede sobreestimarse. Ambos órdenes comparten similitudes epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas. Por lo tanto, se requiere un enfoque integral necesario para prevenir la incidencia de arritmias y su progresión en individuos hipertensos. Un tratamiento antihipertensivo adecuado y su control regular pueden prevenir cambios estructurales y arquitectónicos en el músculo cardíaco, constituyendo el componente principal del manejo del paciente. No obstante, también debe ser prioritaria una anticoagulación adecuada, adaptada a la condición actual del paciente y equilibrada con el riesgo de sangrado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia. El tratamiento de la hipertensión forma parte de un

enfoque holístico de la atención de la FA, que se resume en la vía ABC [122]. Este último se refiere a la vía AF Better Care. El régimen propuesto para evitar el accidente cerebrovascular, un mejor manejo de los síntomas y una estrategia de reducción del riesgo cardiovascular y de comorbilidad ayudarán a combinar una mayor conciencia y detección de arritmias por parte del médico y del paciente con el manejo de los factores de riesgo y los síntomas. Se ha demostrado que la vía ABC se asocia con mejores resultados relacionados con la FA [123-125] y costos de atención médica [126]. El tratamiento de la FA debe ser de manera integrada y holística, como parte de un paquete de atención que incluya la detección de la hipertensión y el tratamiento proactivo.

¿Qué paciente con hipertensión debe someterse a un cribado de FA?

La importancia del cribado de la FA es cada vez más reconocida y recomendada por las sociedades cardiovasculares (Tabla S1) para prevenir las complicaciones tromboembólicas relacionadas con la FA con el inicio oportuno de la anticoagulación. Es especialmente importante en los pacientes hipertensos con FA, que tienen un 25% más de riesgo de eventos tromboembólicos. [151] Las guías de tratamiento de la FA recomiendan que la palpación del pulso se realice en las clínicas de atención primaria durante la medición rutinaria de la PA en todos los pacientes de ≥ 65 años, lo que se denomina cribado oportunista. El cribado oportuno de la FA también puede ser beneficioso en pacientes de edad avanzada.

Evite el accidente cerebrovascular con anticoagulación La hipertensión confiere un aumen-

to del 25% en el riesgo de accidente cerebrovascular y émbolos sistémicos y un aumento del 98% en el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con FA. [151] Este aumento del riesgo de hemorragia se observa en pacientes anticoagulados y no anticoagulados [152], lo que ilustra no solo los peligros potenciales de la anticoagulación en pacientes hipertensos, sino también el riesgo intrínseco de hemorragia en pacientes con FA e hipertensión. Dado que la hipertensión forma parte de la puntuación de riesgo CHA₂ DS₂-VASc, los pacientes hipertensos con FA con ≥ 1 factor de riesgo adicional incluido en esta puntuación deben recibir (a menos que esté contraindicado) anticoagulación oral para prevenir el accidente cerebrovascular y otros eventos embólicos. [153] Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K son el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes con FA e hipertensión. [153] Hay datos limitados sobre pacientes con FA y una puntuación CHA₂ DS₂-VASc de 1 (que incluiría la hipertensión sola) que tienen tasas de accidente cerebrovascular muy bajas, entre el 0,5 % y el 0,9 %. [154] Un estudio de cohorte reciente de varios países de 59 076 pacientes con bajo riesgo de accidente cerebrovascular (hipertensión en el 23 %) y con FA recién diagnosticada sugiere que el tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K puede asociarse con una tasa un 28 % menor de accidente cerebrovascular sin aumentar el sangrado intracraneal en comparación con ningún tratamiento anticoagulante. [155] Si la anticoagulación oral en pacientes con bajo riesgo de accidente cerebrovascular es clínicamente significativa o no y la rentabilidad es un tema de debate, [156] y debe probarse a través de un ensayo controlado aleatorizado.

REFERENCIAS

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134:441–50.
2. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37–55.
3. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 2287–323.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the framingham heart study. *JAMA*. 1994;271:840–4.
5. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors. *Circulation*. 2011;123:1501–8.
6. Emdin CA, Callender T, Cao J, Rahimi K. Effect of anti hypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials. *Europace*. 2015;17:701–10.
7. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061–7.
8. Charitakis E, Barmano N, Walfridsson U, Walfridsson H. Factors predicting arrhythmia-related symptoms and health-related quality of life in patients referred for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:494–502.
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*. 2007;28:1962–7.
10. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:837–47.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5.
12. Rahman F, Yin X, Larson MG, Ellinor PT, Lubitz SA, Vasan RS, et al. Trajectories of risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation in the framingham heart study. *Hypertension*. 2016;68:597–605.
13. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RL et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19:190–225.
14. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
15. Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China. *J Epidemiol*. 2008;18:209–16.
16. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:639–54.
17. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation*. 2010;122:2009–15.
18. Wong CX, Brown A, Tse H-F, Albert CM, Kalman JM, Marwick TH, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: the Australian and Asia-Pacific perspective. *Heart Lung Circ*. 2017;26:870–9.
19. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
20. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–51.
21. Freedman B. Screening for atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;135:1851–67.
22. Deif B, Lowres N, Freedman SB. Screening for atrial fibrillation above age 65 detects an asymptomatic subset at high risk of stroke. *Int J Cardiol*. 2013;164:371–2.
23. Wijesurendra RS, Casadei B. Seek and Ye shall find subclinical atrial fibrillation in high-risk elderly patients. *Circulation*. 2017;136:1284–7.
24. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48:79–87.
25. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120–9.
26. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015;46:936–41.
27. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–86.

28. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener H-C, Bernstein RA et al. Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients. *Circ Arrhythm Electro physiol.* 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003333>.
29. Sajeev JK, Koshy AN, Teh AW. Wearable devices for cardiac arrhythmia detection: a new contender? *Intern Med J.* 2019;49:570–3.
30. Ip JE. Wearable devices for cardiac rhythm diagnosis and management. *JAMA.* 2019;321:337.
31. Apple Watch Helps Detect AF: Is This the Future? 2019, <https://www.medscape.com/viewarticle/910509>. Accessed 9 Jul 2019.
32. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e146–e603.
33. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112:1142–7.
34. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol.* 2009;104:1534–9.
35. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol.* 2009;137:102–7.
36. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, et al. rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol.* 2005;15:194–6.
37. Bureau UC. International Data Base (IDB). <https://www.census.gov/programs-surveys/international-programs/about/idb.html>. Accessed 8 Jul 2019.
38. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154–62.
39. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med.* 2013;274:461–8.
40. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946–52.
41. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the framingham heart study. *Circulation.* 2004;110:1042–6.
42. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and life time risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949–53.
43. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ.* 2018;361:k1453.
44. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, Larson MG, Choi SH, Wang B, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation.* 2018;137:1027–38.
45. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 Update. *Circulation.* 2016;133:447–54.
46. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310:959.
47. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–23.
48. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:2256–65.
49. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2010;159:850–6.
50. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000102.
51. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:725–31.
52. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana. *Europace.* 2017;19:891–911.
53. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K, et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3: e001285.
54. Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with hypertension. *Hypertension.* 2016;68:544–5.
55. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114:1049–52.
56. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N–9N.

57. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146–52.
58. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men. *Hypertension*. 2012;59:198–204.
59. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008;21:1111–6.
60. Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, et al. Blood pressure and atrial fibrillation: a combined AF-CHF and AFFIRM analysis. *J Cardiovasc Elec trophysiol*. 2015;26:509–14.
61. Marott SCW, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Anti hypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014;35:1205–14.
62. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
63. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
64. Granger CB, Alexander JH, John MHS, et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:683–93.
65. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
66. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–24.
67. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455–90.
68. Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, Thanigaimani S, Neo M, Kuklik P, et al. Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats: unraveling the substrate in hypertension and ageing. *PLoS One*. 2013;8:e72416.
69. Pluteanu F, Heß J, Plackic J, Nikonova Y, Preisenberger J, Bukowska A, et al. Early subcellular Ca²⁺ remodelling and increased propensity for Ca²⁺ alternans in left atrial myocytes from hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2015;106:87–97.
70. Moore-Morris T, Cattaneo P, Puceat M, Evans SM. Origins of cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;91:1–5.
71. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:943–59.
72. Baum J, Duffy HS. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:376–9.
73. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453–68.
74. Miragoli M, Glukhov AV. Atrial fibrillation and fibrosis: beyond the cardiomyocyte centric view. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–16.
75. Seccia TM, Caroccia B, Adler GK, Maiolino G, Cesari M, Rossi GP. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble. *Hypertension*. 2017;69:545–50.
76. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*. 2010;106:1675–80.
77. Polejaeva IA, Ranjan R, Davies CJ, Regouski M, Hall J, Olsen AL, et al. Increased susceptibility to atrial fibrillation secondary to atrial fibrosis in transgenic goats expressing transforming growth Factor- β 1. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:1220–9.
78. Lau Y-F, Yiu K-H, Siu C-W, Tse H-F. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens*. 2012;26:563–9.
79. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243–8.
80. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, Melka J, Wehrens XHT, Dobrev D, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res*. 2016;109:467–79.
81. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114:1483–99.
82. Seccia TM, Caroccia B, Muesan ML, Rossi GP. Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role. *Int J Cardiol*. 2016;206:71–6.
83. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1472–82.
84. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265–325.
85. De Mello WC. Local renin angiotensin aldosterone systems and cardiovascular diseases. *Med Clin North Am*. 2017;101:117–27.
86. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1995;25:1155–60.
87. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension*. 2010;55:1150–6.

88. Fredersdorf S, Ucer E, Jungbauer C, Dornia C, Eglmeier J, Eissnert C, et al. Lone atrial fibrillation as a positive predictor of left atrial volume reduction following ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:26–32.
89. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753–9.
90. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, Song J, Gholmieh G, Fishbein MC, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:335–43.
91. Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger H-R, Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:215–24.
92. Carpenter A, Frontera A, Bond R, Duncan E, Thomas G. Vagal atrial fibrillation: What is it and should we treat it? *Int J Cardiol*. 2015;201:415–21.
93. Liang Z, Shi X, Liu L, Chen X, Shan Z, Lin K, et al. Renal denervation suppresses atrial fibrillation in a model of renal impairment. *PLoS One*. 2015;10:e0124123.
94. Wei Y, Xu J, Zhou G, Chen S, Ouyang P, Liu S. Renal denervation suppresses the inducibility of atrial fibrillation in a rabbit model for atrial fibrosis. *PLoS One*. 2016;11:e0160634.
95. Linz D, van Hunnik A, Hohl M, Mahfoud F, Wolf M, Neuberger H-R, et al. Catheter-based renal denervation reduces atrial nerve sprouting and complexity of atrial fibrillation in goats. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:466–74.
96. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059–68.
97. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–401.
98. Potpara TS, Lane DA. Diving to the foot of an iceberg: the SEARCH for undiagnosed atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2014;112:1–3.
99. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–962.
100. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–911.
101. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854–61.
102. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective studies collaboration. age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
103. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–
104. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, Piccini JP, Mahaffey KW, Becker RC, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J*. 2016;178:74–84.
105. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:806–17.
106. L'Allier PL, Ducharme A, Keller P-F, Yu H, Guertin M-C, Tardif J-C. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:159–64.
107. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152:86–92.
108. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712–9.
109. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26:403–11.
110. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs. *Ann Intern Med*. 2010;152:78.
111. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15:913–24.
112. Lip GYH, Freedman B, de Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017;117:1230–9.
113. Chang TY, Lip GYH, Chen SA, Chao TF. Importance of risk reassessment in patients with atrial fibrillation in guidelines: assess risk as a dynamic process. *Can J Cardiol*. 2019;35:611–8.
114. Chao T-F, Chen S-A. Using the scoring schemes in the right way: the dynamic assessment of stroke and bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2018;10:S2089–91.
115. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest*. 2018;154:1121–201.
116. Hughes M, Lip GYH. Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial

fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007;100:599–607.

117. Dan GA, Badila E, Weiss E, Laroche C, Boriani G, Dan A, et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational research programme pilot survey on atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;254:136–41.

118. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2014;160:760.

119. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:829–40.

120. Lin KJ, Cho SI, Tiwari N, Bergman M, Kizer JR, Palma EC, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:211–23.

121. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Van Gelder IC, RACE Investigators. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study. *Eur Heart J*. 2007;28:741–51.

122. Lip GYH. The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:627–8.

123. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med*. 2018;131:1359–66. e6.

124. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1261–7.

125. Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>.

126. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.003>.

127. Schnabel RB, Aspelund T, Li G, Sullivan LM, Suchy-Dacey A, Harris TB, et al. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in Whites and African Americans. *Arch Intern Med*. 2010;170:1909–17.

128. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. 2011;107:85–91.

129. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:3006–10.

130. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007;297:709.

131. Okin PM, Hille DA, Larstorp ACK, Wachtell K, Kjeldsen SE, Dahlöf B, et al. Effect of lower on-treatment systolic blood pressure on the risk of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Hypertension*. 2015;66:368–73.

132. O'Neal WT, Qureshi WT, Blaha MJ, Ehrman JK, Brawner CA, Nasir K, et al. Relation of risk of atrial fibrillation with systolic blood pressure response during exercise stress testing (from the Henry Ford Exercise Testing Project). *Am J Cardiol*. 2015;116:1858–62.

133. Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Melander O. Atrial fibrillation in the Malmö diet and cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:95–102.

134. Son MK, Lim N-K, Cho M-C, Park H-Y. Incidence and risk factors for atrial fibrillation in Korea: the National Health Insurance Service Database (2002–2010). *Korean Circ J*. 2016;46:515.

135. Verdecchia P, Dagenais G, Healey J, Gao P, Dans AL, Chazova I, et al. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global end point trial/telmisartan randomized assessment study in ace intolerant subjects with cardiovascular disease studies. *J Hypertens*. 2012;30:1004–14.

136. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1000–7.

137. Verdecchia P, Reboli G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41:218–23.

138. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J*. 2009;30:1113–20.

139. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Ras mussen LH, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16:308–19.

140. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries—the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–34.

141. Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol*. 2013;61:260–6.

142. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational,

prospective GARFIELD registry. PLoS One. 2013;8:e63479.

143. Lewis WR, Fonarow GC, Grau-Sepulveda MV, Smith EE, Bhatt DL, Hernandez AF, et al. Improvement in use of anticoagulation therapy in patients with ischemic stroke: results from get with the guidelines-stroke. Am Heart J. 2011;162:692–9.e2.

144. Huisman MV, Ma CS, Diener H-C, Dubner SJ, Halperin JL, Rothman KJ, et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. Europace. 2016;18:1308–18.

145. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J RHYTHM Registry. Circ J. 2011;75:1328–33.

146. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:320.

147. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33:1500–10.

148. Fosbol EL, Holmes DJN, Piccini JP, Thomas L, Reiffel JA, Mills RM, et al. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000110.

149. Chan PS, Oetgen WJ, Buchanan D, Mitchell K, Fiocchi FF, Tang F, et al. Cardiac performance measure compliance in outpatients. The American College of Cardiology and National Cardiovascular Data Registry's PINNACLE (Practice Innovation And Clinical Excellence) Program. J Am Coll Cardiol. 2010;56:8–14.

150. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace. 2014;16:6–14.

151. Harskamp RE, Lucassen WAM, Lopes RD, Himmelreich JCL, Parati G, Weert H. Risk of stroke and bleeding in relation to hypertension in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised controlled trials. Acta Cardiol. 2022;77:191–195. doi: 10.1080/00015385.2021.1882111

152. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, Bhatnagar N, Schulman S, Eikelboom J, Guyatt G. Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants. PLoS One. 2014;9:e88131. doi: 10.1371/journal.pone.0088131

153. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42:373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612

154. Wang J, Zhang DP, Liu HB, Zhong JC, Yang XC. Should atrial fibrillation patients with hypertension as an additional risk factor of the CHA2DS2 VASc score receive oral anticoagulation?. J Geriatr Cardiol. 2018;15:229–234. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.03.005

155. Komen JJ, Pottgard A, Mantel-Teeuwisse AK, Forslund T, Hjemdahl P, Wettermark B, Hallas J, Olesen M, Bennie M, Mueller T, et al. Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at low stroke risk: a multicentre observational study. Eur Heart J. 2022;43:3528–3538. doi: 10.1093/eurheartj/ehac111

156. McIntyre WF, Linz D. Atrial fibrillation and stroke: who is low risk and what are we going to do about it?. Eur Heart J. 2022;43:3539–3541. doi: 10.1093/eurheartj/ehac099

ENFERMEDAD CORONARIA E HIPERTENSIÓN

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck | Medicina Interna, Cardiología, Medicina Intensiva



La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma en 2021 que la hipertensión arterial se ha convertido en el principal factor de riesgo de muerte y discapacidad en todo el mundo.[1]

Según un informe publicado en 2017 por el Estudio de Cooperación Internacional sobre la Carga Mundial de Morbilidad, la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en todas las enfermedades a nivel mundial, con un estimado de 110 millones de personas que padecieron enfermedad coronaria y 8,92 millones de muertes debido a la enfermedad coronaria, y la prevalencia sigue aumentando. [2-4] La medicina basada en la evidencia y un gran número de investigaciones epidemiológicas clínicas muestran que la hipercolesterolemia y la hipertensión (HTA) son factores de riesgo de angina de pecho por cardiopatía coronaria. A través de múltiples estudios de análisis de riesgos de la angina de pecho con cardiopatía coronaria, la HTA generalmente se considera un riesgo importante

VISIÓN HOLÍSTICA DEL MANEJO DE ENFERMEDAD CORONARIA E HTA

La principal manifestación patológica de la hipertensión es una presión arterial alta crónica, a menudo acompañada de dislipidemia. Las anom-

alías lipídicas pueden promover lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias, lo que conduce a eventos cardiovasculares adversos e incluso la muerte. Se ha descrito una estrecha relación entre los factores de riesgo de hipertensión y los de enfermedad coronaria. Además, la hipertensión es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía coronaria. El control de la hipertensión arterial con cardiopatía coronaria es el reto clínico actual. En la actualidad, dada la ausencia de fármacos específicos para la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, su manejo se realiza principalmente de forma empírica. Tanto la hipertensión como la enfermedad coronaria dañan las células endoteliales vasculares y aumentan la actividad plaquetaria y la viscosidad de la sangre, lo que agrava la enfermedad en las arterias coronarias [5]. El tratamiento de los pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria es principalmente la reducción de la presión arterial, la viscosidad plasmática, la agregación plaquetaria y la regulación de los niveles de lípidos en sangre.

BETABLOQUEO Y ENFERMEDAD CORONARIA

El estudio Global Burden of Disease informó que la PA anormal contribuye en gran medida a la mor-

talidad mundial por todas las causas. [6] Los estudios clínicos han mostrado una relación fuerte, continua y lineal entre la presión arterial elevada y ECV. [7] En este contexto, un meta-análisis reveló que cada reducción de 10 mmHg en la PAS redujo significativamente los eventos de ECV, enfermedad arterial coronaria (EAC), accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (IC), y la mortalidad por todas las causas. [8] En otro informe, se observó que una reducción de 5 mmHg en la PAS disminuyó la mortalidad relacionada con los accidentes cerebrovasculares y la cardiovascular (CV) en un 14 % y un 9 %, respectivamente. [9] Debido a la relación observada entre la PA y la frecuencia cardíaca en reposo (FCR) promedio, [10,11] la frecuencia cardíaca central se considera un fuerte predictor de mortalidad total y hospitalización por IC en pacientes con hipertensión. [12], por lo tanto su reducción es imperativo para un mejor pronóstico de las personas que padecen hipertensión.

Los beta-bloqueadores de los receptores adrenérgicos (b-bloqueantes) son los fármacos más comunes que se recetan para controlar la hipertensión. [13] Son heterogéneos en su actividad y se clasifican en consecuencia. Los bloqueadores b de primera generación se unen de forma no selectiva a adrenoreceptores b₁ o b₂, mientras que los de segunda generación son cardiosselectivos con mayor afinidad por los receptores b₁ que b₂ adrenérgicos. [14] Los bloqueadores b de tercera generación son vasodilatadores que bloquean los receptores adrenérgicos α₁, estimulan los receptores adrenérgicos b₂, generan ON y son antiinflamatorios. [15-16] Los bloqueadores

B actúan disminuyendo la FCR, lo que aumenta el gasto cardíaco y reduce la liberación de renina y la actividad del sistema nervioso simpático (SNS). [17-19] con indicación clínica de uso en infarto de miocardio (IM), la angina de pecho y la disfunción ventricular izquierda. [20-22]

Sin embargo, la mayoría de las guías de HTA, no recomiendan los bloqueadores B como tratamiento de primera línea basándose en los resultados del estudio de Dahlöf et al., que informó de un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular entre los pacientes con hipertensión tratados con aten-

jo recomendó el uso de b-bloqueadores en combinación para las afecciones que requieren control de la frecuencia, post-infarto de miocardio y la angina sintomática. [25] Estudios controlados aleatorios (EAC) y meta-análisis recientes han demostrado que los bloqueadores B son tan eficaces como otras clases de fármacos antihipertensivos para prevenir los episodios CV graves, excepto los accidentes cerebrovasculares. [8,26,27].

Anteriormente, en el Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS I) se observó que el bisoprolol puede reducir significativamente la mortalidad por todas las causas en pacientes con IC.[28] Esto se confirmó aún más con los resultados del CIBIS II, que mostraron que el bisoprolol mejoró la supervivencia de los pacientes con IC, independiente-

mente de su frecuencia cardíaca basal.[29] Además, en el estudio BISO-ART, el bisoprolol disminuyó la PAS central y la presión del pulso aórtico de manera más significativa que el atenolol en pacientes con hipertensión. [30]

Se ha reportado un tono más alto del SNS en condiciones como prehipertensión, hipertensión límitrofe, hipertensión leve, moderada y severa, hipertensión primaria (particularmente en pacientes con embarazo), hipertensión relacionada con el embarazo y en hipertensión sistólica sistodiastólica y sistólica aislada de pacientes ancianos. [31-33] Por lo tanto, se considera que los fármacos como los bloqueadores B que pueden antagonizar los efectos de la actividad alta del SNS podrían ser útiles para controlar al menos en estos grupos la hipertensión. [14] El ensayo EUROPA publicado por la ESC en 2008 mostró que entre 12 205 pacientes con angina estable, la



en comparación con los tratados con un bloqueador de los receptores de angiotensina. [23,24] En las directrices 2018 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Hipertensión para el tratamiento de la hipertensión se recomendó que se usaran las cinco clases de fármacos antihipertensivos, incluidos los bloqueadores B, para el tratamiento de la hipertensión. [25] Además, este grupo de traba-

mortalidad total, la mortalidad CV y la tasa total de hospitalización de los pacientes con frecuencia cardíaca >75 latidos/min aumentaron en un 21%, 24% y 51%, respectivamente, en comparación con aquellos con frecuencia <

75 latidos/min.[34]. Además, el estudio BEAUTIFUL encontró que en pacientes con enfermedad coronaria estable con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y una frecuencia ≥ 70 latidos/min, la ivabradina puede reducir la hospitalización por infarto de miocardio mortal y no mortal, y también eventos como la revascularización coronaria, en comparación con el grupo de placebo. [35] Las guías de manejo para la angina inestable y la NSTEMI en China también recomiendan el uso de betabloqueadores para lograr el objetivo de frecuencia cardíaca de 50 a 60 latidos/min. Si bien

se recomienda una frecuencia cardíaca objetivo de 55 a 60 latidos/min, su límite inferior podría incluso reducirse hasta 50 latidos/min si los síntomas de bradicardia están ausentes en pacientes con angina grave.

El estudio BEAUTIFUL, realizado por Kim Fox et al., confirmó un mayor riesgo CV en pacientes con EAC con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con frecuencia ≥ 70 latidos/min HR.[46] [36]

En el ensayo CIBIS, se notificaron mejores desenlaces CV en pacientes con IC después del tratamiento con bisoprolol.[28] Además, en el ensayo CIBIS-ancianos (CIBIS-ELD) se observó una mejora significativa en los desenlaces cardíacos tras el tratamiento con bisoprolol. [37]

COEXISTENCIA DE HTA Y ANG-II EN EL RIESGO DE LA ENF. CORONARIA

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más ampliamente aceptado y modificable para la ECV. [38,39]

Estudios previos han demostrado que Ang II no solo es mayor en individuos con PA alta, sino que también es un predictor de hipertensión. [40,41]

La Ang II tiene varios efectos directos sobre las células de la pared vascular, incluyendo la activación de vías pro-apoptóticas, la generación de especies reactivas de oxígeno[37], la proliferación de células de músculo liso vascular (CMV) [44], la proinflamación [42], el aumento de la degeneración endotelial

[49] y la reducción de la regeneración vascular [50]. Todos estos efectos son críticos para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y un síndrome coronario agudo.

Estudios previos demostraron que la infusión de Ang II produce de forma independiente una aterosclerosis acelerada y la formación de aneurismas en el modelo de ratones con deficiencia de apolipoproteína E. [45,46] El estudio LIFE reportó una tasa de eventos vasculares significativamente reducida en los pacientes que recibieron el inhibidor del receptor AT1 losartán en comparación con

los tratados con el b-bloqueante atenolol, aunque la reducción de la PA no difirió entre los dos grupos 48. Del mismo modo, el estudio HOPE [47] también demostró que el inhibidor de la ECA ramipril redujo significativamente los eventos cardiovasculares en individuos con alto riesgo, a pesar de una reducción muy modesta de la PA. Estos resultados parecen sugerir que la disminución de la infusión de Ang II probablemente proporciona un efecto no hemodinámico que probablemente sea independiente de la disminución de la PA.

MANEJO DE ENFERMEDAD CORONARIA E HTA EN EDAD AVANZADA DILEMA AUN NO RESUELTO

El tratamiento antihipertensivo es una de las intervenciones farmacológicas más útiles para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad cardiovascular. [51] La evidencia de los ensayos clínicos ha demostrado consistentemente beneficios significativos de la disminución de la presión arterial (PA) en varios pacientes, incluidos los pacientes ancianos con hipertensión, [52-55]

Aunque las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) recomiendan un objetivo de tratamiento que reduce la PA a una edad avanzada y otros factores de riesgo coronario convenciona-

les se asocian con malos resultados en pacientes con EAC. [56-59] Ya desde el JNC VIII [60] se recomienda tratar a los adultos mayores con niveles de PA sistólica (PAS) ≥ 150 mm Hg. Publicándose desde entonces varios estudios sólidos que respaldan estas pautas, [53,54,61] muchos médicos dudan en tratar a los pacientes hipertensos de edad avanzada de manera agresiva debido a las preocupaciones sobre los riesgos de caídas, demencia y deshidratación que podrían ocurrir con un control más intensivo de la PA. Para las personas ≥ 80 años, las guías sugieren que el tratamiento no debe iniciarse hasta que la PAS sea de >160 mm Hg. [55]

Un análisis secundario derivado del Estudio Internacional de Verapamilo SR/Trandolapril (INVEST) informó que la PAS estrictamente controlada (<



130 mm Hg) en pacientes con hipertensión, diabetes y EAC no se asoció con mejores resultados cardiovasculares en comparación con el control habitual de la PA (130-140 mm Hg). [62] Varios estudios en pacientes con hipertensión con EAC demostraron una relación en forma de "J" entre la terapia antihipertensiva y los eventos CV posteriores. [63 – 65]

Se consideró que los resultados eran el resultado de una disminución excesiva de la PA que conducía a una alteración de la perfusión miocárdica. [66-70] Hasta la fecha, existen informes limitados sobre el efecto de la terapia antihipertensiva en los resultados clínicos según la edad en pacientes con hipertensión y EAC.

En el Hypertension en el Very Elderly Trial (HYVET), [71] la disminución moderada de la PA con diuréticos, con o sin inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, fue beneficiosa incluso en personas ≥ 80 años con hipertensión. Aunque el propósito de reducir la PA en pacientes con hipertensión y EAC es prevenir la morbilidad cardiovascular, el análisis secundario del ensayo INVEST mostró que el control intensivo de la PA (< 130 mm Hg) en pacientes con hipertensión, diabetes y EAC no se asoció con mejores resultados cardiovasculares en comparación con el control habitual de la PA (130-140 mm Hg) [20].

Recientemente, el Ensayo de Intervención de la Presión Arterial Sistólica (SPRINT), un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, informó que el control intensivo de la PA (< 120 mm Hg para la PA sistólica) resultó en tasas más bajas de eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales y muerte por cualquier causa, en comparación con el control estándar de la PA (< 140 mm Hg) entre pacientes con factores de riesgo cardiovascular pero sin diabetes. [72] El manejo de los factores

de riesgo y los métodos mejorados de revascularización coronaria han mejorado con el tiempo, y los nuevos métodos de tratamiento pueden afectar la tasa de eventos cardiovasculares posteriores. En el estudio HIJ-CREATE, más del 80% de los participantes se sometieron a una revascularización coronaria antes de la inclusión. Los resultados sugieren que una menor PA se asoció con mejores resultados clínicos en pacientes con hipertensión y EAC en la era contemporánea de la revascularización coronaria. Los médicos deben ser conscientes de los efectos adversos debidos a la disminución excesiva de la PA, como caídas, fracturas, progresión de la demencia y deshidratación, especialmente en los ancianos. [73,74] Un subanálisis de SPRINT demostró que entre los adultos ambulatorios ≥ 75 años, el control intensivo de la PA (PAS < 120 mm Hg) resultó en tasas significativamente más bajas de eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales, incluso en participantes con un índice de fragilidad alto. [61]. Por otro lado, en los pacientes de edad avanzada, la PAS en el inicio fue mayor y la PAD fue menor en comparación con los valores de los otros grupos de edad. Una presión arterial más alta puede tener influencias multifacéticas, como la progresión de la arteriosclerosis y la disminución de la elasticidad de los vasos sanguíneos, que también acompañan al envejecimiento y a la presencia de múltiples comorbilidades.

Aunque la hipertensión es uno de los factores de riesgo más corregibles para las complicaciones cardiovasculares en el futuro, las guías recientes recomiendan que no debemos disminuir el valor objetivo de los niveles de PAS en pacientes mayores. [55,73] El subanálisis de SPRINT demostró claramente que la disminución intensiva de la PA

resultó en tasas significativamente más bajas de eventos cardiovasculares adversos incluso en los pacientes de edad ≥ 75 años. [61]. Estudios previos en pacientes con hipertensión arterial coronaria reportaron una relación en forma de "J" entre la disminución de la PA y los eventos adversos cardiovasculares. [63-65] Una explicación para el fenómeno de que la terapia de disminución de la PA excesiva resultó en peores resultados clínicos fue que la disminución de la PA disminuyó el flujo sanguíneo coronario y provocó isquemia miocárdica. [66-67]

Los investigadores de INVEST sugirieron que los pacientes que se habían sometido a terapia de revascularización coronaria antes de la inscripción toleraban una PA más baja relativamente mejor que aquellos que no se habían sometido a revascularización coronaria.[64]

ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

Una presión arterial de $\geq 115/75$ mmHg aumenta exponencialmente la mortalidad relacionada con la enfermedad de las arterias coronarias [75]. Según un metaanálisis del estudio BPLTTC, la reducción de la presión arterial disminuye la incidencia de enfermedad arterial coronaria en pacientes hipertensos, independientemente del tipo de enfermedad arterial o fármaco antihipertensivo utilizado [79]. En particular, los BCC de acción prolongada y los inhibidores del SRAA previenen la aparición de la enfermedad arterial coronaria y los eventos cardiovasculares [78,80]. Para la prevención primaria/secundaria de la enfermedad de las arterias coronarias, la terapia antiplaquetaria, la terapia reductora del colesterol LDL con estatinas, la intolerancia a la glucosa/control de la diabetes y el control de los factores de riesgo, como el abandono del tabaquismo, son importantes además del tratamiento de la hipertensión [74, 83-85]. Además de la terapia farmacológica, la isquemia miocárdica debe evaluarse en cooperación con los cardiólogos y, si es necesario, se recomienda la revascularización coronaria para aliviar los síntomas anginosos y prevenir eventos cardiovasculares [86]. Varios ECA controlados con placebo con pacientes con enfermedad de las arterias coronarias mostraron que la disminución estricta de la PAS previno la enfermedad de las arterias coronarias, reduciendo el riesgo coronario. Un metaanálisis en el que participaron 66.504 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias indicó que la disminución de la presión arterial a una PAS de ≤ 130 mmHg disminuyó la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 30% y la de accidente cerebrovascular en un 20%, sin aumentar la muerte por todas las causas o la muerte cardiovascular en comparación con la presión arterial que disminuyó a una PAS de 136-140 mmHg, y que disminuyó la incidencia de infarto de miocardio y angina de pecho en un 10%. respectivamente, aunque no hubo significación estadística [87]. Además, se realizó un metanálisis en el que

participaron 64.162 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias con una presión arterial de ≤ 130 mmHg disminuyó la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 30% y la de accidente cerebrovascular en un 20%, sin aumentar la muerte por todas las causas o la muerte cardiovascular en comparación con la disminución de la presión arterial a una PAS de 136-140 mmHg, y que disminuyó la incidencia de infarto de miocardio y angina de pecho en un 10%, respectivamente, aunque no hubo significación estadística. Además, se realizó un metanálisis en el que participaron 64.162 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias con una presión arterial de $< 140/90$ mmHg (sin hipertensión) mostró que la administración de fármacos antihipertensivos disminuyó la incidencia de accidente cerebrovascular en un 23%, la de infarto de miocardio en un 20%, la de insuficiencia cardíaca en un 29%, la tasa de mortalidad cardiovascular en un 17% y la tasa de mortalidad total en un 13% [88]. Se consideró la posibilidad de que una disminución excesiva de la PAD pueda aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares (fenómeno de la curva J) Sobre la base de estos resultados, se recomienda que la presión arterial objetivo en pacientes con enfermedad arterial coronaria sea $< 130/80$ mmHg. Un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria con una PAD baja se relaciona con la isquemia miocárdica en la mayoría de los casos. Un análisis adicional del estudio INVEST y un subanálisis del estudio de cohorte 1 de CREDO-Kyoto mostraron que La revascularización mejoró la seguridad del control de la presión arterial en estos pacientes, incluidos los pacientes mayores [76, 89-91]. Además, una disminución de la PAD relacionada con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), la ERC, la aterosclerosis avanzada (aumento de la presión del pulso, antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes de enfermedad cerebrovascular) o enfermedades sistémicas

aumenta la incidencia de eventos cardiovasculares (causalidad inversa) en muchos casos. Por lo tanto, en los pacientes con una PAD baja, es importante manejar las comorbilidades o factores de riesgo además del cribado de isquemia miocárdica. Se debe realizar un descenso de la presión arterial, al tiempo que se comprueba la tolerabilidad, como la aparición de síntomas de isquemia cerebral, disfunción renal, fatiga general, síntomas de angina de pecho/cambios electrocardiográficos, especialmente en pacientes muy mayores.



Angor pectoris

La angina de pecho es causada por la estenosis orgánica limitante del flujo o espasmo coronarios. La angina de pecho atribuida al vasoespasmo coronario se observa con frecuencia, pero la presencia concomitante de los dos factores también se observa en muchos pacientes. Los fármacos de primera elección para la angina de esfuerzo relacionada con la estenosis orgánica de la arteria coronaria son los β bloqueadores sin acción simpaticomimética endógena y los BCC (del tipo dihidropiridina de acción prolongada, preparaciones de diltiazem de liberación sostenida) [92,106]. Para los pacientes con angina en reposo o en reposo/esfuerzo, en los que puede estar involucrado el vasoespasmo coronario, se seleccionan los BCC como fármacos de primera elección independientemente del nivel de presión arterial para prevenir el vasoespasmo coronario [93-95]. Dado que los bloqueantes β pueden exacerbar el espasmo de los vasos coronarios, se recomienda un BCC o una combinación de un BCC y un bloqueador selectivo β_1 cuando el mecanismo de la

angina de pecho no está claro. Si una disminución de la presión arterial es insuficiente, se debe agregar un inhibidor del sistema canales de calcio o SRAA. Los BCC de dihidropiridina de acción corta pueden inducir isquemia miocárdica por una caída rápida de la presión arterial o taquicardia refleja; por lo tanto, están contraindicados.

Infarto de miocardio antiguo

En los pacientes con infarto miocárdico antiguo, se deben utilizar fármacos antihipertensivos para prevenir eventos cardiovasculares y mejorar el pronóstico, además del control de la presión arterial. Se encontró que los bloqueadores de β sin acción simpaticomimética endógena reducen significativamente las recurrencias del infarto de miocardio y la muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio antiguo [959, 960]. En pacientes con infarto de miocardio con fracción de eyección del VI (FEVI) reducida (<40%) o pacientes con infarto de miocardio/síndrome coronario agudo dentro de los 3 años posteriores al inicio, se

deben usar bloqueadores de β (carvedilol, bisoprolol) para la prevención secundaria de la enfermedad de las arterias coronarias [96-97]. En los pacientes con infarto de miocardio con FEVI reducida, los inhibidores del SRAA previenen la remodelación y la reducción de la FEVI, y disminuyen la incidencia de eventos cardíacos, como insuficiencia cardíaca y muerte súbita, mejorando el pronóstico [98-101]. En las Guías para la prevención secundaria del infarto de miocardio en Japón, Europa y Estados Unidos, se recomiendan los inhibidores de la ECA como primera opción de los inhibidores del SRAA, y se describe que los BRA deben seleccionarse si son intolerantes para los inhibidores de la ECA [944-946]. En pacientes con disfunción sistólica del VI grave, la adición de un antagonista MR de la terapia farmacológica estándar con un inhibidor del sistema RAA + un β bloqueante + un diurético mejora aún más el pronóstico [103]. Si el control de la presión arterial es insuficiente a pesar del tratamiento estándar a las dosis máximas toleradas, se debe agregar un CCB de acción prolongada [104-105].

EN SINTESIS: EN LA ASOCIACIÓN HTA Y ENF CORONARIA

La presencia de HTA empeora el pronóstico de la cardiopatía isquémica. No hay ensayos clínicos con asignación aleatoria que hayan evaluado específicamente los beneficios de disminuir la PA en pacientes con angina o con infarto previo, sin embargo, en base a estudios epidemiológicos sabemos que el tratamiento antihipertensivo es eficaz en la prevención secundaria de estos pacientes lo cual está en relación probable con el descenso de la presión arterial y se ha demostrado efectivo con PA < 140/90 e incluso 130/80 e inferiores. Los betabloqueantes y los antagonistas del calcio son dos grupos de fármacos que tienen propiedades antianginosas y antihipertensivas. Los betabloqueantes parecen ser liger-

amente superiores, además de tolerarse mejor, por lo que constituyen la primera elección; en caso de IAM previo, son preferibles sin actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Si los betabloqueantes están contraindicados, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) son una alternativa, siempre que esté conservada la función sistólica de ventrículo izquierdo. Si la monoterapia no es suficiente para controlar la PA se asociarán antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción prolongada. Numerosos estudios han demostrado la utilidad del tratamiento con IECAs en pacientes con cardiopatía isquémica. El ramipril (10 mg) añadido al tratamiento

convencional en pacientes con angina estable disminuye un 22% el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares frente a placebo. En pacientes post-IAM el tratamiento con IECAs reduce el riesgo tanto en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda como en función sistólica conservada. En pacientes que han tenido un infarto el uso de antagonistas del calcio que aumentan la frecuencia cardíaca tienen efectos perjudiciales sobre la mortalidad por lo que deben evitarse. En ensayos recientes se han evidenciado resultados similares entre IECA y ARA II, pero debemos advertir que la asociación de ambos no ha aportado un mayor beneficio.

RECOMENDACIONES	Evidencia
En pacientes con enfermedad coronaria crónica, el tratamiento antihipertensivo con diferentes fármacos incluidos BCC se ha demostrado beneficioso.	IA
Los BB y BCC, en este orden son los fármacos de elección en el tratamiento de los pacientes hipertensos con angina estable.	IB
Los BB (sin ISA) son los fármacos de elección en el tratamiento de HTA con historia de IAM. También son útiles IECAS, ARA II y antagonistas de aldosterona.	IA
En HTA con IAM previo con o sin disfunción sistólica de ventrículo izquierdo se debe considerar el uso de un IECA si no existe contraindicación o intolerancia.	IA
Los BBC no deben formar parte del tratamiento de elección en pacientes con HTA que han sufrido un IAM. En caso necesario se pueden utilizar verapamilo o diltiazem si la función sistólica está conservada. No se debe utilizar Nifedipino de liberación inmediata.	IB



REFERENCIAS

- 1 Al-Makki A, Di Pette D, Whelton PK, et al. Hypertension pharmacological treatment in adults: a world health organization guideline executive summary. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979). 2022;79(1):293-301.
- 2 Guidelines for rational use of coronary heart disease (2nd edition). *Front Med China* 2018;10:1-30.
- 3 WangKH,WuJR,DuanXJ,etal.ComparativeefficacyofChineseherbal injections for angina pectoris: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;43:208-17.
- 4-[8] Chen RG, Yang YJ, Miao F, et al. 3-year risk prediction of coronary heart disease in hypertension patients: a preliminary study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2017;2017: 1182-5.
- 5 Y.J. Hong,M.H.Jeong,K.H.Choetal.,“Impactofrenalfunc tion on changes of plaque characteristics in non- intervened coronary segments after rosuvastatin treatment in patients with angina pectoris and hypertension,” *International Journal of Cardiology*, vol. 187, pp. 286-287, 2015.
- 6- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl* 2016;388:1659-1724. doi: 10.1016/ S0140-6736(16)31679-8.
7. Wu C-Y, Hu H-Y, Chou Y-J, Huang N, Chou Y-C, Li C-P. High bloodpressure andall-cause and cardiovascular disease mortalities in community-dwelling older adults. *Medicine (7Baltimore)* 2015;94: e2160. doi: 10.1097/MD.00000000000002160.
- 8- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta analysis. *Lancet* 2016;387:957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15) 01225-8.
- 9- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
- 10-. Fernandes RA, Freitas Junior IF, Codogno JS, Christofaro DGD, Monteiro HL, Roberto Lopes DM. Resting heart rate is associated with blood pressure in male children and adolescents. *J Pediatr* 2011;158:634-637. doi: 10.1016/j. jped.2010.10.007.
- 11.-Christofaro DGD, Casonatto J, Vanderlei LCM, Cucato GG, Dias RMR. Relationship between resting heart rate, blood pressure and pulse pressure in adolescents. *Arq Bras Cardiol* 2017;108:405-410. doi: 10.5935/abc.20170050.
- 12.- WangA,LiuX,GuoX,DongY,WuY,HuangZ,etal.Restingheartrate andriskofhypertension: results of the Kailuan cohort study. *J Hypertens* 2014;32:1600-1605. doi: 10.1097/HJH.0000000000000230.
- 13.- Ram CVS. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol* 2010;106:1819-1825. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.023.
- 14- GorréF, VandekerckhoveH.Beta-blockers:focuseonmechanismofaction. *Acta Cardiol* 2010;65:565-570. doi: 10.2143/ AC.65.5.2056244.
- 15-. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-1762. doi: 10.1016/j. jacc.2009.05.015.
- 16- Bakris G. An in-depth analysis of vasodilation in the management of hypertension: focus on adrenergic blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:379-387. doi: 10.1097/FJC.0b013e31819fd501.
- 17.- Antman EM. *Cardiovascular Therapeutics: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed.London: Elsevier Health Sciences; 2012.
- 18.- Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub5.
- 19-- Dézsi CA, Szentes V. The real role of b-blockers in daily cardiovascular therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017;17:361-373. doi: 10.1007/s40256-017-0221-8.
- 20-. Steg PG, De Silva R. Beta-blockers in asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:253-255. doi: 10.1016/j. jacc.2014.04.043.
- 21-Custodis F, Reil J-C, Laufs U, Böhm M. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. *J Cardiol* 2013;62:183-187. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.02.018.
22. Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. The Cochrane Collaboration . Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub3.
- 23.- JamesPA,OparilS,CarterBL,CushmanWC,Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel membersappointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
- 24- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl* 2002;359:995 1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
- 25- Williams B, ManciaG,Spiering W, Agabiti RoseiE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104. doi: 10.1093/ eurheartj/ehy339.

- 26-. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160. doi: 10.1097/HJH.0000000000001547.
- 27-. EmdinCA,RahimiK,NealB,CallenderT,PerkovicV,PatelA.Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. *JAMA* 2015;313:603. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
- 28-. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9 13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
- 29.- Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen Grandjean M,et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001;103:1428–1433. doi: 10.1161/01.CIR.103.10.1428.
- 30-. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:54–65. doi: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
- 31-. Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1990;8:S53–S57.
- 32.-. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancina G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestiveheart failure. *Hypertens Dallas Tex* 1998;1979:64–67. Doi: 10.1161/01.HYP.31.1.64.
- 33.- Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010;23:1052–1060. doi: 10.1038/ajh.2010.154.
- 34 -. Fox KM. EURopean Trial On Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl* 2003;362:782–788. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14286 9.
- 35.- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
- 36- GrassiG.Sympathomodulatoryeffectsofantihypertensivedrugtreatment. *Am J Hypertens* 2016;29:665–675. doi: 10.1093/ajh/hpw012.
- 37- Düngen H-D, Musial-Bright L, Inkrot S, Apostolovic´ S, Edelmann F, Lainscak M, et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:907–914. doi: 10.1002/ejhf.121.
- 38- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365: 217–223. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, et al.
- 39- Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens*. 2007; 25:73–79
- 40- Yu Y, Xue BJ, Wei SG, et al. Activation of central PPAR- γ attenuates angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2015;66: 403–411.
- 41- Herichova I, Szantoova K. Renin–angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endo*. 2013;47:39–52.
- 42.- Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101:1372–1378.
- 43.- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233–241.
- 44.- Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part II: AT(1) receptorregula receptor regulation. *Circulation*. 2002;105:530–536.
- 45.- Doran DE, Weiss D, Zhang Y, et al. Differential effects of AT1 receptor and Ca²⁺ channel blockade on atherosclerosis, inflammatory gene expression, and production of reactive oxygen species. *Atherosclerosis*. 2007;195:39–47.
- 46.- Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;105:1605–1612.
- 47.- THOPES Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patient. *New Engl J Med*. 2000;342:145–153.
- 48.- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003. Coppo M, Band
- 49 Wassmann S, Czech T, Van EM, et al. Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/ angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice. *Circulation*. 2004;110:3062.
- 50 Kobayashi K, Imanishi T, Akasaka T. Endothelial progenitor cell differentiation and senescence in an angiotensin II-infusion rat model. *Hypertens Res*. 2006;29:449.
- 51.-Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- 52-. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with

- conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-616.
- 53- Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:486-493.
- 54.-. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, et al. Effect modification by age on the benefit or harm of antihypertensive treatment for elderly hy pertensives: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2019;32:163-174.
- 55.-. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.
- 56- de Araujo GP, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-872
- 57- Satilmisoglu MH, Ozyilmaz SO, Gul M, et al. Predictive values of D-dimer assay, GRACE scores and TIMI scores for adverse outcome in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:393-400.
- 58- Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:911-921.
- 59- Okura N, Ogawa H, Kato H, Yamauchi T, Hagiwara N. Long-term prog nosis of patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] registry). *Int J Cardiol*. 2012;159:205-210.
- 60- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guide line 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;311:507-520.
- 61- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease out comes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-2682.
- 62 Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hyperten sive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-68
- 63 Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped re lationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*. 2002;136:438-448
- 64.-. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-893. 21. Bavry AA, Anderson R
- 65- Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes among hyper tensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VERapamil-SR/Trandolapril study. *Hypertension*. 2010;55:48-53.
- 66- Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, et al. Effect of antecedent hyper tension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. *Hypertension*. 2008;51:48-54.
- 67.-. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: an anal ysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2897-2908.
- 68.-. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl):S49-S57.
- 69- Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of inten sive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-1610.
- 70.-. White WB, Jalil F, Cushman WC, et al. Average clinician-measured blood pressures and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic heart disease in the Examine trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e00911426
71. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hy pertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-1898.
- 72.-. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
- 73- Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014;37:253-390.
- 74 .. Piepoli MF, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 Eur opean Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Pre vention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. PMID: 27222591
- 75.-. Lewington S, et al. Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. PMID: 12493255 (Erratum in *Lancet*. 2003; 361: 1060.)
- 76.-. Messerli FH, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93. PMID: 16785477
- 77.-. Sipahi I, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hyper tensive blood pressure levels on progression of coronary ather osclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:833-8. PMID: 16904557
- 78.-. Yusuf S, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. PMID: 10639539 (Erratum in *N Engl J Med*. 2000; 342: 1376, *N Engl J Med*. 2000; 342: 748.)
- 79.-Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Col laboration. Effects of different blood-pressure-lowering

- regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527–35. PMID: 14615107
- 80.. Ogihara T, et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008;51:393–8. PMID: 18172059
- 81.. Lubsen J, et al. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005;23:641–8. PMID: 15716708
- 82.-. Nissen SE, et al. CAMELOT Investigators. Effect of anti hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217–25. PMID: 15536108
- 83.. Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003. PMID: 23996286 (Erratum in *Eur Heart J*. 2014; 35: 2260-1.)
- 84.-. Fihn SD, et al. American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126:e354–e471. PMID: 23166211 (Erratum in *Circulation*. 2014; 129: e463.)
- 85.-. The Japanese Circulation Society et al. Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction (2011). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf
- 86.. Windecker S, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–619. PMID: 25173339
87. Bangalore S, et al. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2013;99:601–13. PMID: 22914531
- 88.- Thompson AM, et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:913–22. PMID: 21364140 (Erratum in *JAMA*. 2011;305: 1862.)
- 89.-. Denardo SJ, et al. Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol*. 2010;106:498–503. PMID: 20691307
- 90.--. Kai H, et al. CREDO-Kyoto Investigators. Low DBP may not be an independent risk for cardiovascular death in revascularized coronary artery disease patients. *J Hypertens*. 2011;29:1889–96. PMID: 21857536
- 91.- Kai H, et al. CREDO-Kyoto Investigators. Impact of Low Diastolic Blood Pressure on Risk of Cardiovascular Death in Elderly CREDO-Kyoto Patients With Coronary Artery Disease After Revascularization The Registry Cohort-1. *Circ J*. 2016;80:1232–41. PMID: 27053493
- 92.- 83-. van de Ven LL, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995;47:217–23. PMID: 7721498
- 106.--. Heidenreich PA, et al. Meta-analysis of trials comparing beta blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281:1927–36. PMID: 10349897
- 93.-. Ginsburg R, et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J*. 1982;103:44–49. PMID: 7034513
- 94.-. Chahine RA, et al. Amlodipine Study 160 Group. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1365–70. PMID: 8166777
- 95.- Nishigaki K, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina-a meta-analysis. *Circ J*. 2010;74:1943–50. PMID: 20668353
- 96.-. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055–8. PMID: 2864634
- 97.-. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–90. PMID: 11356434
- 98.--. Pfeffer MA, et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669–77. PMID: 1386652
- 99.--. Pfeffer MA, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–906. PMID: 14610160 (Erratum in *N Engl J Med*. 2004; 350: 203.)
- 100.--. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821–8. PMID: 8104270
- 101.-. Køber L, et al. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-

- enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670–6. PMID: 7477219
- 102.- Ohtsubo T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with myocardial infarction or heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2019;42:641–9. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0167-5>. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30948834
- 103.- Pitt B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21. PMID: 12668699(Erratum in *N Engl J Med*. 2003; 348: 2271.)
- 104.. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. . Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol*. 2004;93:969–73. PMID: 15081437
- 105.- . Yui Y, et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIB-B) Study Group. Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patients

FALLA CARDIACA E HTA

DR ALEJANDRO YENES MOERBECK

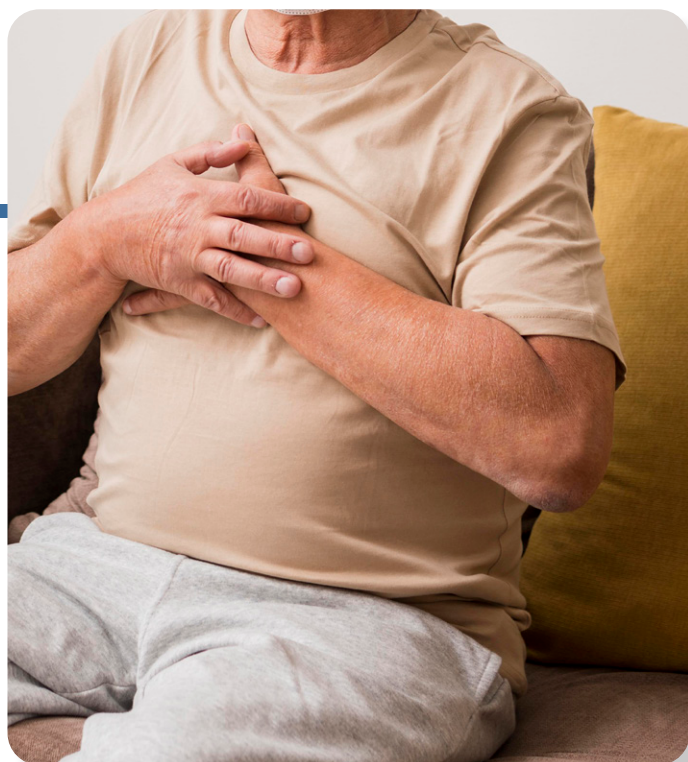
Medicina Interna, Cardiología, Med. Intensiva

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es progresiva y da lugar a un mal pronóstico. Una vez que aparecen los síntomas, la remisión y la exacerbación pueden repetirse con el riesgo de muerte súbita, lo que lleva a la muerte. La hipertensión es la causa subyacente más frecuente de insuficiencia cardíaca. Además, es un factor exacerbante en todas las etapas y es un factor pronóstico independiente para la rehospitalización por insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, es necesario un control estricto de la presión arterial. En cuanto a la prevención primaria de la insuficiencia cardíaca en pacientes hipertensos, los análisis de insuficiencia cardíaca secundaria de los estudios SPRINT y ALLHAT indicaron la utilidad de la terapia antihipertensiva con diuréticos de tipo tiazídico [1,10].

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF)

Muchos pacientes con ICFeR (FEVI: < 40%) tienen presión arterial normal o baja. En los pacientes con ICFeR, los fármacos antihipertensivos se utilizan para mejorar la calidad de vida (CV), prevenir la rehospitalización por insuficiencia cardíaca y mejorar el pronóstico, pero no solo para reducir la presión arterial. El tratamiento médico estándar para la ICFeR es una terapia combinada con un inhibidor del sistema AR, un bloqueador de β y un diurético [3,4,5]. Los inhibidores del sistema de AR previenen la rehospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con ICFeR, mejorando el resultado a largo plazo independientemente de la presencia o ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca o el grado de disfunción ventricular izquierda [6-9,11-16]. En las guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica en Japón, Europa y los Estados Unidos, se recomiendan los inhibidores de la ECA como la primera opción de inhibidores del sistema de AR para la ICFeR, y se describe que los BRA deben usarse si son intolerables para los inhibidores de la ECA [3-5]. Los bloqueadores de β (carvedilol, bisoprolol) disminuyen la tasa de hospitalización en pacientes con ICFeR, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, mejorando el resultado a largo plazo [17-20]. Los diuréticos se utilizan para el tratamiento y la prevención de la congestión pulmonar y/o sistémica. Los antagonistas de la RM mejoran aún más el pronóstico de los pacientes con ICFeR que reciben tratamiento médico estándar. Al introducir inhibidores del



sistema de AR o bloqueadores del β , la administración debe iniciarse a una dosis baja (1/4-1/2 de la dosis para el tratamiento de la hipertensión), y la dosis debe aumentarse gradualmente hasta las dosis máximas toleradas, prestando atención al deterioro de la insuficiencia cardíaca, la hipotensión, la bradicardia (bloqueantes β) o la disfunción renal [3]. Dado que el tratamiento individualizado de acuerdo con la etiología, la afección o las comorbilidades es importante en los pacientes con ICFeR, no se puede establecer el objetivo de disminución de la presión arterial. Aunque la evidencia es insuficiente, el control de la PAS a 110-130 mmHg se recomienda en las guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica en Japón y los Estados Unidos [3,5]. Sin embargo, para proteger el corazón y mejorar la calidad de vida/pronóstico, en muchos casos puede ser necesaria una terapia médica estándar a un nivel de presión arterial más bajo si hay tolerabilidad [3,4]. Por otro lado, la ICFeR complicada por hipertensión promueve la reducción de la FEVI y la remodelación del VI; por lo tanto, si no se obtiene un efecto hipotensor suficiente a pesar del tratamiento estándar a dosis máximas toleradas bajo el uso adecuado de diuréticos, se debe agregar una dihidropiridina CCB (amlodipino) de acción prolongada, que no deteriora el resultado de la insuficiencia cardíaca [4,21].

Table 1. Summary of pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction

COR	Drug class	Dosing ^a	Indications	Side effects (other than hypotension)	Thoughts
I	ACEi	Captopril 6.25–50 mg TID Enalapril 2.5–20 mg BID Fosinopril 5–40 mg qD Lisinopril 2.5–40 mg qD Perindopril 4–16 mg qD Quinapril 5–20 mg BID Ramipril 1.25–10 mg qD Trandolapril 1–4 mg qD	First line	Angioedema Renal insufficiency Cough Hyperkalemia (K > 5 mEq)	Use with caution in patients with low systemic BP, hyperkalemia, renal insufficiency
I	ARB	Candesartan 8–32 mg qD Losartan 50–100 mg qD BID Valsartan 80–320 mg qD	When ACEi is not tolerated by patient	Renal insufficiency Hyperkalemia (K > 5 mEq)	Should be used if patient is intolerant of ACEi
I	ARNi	Sacubitril 49–97/Valsartan 51–103 mg BID	Use in patients with NYHA class II or III who are tolerant of ACEi or ARB	Angioedema Hyperkalemia	Requires a 36-h washout period after last dose of ACEi or ARB before initiating Contraindicated in patients with history of angioedema
I	Beta blockers	Bisoprolol 1.25–10 mg qD Carvedilol 3.125–50 mg BID Carvedilol CR 10–80 mg qD metoprolol succinate 12.5–200 mg qD	Use in addition to ACEi/ARB/ARNi to control BP	Worsening HF Bradycardia Hypotension Bronchospasm Exacerbation of peripheral vascular disease Dizziness	Contraindicated in 2nd or 3rd degree AV block or HR < 50 bpm (in the absence of a pacemaker), asthma Use with caution in NYHA IV, current or recent HF exacerbation, SBP < 90 or HR < 60 bpm
Secondary agents – use in addition to ACEi/ARB/ARNi and beta blockers to control HTN					
IIa	Isosorbide dinitrate and hydralazine	Isosorbide 20–40/hydralazine 37.5–70 mg TID	Use in African-Americans who have NYHA III–IV symptoms despite initiation of ACEi/ARB/ARNi and beta blocker, or in patients unable to take ACEi, ARB, ARNi	Headache Dizziness Hypotension Nausea, vomiting Sinus congestion Tachycardia Arthralgia	Contraindicated to be used with any PDE-5 inhibitor (e.g. sildenafil, tadalafil) or soluble cGMP stimulator (riociguat)
I	Aldosterone receptor antagonist	Eplerenone 25–50 mg qD Spironolactone 12.5–25 mg qD or BID	Use in patients with HFrEF, with recently HF admission, elevated BNP, symptomatic NYHA II–III and LVEF < 35	Hyperkalemia Spironolactone is associated with gynecomastia	Contraindicated in CrCl < 30 ml/min, Cr > 2.5 mg/dl and K > 5 mEq Avoid use in with K ⁺ supplements or other K-sparing diuretics
I	Thiazide diuretics	chlorthalidone 12.5–25 mg qD Hydrochlorothiazide 25–50 mg qD Indapamide 1.25–2.5 mg qD Metolazone 2.5–5.0 mg qD	Patients with NYHA II–IV who are already on ACEi/ARB/ARNi and beta blocker	Electrolyte disturbances (hypokalemia, hypochloremic alkalosis, hypomagnesemia, hyponatremia) Gout Hypersensitivity reactions Photosensitivity	Contraindicated in CrCl < 30 ml/min and K > 5 mEq BEERS criteria; inappropriate in adults age > 65 years due to risk of SIADH

ACEi, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; ARNi, AT1-neprilysin inhibitor; BID, twice daily; BP, blood pressure; COR, class of recommendation; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HTN, hypertension; LVEF, left ventricular ejection fraction; qD, every day; TID, thrice daily.
^aDoses should be up-titrated to goal-directed medical therapy, as tolerated by patient, without symptomatic hypotension.

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

Efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueadores AT1/bloqueadores AT1 con inhibidores de neprilisina sobre la presión arterial: lo que sabemos de los ensayos de insuficiencia cardíaca La sobrecarga crónica de presión de la HTA de larga duración conduce a una remodelación excéntrica del VI y la ICFEr finalmente se produce [42]. El bloqueo neurohormonal a través del sistema renina angiotensina ha sido el piedra angular para el tratamiento de pacientes con ICFEr. En este sentido, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se ha utilizado como tratamiento de primera línea para décadas.

Desde principios de la década de 1980, cuando el ensayo Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival (CONSENSUS) [43] demostró beneficios del enalapril (titulado hasta 20 mg dos veces al día) en comparación con el placebo, en la mejora de la mortalidad a los 6 meses en pacientes con síntomas de clase IV de la New York Heart Association (NYHA). El CONSENSO también demostró que el grupo de enalapril redujo la PAS promedio de 121 a 111 mmHg, en comparación con el grupo de placebo, P menor de 0,001 [43]. En el ensayo Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonists Losartan [44] se comparó la dosis baja de losartán (50 mg diarios) con la dosis alta de losartán (150 mg diarios). A los 6 meses, el grupo de losartán en dosis altas no solo fue superior en la reducción de la tasa de mortalidad e ingreso por insuficiencia

cardíaca, sino que también logró una disminución más sustancial de la PA en comparación con el grupo de losartán en dosis bajas, 2,2/2,1 frente a 0,8/0,9 mmHg, P1/40,008 y 0,0001 p, respectivamente [44]. La incorporación más reciente al bloqueo neurohormonal es la combinación de un bloqueador AT1 (BRA) con un inhibidor de la neprilisina (ARNi), comúnmente conocido como sacubitril/valsartán. Este ensayo histórico, la comparación prospectiva de ARNi con ACEi para determinar el impacto en la mortalidad y morbilidad globales en la insuficiencia cardíaca [45] comparó enalapril, titulado con 10 mg

BID vs. LCZ696 (sacubitril/valsartán), titulado a 200 mg dos veces al día, demostró que el grupo de sacubitril/valsartán tuvo una reducción media de la PAS de 3,2 a 0,4 mmHg en la PAS en comparación con el grupo de enalapril, P inferior a 0,001 [45]. Un subanálisis de este ensayo también demostró el beneficio del sacubitril/valsartán sobre el enalapril en la reducción de la PA de manera consistente en todas las categorías de PAS basales, que van desde menos de 110 mmHg hasta más de 140 mmHg [45]. Posteriormente, el estudio Prospective Comparison of Angioten sin Receptor Inhibidor de Neprilisina con Antagonista de los Receptores de Angiotensina que Mide la Rigidez Arterial en el Anciano [46] comparó sacubitril/valsartán (titulado a 400 mg diarios) con olmesartán (titulado a 40 mg diarios). A las 12 semanas, el grupo de sacubitril/valsartán tuvo una reducción media de la PAS de 12,6 mmHg en comparación con los 8,9 mmHg del grupo de sartán olme, P1/40,01. El grupo de sacubitril/valsartán también tuvo una reducción más significativa de la presión de pulso, 6,4

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/Bloqueador AT1/ Bloqueador AT1 con inhibidores de la neprilisina: ¿qué agente y qué dosis? [13& En línea con la actualización de 2017 de la Guía de Insuficiencia Cardíaca de 2013 sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca], la ECA sigue siendo la terapia de primera

línea en pacientes con ICFeR, y en pacientes que no pueden tolerar la IECA (es decir, tos), deben cambiarse a BRA (recomendación de clase I) [41]. Recomendamos el ajuste del fármaco a las dosis máximas toleradas que han demostrado mejorar los resultados clínicos en los ensayos de ICReF, independientemente de la PA. Sobre la base de la evidencia actual, es razonable sustituir la ACEi o el ARB con ARNi en pacientes con ICFeR crónica y síntomas de clase II o III de la NYHA para reducir aún más la morbilidad y la mortalidad [41]. También creemos que el uso de sacubitril/valsartán es superior a la monoterapia con IECA y BRA en la disminución de la PA en pacientes con ICFeR. Por lo tanto, en pacientes con ICFeR en los que el control de la PA sigue sin controlarse, se debe considerar el uso de ARNis en lugar de ACEi/ARB. frente a 4,0 mmHg, P1/40,012 [46].

Betabloqueantes

Tradicionalmente, los betabloqueantes no se han utilizado como terapia de primera línea en la población hipertensa general, sin embargo, con sus innegables efectos beneficiosos sobre la remodelación inversa del VI y los resultados [47-49], desempeñan un papel clave en el arsenal terapéutico de la insuficiencia cardíaca y deben usarse como terapia de primera línea concomitantemente con IECA/ BRA/ARNis independientemente de la PA en pacientes con ICFeR [41]. En los ensayos iniciales de betabloqueantes [47-49] se demostró un beneficio en la mortalidad del bisoprolol, el metoprolol XL y el carvedilol, respectivamente, en pacientes con ICFeR. Sin embargo, pocos estudios han analizado desde entonces sus efectos sobre la PA. Un metaanálisis de 12 ensayos controlados aleatorios que comprendieron a 112177 pacientes con HTA e insuficiencia cardíaca sugirió que el uso de betabloqueantes disminuyó la PA en un promedio de 12,6/6,1 [50]. Además, en un ensayo

controlado aleatorizado [51] de 626 pacientes mayores de 65 años, se observó que cuando los pacientes pudieron tolerar los betabloqueantes ajustados a sus dosis máximas (bisoprolol titulado a 10 mg al día y carvedilol a 25 mg dos veces al día), su presión arterial promedio se redujo en 7,5 mm Hg (rango 5,9–9,1 mmHg) a las 12 semanas, p menos de 0,001. En nuestra experiencia, el carvedilol es superior para el control de la PA en comparación con el succinato de metoprolol en pacientes con ICFeR que siguen siendo hipertensos a pesar del tratamiento médico óptimo dirigido por las guías (GDMT).

Bloqueadores de aldosterona

En el Estudio Aleatorizado de Evaluación de Aldactone (RALES) [52], los pacientes con síntomas de NYHA III-IV fueron aleatorizados para recibir espironolactona, un antagonista de la aldosterona, o placebo además de una ECAi y un diurético de asa [52]. El ensayo se interrumpió antes de tiempo debido a una reducción del 30% en el riesgo de muerte en el grupo de espironolactona. Además de los beneficios de mortalidad, mostró beneficios de morbilidad a través de la mejora de los síntomas y la regresión de clases de la NYHA [52]. A continuación, RALES la eplerenona en pacientes leves Hospitalizados and Survival Study in HF [53], se inscribieron pacientes con NYHA classII HFReF con una fracción de eyección del 35% o menos y se aleatorizaron para recibir eplerenona frente a placebo. En este ensayo, las dosis de eplerenona de 25 mg al día tuvieron solo un efecto menor sobre la PA, pero mostraron una reducción significativa en la mortalidad [53]. En un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego de fase 2 [54]. en el que 534 pacientes con HTA primaria leve a moderada recibieron 50 mg de eplerenona dos veces al día o placebo. Después de 8 semanas, 50 mg de eplerenona dos veces al día redujeron la PAS en una media de 13,8 mmHg, en comparación con el placebo [54]. A pesar de que los antagonistas de aldosterona



generalmente no se usan como tratamiento de primera o segunda línea para la HTA, las guías de insuficiencia cardíaca dan una indicación de clase I para pacientes con síntomas de clase II-IV de la NYHA con una FEVI de menos del 35% que ya están recibiendo terapia de base con betabloqueantes (BB) y ECAi. A pesar de su mortalidad significativa, estos agentes siguen siendo infrutilizados [41].

Hidralazina e isosorbida de dinitrato

En el afroamericano HF Trial (A-HEFT) [55], una combinación de dosis fija de dinitrato de isosorbida e hidralazina para el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca en afroamericanos se asoció con una reducción significativa de la mortalidad y hospitalizaciones por todas las causas, al tiempo que mejoró la calidad de vida [55]. El uso de isosorbidedinitrato e hidralazina en el ensayo A-HEFT demostró una disminución leve pero constante de la BPA a los 6 meses: la PAS disminuyó en 1,9 mmHg y la PAD disminuyó en 2,4 mmHg, en comparación con el cebo [55]. Las directrices actuales sobre insuficiencia cardíaca recomiendan el uso de la combinación de hidralazina e inhibitrato isosorbidedor para reducir la morbilidad y la morbilidad en NYHAIII e IV Africanos Pacientes estadounidenses con insuficiencia cardíaca que ya están recibiendo ACEi y terapia BB o que no pueden tolerar un IECA o ARB [41].

Otros pacientes hipertensos

En pacientes con HFpEF con HTA persistente, a pesar de la presencia de IECA/BRA/ARNis, betabloqueantes y bloqueadores de la aldosterona, se considera el uso de la tiazido diurética (clortalidona/hidroclorotiazida) [41]. Con la excepción de la amlodipino, los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina deben evitarse en los pacientes con ICfEr (recomendación de clase III) [41]. El uso de amlodipinetitrato a 10 mg diarios tuvo una influencia modesta en la disminución de la PAS a las 12 y 26 semanas, 3,5 y 2,9 mmHg, respectivamente, $P < 0,001$ y parece ser seguro [56]. Los alfabloqueantes están contraindicados en pacientes con ICfEr [41,56]. En resumen, el tratamiento de los pacientes con ICrEF con BP elevada debe incluir GDMT (ACE/ARB/ARNi, betabloqueantes y bloqueadores de aldosterona) titulados en dosis máximas (Tabla 1, Fig. 1) que han demostrado beneficios de mortalidad en grandes

ensayos clínicos aleatorizados. En primer lugar, aunque actualmente se dispone de GDMT para la ICfEr, se ha demostrado que reduce las enfermedades cardiovasculares y mejora la supervivencia de la ICfEr, se sabe poco sobre su efecto sobre la PA y, en su caso, en qué medida sus propiedades reductoras de la PA contribuyen a mejorar los resultados de los pacientes con ICfEr. En segundo lugar, los datos sobre el grado de reducción de la PA por la DMG siguen siendo contradictorios, ya que algunos estudios de ICfEr han sugerido una disminución de la PA con estos agentes, mientras que otros encontraron un aumento de la PA o ningún efecto sobre la PA. En tercer lugar, los datos actuales sugieren que el sacubitril/valsartán tiene más efecto sobre el control de la PA y, por lo tanto, puede ser superior a la ECA/BRA en pacientes con ICfEr que siendo hipertensos, sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar este hallazgo.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF)

Aproximadamente el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tienen HFpEF (FEVI: $\geq 50\%$) [3]. La disfunción diastólica del VI y el aumento de la rigidez vascular están implicados en la patogénesis de la ICfEP [22,23]. La ICfEP es frecuente en personas mayores, especialmente en mujeres. La hipertensión está presente en el 60 al 90% de los pacientes con ICfEP, siendo la enfermedad subyacente más frecuente [24,25]. En los pacientes hipertensos, la disfunción diastólica se observa desde la etapa temprana. Una disminución de la presión arterial puede prevenir/reducir el deterioro de la disfunción diastólica mediante el alivio de la hipertrofia cardíaca/fibrosis miocárdica, y reducir la resistencia vascular periférica/poscarga cardíaca al prevenir el endurecimiento vascular [26]. En las JSH2019 guías se recomienda que la PAS objetivo para los pacientes con ICfEP sea < 130 mmHg para prevenir la rehospitalización por insuficiencia cardíaca con base a lo evidenciado por diversos metanálisis [27], aunque la evidencia sobre la mejoría del pronóstico es insuficiente. Dado que la taquicardia, en particular la fibrilación auricular, suele inducir una exacerbación aguda, es importante su prevención y el control adecuado de la frecuencia cardíaca. Además, también es importante controlar la diabetes mellitus, la ERC, la dislipidemia y la obesidad, que se

observan con frecuencia en presencia de ICfEP.

También se debe considerar la posibilidad de disfunción diastólica debido a enfermedades latentes de las arterias coronarias. No se ha establecido un tratamiento médico estándar para la ICfEP para mejorar el pronóstico, basado en la evidencia de ECA a gran escala. Sin embargo, un estudio prospectivo a gran escala de HFpEF (Registro Sueco de Insuficiencia Cardíaca) mostró que la tasa de mortalidad total era baja en el grupo tratado con inhibidores del sistema de AR. Según varios estudios, el candesartán (CHARM-Preserved) y el tono espironolactona (TOPCAT) disminuyeron la hospitalización por insuficiencia cardíaca [989, 993], y otro estudio con carvedilol (J-DHF) sugirió disminuciones en la muerte/hospitalización cardiovascular. Por otro lado, un análisis secundario sobre insuficiencia cardíaca realizado por el Grupo de Investigación Colaborativa ALLHAT indicó que los diuréticos eran más útiles que los inhibidores del sistema de AR y los BCC para prevenir la aparición de HFpEF [10]. Por lo tanto, se sugiere la utilidad del tratamiento farmacológico antihipertensivo con un diurético de acuerdo con las condiciones individuales en pacientes con ICfEP.

Table 2. Summary of pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction

COR	Drug class	Dosing	Indications	Side effects (other than hypotension)	Thoughts
Ila	ACEi	Capropril 6.25–50 mg TID Enalapril 2.5–20 mg BID Fosinopril 5–40 mg qD Lisinopril 2.5–40 mg qD Perindopril 4–16 mg qD Quinapril 5–20 mg BID Ramipril 1.25–10 mg qD Trandolapril 1–4 mg qD	First line	Angioedema Renal insufficiency Cough Hyperkalemia ($K > 5$ mEq)	Use with caution in patients with low systemic BP, hyperkalemia, renal insufficiency
Ila	ARB	Candesartan 8–32 mg qD Losartan 50–100 mg qD BID Valsartan 80–320 mg qD	When ACEi is not tolerated by patient	Renal insufficiency Hyperkalemia ($K > 5$ mEq)	Should be used if patient is intolerant of ACEi
n/a	ARNi	Sacubitril 49–97/Valsartan 51–103 mg BID	Use in patients with NYHA class II or III who are tolerant of ACEi or ARB	Relative hypotension Angioedema Hyperkalemia	Requires a 36-h washout period after last dose of ACEi or ARB before initiating Contraindicated in patients with history of angioedema
Ila	Beta blockers	Bisoprolol 1.25–10 mg qD Carvedilol 3.125–50 mg BID Carvedilol CR 10–80 mg qD Metoprolol Succinate 12.5–200 mg qD	Use in addition to ACEi/ARB/ARNi to control BP	Worsening HF Bradycardia Hypotension Bronchospasm Exacerbation of peripheral vascular disease Dizziness	Contraindicated in 2nd or 3rd degree AV block or HR < 50 bpm (in the absence of a pacemaker), asthma Use with caution in NYHA IV, current or recent HF exacerbation, SBP < 90 or HR < 60 bpm
I	Diuretics – loop	Bumetanide 0.5–2.0 BID Furosemide 20–80 mg BID Torsemide 5–10 mg qD	For relief of symptoms due to volume overload May be used if thiazide contraindicated due to GFR < 40 ml/min	Electrolyte abnormalities (hypokalemia, hypomagnesemia) Hyperuricemia, gout Nephrotoxicity Ototoxicity Photosensitivity	Diuretic resistance may occur requiring an uptitration of dosage or IV diuretics
IIb	Aldosterone receptor antagonists	Eplerenone 50–100 mg qD or BID Spironolactone 25–100 mg qD	Use in combination with loop diuretics to optimize volume status, decrease hospitalizations	Hyperkalemia Spironolactone associated with gynecomastia	Contraindicated in CrCl < 30 ml/min, Cr > 2.5 mg/dl and $K > 5$ mEq Avoid use in with K^+ supplements or other K -sparing diuretics
III	Calcium channel blockers	Amlodipine 2–10 mg qD Felodipine 2.5–10 mg qD	Use in conjunction with ACEi, ARB, ARNi or thiazide for patients >20/10 above goal	Pedal edema Bradycardia Angina	Avoid use in HFrEF

ACEi, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; ARNi, AT1-neprilysin inhibitor; AV, atrioventricular; BID, twice daily; BNP, brain natriuretic peptide; BP, blood pressure; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; COR, class of recommendation; GFR, glomerular filtration rate; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; PDE, phosphodiesterase; qD, every day; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; TID, thrice daily.

NUEVOS FÁRMACOS EN HIPERTENSOS CON FALLA CARDIACA

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (i-SGLT2) ejercen su efecto hipoglucemiante a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa en el riñón. Sin embargo, los efectos cardiovasculares, renales y en falla cardíaca parecen ocurrir de manera independiente al efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Los principales mecanismos de acción que explican sus beneficios cardiovasculares son el efecto hipotensor y la disminución en las presiones de llenado, efectos directos en el metabolismo de la célula miocárdica, reducción de la microalbuminuria, efectos metabólicos no glicémicos y disminución del tejido adiposo, aumento del hematocrito y uricosuria. Con resultados muy promisorios en diabéticos y no diabéticos resultando en una progresiva noble indicación de las nuevas guías

INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Estudios recientes han demostrado un aumento de la prevalencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, siendo más frecuente en mujeres, pacientes de edades más avanzadas y con una mayor proporción de HTA, pero con una mortalidad anual similar a los que tienen una fracción de eyección deprimida [49,50]. Por ello un control precoz y agresivo de la presión arterial es un aspecto de gran relevancia en estos pacientes ya que va a prevenir su desarrollo, en aquellos individuos de alto riesgo, y su progresión. Los objetivos de presión arterial en estos pacientes no están bien establecidos, el JNC7 recomendando bajar las cifras de PA sistólica entre 110-130 mmHg. Los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con IC o disfunción sistólica ventricular izquierda, han evaluado fármacos antihipertensivos,



pero no se han estudiado específicamente en población hipertensa con IC. En principio no hay razones para pensar que el efecto de los fármacos sea distinto en población normotensa que hipertensa, por lo que estas recomendaciones son extrapolables a los pacientes hipertensos con disfunción ventricular con o sin síntomas de IC. La reducción de la presión arterial en los pacientes aquejados de insuficiencia cardíaca debe hacerse con una estrategia basada fundamentalmente en bloqueantes del sistema renina-angiotensina y betabloqueantes (nivel de evidencia A). Hay varias clasificaciones de la IC, de ellas hemos elegido la que incluye el concepto de trastorno progresivo. Ésta agrupa a los pacientes en 4 estadios según su evolución: Los estadios A (alto riesgo de IC pero sin cardiopatía estructural) y B (cardiopatía estructural sin síntomas de IC) son predecesores de IC y actuando sobre ellos se puede prevenir la aparición de la IC. Una vez instaurada: estadio C (cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de IC) y D (IC resistente que requiere intervenciones generaliza-

das) requieren un tratamiento específico que se mantendrá a pesar de que el paciente pueda mejorar de su sintomatología y descender de clase funcional. El objetivo de tratamiento en el estadio A es reducir el riesgo de desarrollar una cardiopatía estructural que pueda producir en el futuro el síndrome clínico de IC. Para la consecución de este objetivo es fundamental un correcto tratamiento de todos los factores de riesgo cardiovascular, así como evaluar periódicamente los signos y síntomas de IC en los pacientes con alto riesgo de padecer la enfermedad. Un control óptimo de las cifras de presión arterial puede reducir hasta en un 50% la aparición de IC (clase IA). De todas las familias farmacológicas de sustancias antihipertensivas los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECAs y ARA-II), los Betabloqueantes y los diuréticos son los que se han demostrado más eficaces en la prevención de la IC, disminuyendo mortalidad y hospitalización por esta causa. Las dosis de los distintos fármacos se usarán de acuerdo con las dosis efectivas utilizadas en los grandes ensayos clínicos (grado de recomendación I, nivel de

evidencia A) (Anexo 1). Una vez iniciado el tratamiento con un bloqueante del sistema renina angiotensina hay que hacer una monitorización de la función renal y de los niveles de potasio a los 15 a 20 días del inicio del fármaco, un empeoramiento de las cifras de creatinina superior a un 30 - 35% de la basal obligaría a la suspensión del fármaco

Esta monitorización debe ser más exhaustiva cuando estos fármacos se usan conjuntamente con diuréticos ahorradores de potasio. La dosis de inicio de los IECA será la más baja para hacer incrementos progresivos hasta llegar a la dosis objetivo. Los Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARAI) se pueden usar como una alternativa al tratamiento con IECAs en pacientes que no toleren estos últimos (grado de recomendación I, nivel de evidencia B), ya que tienen una eficacia similar en la IC en relación con la morbi-mortalidad, sobre todo en el infarto agudo de miocardio con signos de IC o disfunción ventricular izquierda. Los diuréticos son esenciales si hay sobrecarga de líquidos ya que su uso mejora la disnea y aumenta la capacidad de ejercicio. No hay ensayos aleatorizados y controlados para probar el efecto de estos agentes sobre supervivencia por lo que su uso será en combinación con IECAs/ARAI y betabloqueantes (grado de recomendación 1, nivel de evidencia C). Los betabloqueantes constituyen otro de los pilares del tratamiento de la IC, reduciendo mortalidad, ingresos y mejorando la clase funcional, sobre todo en pacientes en clase funcional II-III secundaria a miocardiopatía isquémica o no isquémica y que reciban tratamiento estándar con diuréticos e IECAs, salvo que haya contraindicación para su uso (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda con o sin IC clínica, se recomienda tratamiento indefinido con betabloqueantes tras el infarto agudo de miocardio (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). Dado que hay diferencias en los efectos clínicos de los distintos betabloqueantes, las guías solo recomiendan el uso de bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Los hipertensos con IC y función sistólica conservada representan cada vez una mayor proporción de los pacientes con IC. No disponemos de estudios pronósticos que indiquen como tratarlos, un adecuado control de la PA (< 130/85), mantener el ritmo sinusal, "bradicardizar" al paciente con betabloqueantes o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y lograr la regresión de la hipertrofia fibrosis miocárdica con IECAs y ARAII constituyen la base de su tratamiento.

RECOMENDACIONES GENERALES

- En pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) se recomienda reducir la PA con estrategias terapéuticas basadas en bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECAs /ARAI) y betabloqueantes.
- En el estadio A (pacientes con alto riesgo de desarrollar I A IC pero sin cardiopatía estructural) un control óptimo de la presión arterial puede reducir hasta en un 50% la aparición de IC.
- Se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora I A de la angiotensina (IECAs) en todos los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida (FE < 40-45%) sintomáticos o asintomáticos.
- Los ARAII pueden ser un tratamiento alternativo eficaz I A en los pacientes que desarrollen tos y angioedema asociado a los IECAs.
- Los diuréticos son esenciales si hay sobrecarga I C de líquidos, su uso mejora la disnea y aumenta la capacidad de ejercicio. Los diuréticos se administrarán en combinación con IECAs y betabloqueantes (grado de recomendación 1, nivel de evidencia C).
- Deben recibir tratamiento con Betabloqueantes los I A pacientes con IC secundaria a miocardiopatía isquémica o no isquémica con una función de ventrículo izquierdo reducida y que ya reciban tratamiento estándar con IECAs y diuréticos, salvo contraindicación.
- Se recomienda el tratamiento con Betabloqueantes I B de forma indefinida en pacientes con disfunción ventricular con o sin clínica de IC, tras el infarto agudo de miocardio.
- Dado que hay diferencias en los efectos clínicos entre I A los distintos betabloqueantes, solo se

puede recomendar el uso de bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol.

- Se pueden utilizar los ARAll como alternativa a los I B IECAs en pacientes con disfunción ventricular con o sin signos de IC tras infarto agudo de miocardio.

- En pacientes con ICC no deben utilizarse calcioantagonistas dihidropiridínicos como parte de la terapia estándar. Solo deben utilizarse los de acción prolongada (amlodipino o felodipino) si se necesitan fármacos adicionales para el control de la presión arterial.

Recomendaciones en instauración del tratamiento con IECAs y ARAll en pacientes con IC

- Revisión de la necesidad y dosis de diuréticos y vasodilatadores

- Evitar el uso excesivo de diuréticos.

- Iniciar las dosis por la noche para evitar una posible hipotensión ortostática. Si se inicia por la mañana controlar la presión arterial en pacientes con disfunción renal o presión baja.

- Comenzar con dosis bajas y aumentar hasta conseguir la dosis objetivo.

- Evitar los diuréticos ahorradores de potasio al inicio del tratamiento.

- En caso de deterioro sustancial de la función renal suspender el tratamiento.

- Evitar los AINE y los inhibidores de la COX.

- Controlar la presión sanguínea, la función renal y el potasio sérico 1-2 semanas después de cada incremento de dosis, a los 3 meses y cada 6 meses de manera regular.



REFERENCIAS

- 1.- SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2103-16. PMID: 26551272 (Erratum in *N Engl J Med.* 2017; 377: 2506. PMID: 29262284)
- 2.- Klingbeil AU, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115:41-46. PMID: 12867233
- 3.- The Japanese Circulation Society / The Japanese Heart Failure Society. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (2017). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- 4.- Ponikowski P, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200. PMID: 27206819 (Erratum in *Eur Heart J.* 2018; 39: 860. PMID: 28039335)
- 5.- Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137-e161. PMID: 28455343
- 6.- Pfeffer MA, et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77. PMID: 1386652
- 7.- Pfeffer MA, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906. PMID: 14610160 (Erratum in *N Engl J Med.* 2004; 350: 203.)
- 8.- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8. PMID: 8104270
- 9.- Køber L, et al. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6. PMID: 7477219
- 10.- Davis BR, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation.* 2008;118:2259-67. PMID: 19001024
- 11.-The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302. PMID: 2057034
- 12.- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91. PMID: 1463530 (Erratum in *N Engl J Med* 1992; 327: 1768.)
- 13.- Cohn JN, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75. PMID: 11759645
- 14.- Pfeffer MA, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66. PMID: 13678868 (Erratum in *Lancet.* 2009; 374: 1744.)
- 15.- Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-6. PMID: 13678870
- 16.- Dickstein K, et al. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet.* 2002;360:752-60. PMID: 12241832
- 17.- Packer M, et al. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-55. PMID: 8614419
- 18.- Hjalmarson A, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/ XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000;283:1295-302. PMID: 10714728
- 19.- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13. PMID: 10023943
- 20.- Packer M, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8. PMID: 11386263
- 21.- Packer M, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1107-14. PMID: 8813041
- 22.- Lewis GA, et al. Biological Phenotypes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J* 2017;70:2186-2200. PMID: 29050567 *Am Coll Cardiol.*

- 23.- Zakeri R, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018;104:377–84. PMID: 29305560
- 24.-. Owan TE, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9. PMID: 16855265
- 25.-. Lee DS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119:3070–7. PMID: 19506115
- 26.-. Solomon SD, et al. Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2010;55:241–8. PMID: 19996069
- 27.-. Kawano H, et al. Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2019;42:504–13. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0216-8>. Epub 2019 Apr 5.
- 28.- Pitt B, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92. PMID: 24716680
- 29.- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137:e67–e492.
30. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states: a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail* 2013; 6:606–619.
- 31.-Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275 1996; 1557–1562
- 32.- Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, et al. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:935–941.
- 33.-Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260–269.
- 34.-Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293:572–580.
- 35.. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296:2217–2226.
- 36.. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006; 151:76–83.
- 37.. Lip GY, Skjøth F, Overvad K, et al. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015; 104:1088–1096.
- 38.-. Schmid FA, Schlager O, Keller P, et al. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:837–842.
- 39.. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95:56–62.
- 40 . Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al., SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116.
41. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation* 2017; 136:e137–e161. The important update of the previous heart failure guidelines clarifies the use of angiotensin-receptor blocker with a neprilysin inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and blood pressure (BP) goals for HFrEF and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) patients.
- 42.. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail* 2017; 5:543–551.
43. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429–1435.
44. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al., HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840–1848.
- 45.. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
- 46.. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2017; 69:411–420.
- 47.. CIBIS-II Investigators Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9–13.
48. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al., Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13.
- 49.. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.

50. Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. Insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1062–1072. 366 www.co-cardiology.com
- 51.. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, et al. Tolerability and feasibility of beta-blocker titration in HFpEF versus HFrEF: insights from the CIBIS-ELD trial. *JACC Heart Fail* 2016; 4:140–149.
52. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
- 53.. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
- 54.. Calhoun DA, White WB, Krum H, et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 2 trial. *Circulation* 2011; 124:1945–1955.
- 55.- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2049–2057.
- 56.. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
- 57.-29. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338–2345.
- 58.-30. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015; 36:915–923.
- 59.. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–2467.
- 60.-. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al., Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387–1395.
- 61.. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol* 2017; 228:4–10.
62. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39:26–35
- 63.. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383–1392.
- 64.- Sandesara PB, O'Neal WT, Kelli HM, et al. Diastolic blood pressure and adverse outcomes in the TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7; pii: e007475.
- 65.. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015; 373:2314–2324.
- 66.- & Lim SL, Benson L, Dahlstrom M, et al. Association between use of long-acting nitrates and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2017; 10:e003534.
- 67.-. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017; 38:1119–1127
- 68.- A.F. Buitrago Sandoval, C.A. Sánchez Vallejo Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 iSGLT2: Más allá del control de la glicemia *Rev. Colomb. Cardiol* 2020; 27(52):22-75

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CEREBRO

Dr. Ludwig Plate Bargiela | Neurólogo



INTRODUCCIÓN

La elevación de la presión arterial o hipertensión arterial es un tema ampliamente conocido para los médicos en general como también lo es el caso específico del ámbito neurológico.

Sabemos que esta puede provocar daño en forma silenciosa durante mucho tiempo antes de que aparezcan los síntomas y se evidencie con una crisis cardíaca o un accidente cerebrovascular. Por ello se debe enfatizar que la toma de presión arterial es una parte del examen físico ineludible para todo médico, sin importar la especialidad, esto es especialmente relevante para el mundo neurológico. Por otra parte luego de un diagnóstico se debe mantener un tratamiento adecuado con un seguimiento permanente e instruir al paciente en un cambio de estilo de vida cuando corresponda.

Definiciones

Antes que nada debemos definir que es una PA normal

En las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Hipertensión (ESH), la hipertensión se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg [1]

Sin embargo, existe una relación continua entre la PA y eventos CV o renales mórbidos o fatales a partir de una PAS >115 mmHg y una PAD >75

mmHg. [2] Por lo tanto, esta definición es arbitraria y tiene principalmente el propósito pragmático de simplificar el diagnóstico y la decisión sobre el manejo de la hipertensión.

Prevalencia de hipertensión

La hipertensión es el trastorno cardiovascular más prevalente en el mundo y, según la OMS, afecta a 1280 millones de adultos de 30 a 79 años en todo el mundo, dos tercios de los cuales viven en países de ingresos bajos y medios. En 2019, se informó que la prevalencia promedio global estandarizada por edad de hipertensión en adultos de 30 a 79 años era del 34 % en hombres y del 32 % en mujeres [3] La hipertensión arterial es una amenaza para la salud mundial asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. [4]

A medida que la población mundial envejece, se estima que la prevalencia de la hipertensión aumentará a 1.500 millones de personas en todo el mundo para 2025. [5]

A pesar de la creciente conciencia sobre la hipertensión, las tasas de control de la presión arterial (PA) siguen siendo insatisfactoriamente bajas. [5]

Valores objetivo de la presión arterial

El ensayo multicéntrico de intervención de la presión arterial sistólica (SPRINT) evaluó el beneficio de reducir la presión arterial sistólica a <120 mmHg (grupo intensivo) en comparación con reducir la presión arterial sistólica a un objetivo más moderado de <140 mmHg. [23]. Un total de

9.361 pacientes con alto riesgo cardiovascular y diabetes fueron asignados al azar. El estudio se interrumpió prematuramente después de 5 años debido a la incidencia marcadamente reducida de muertes cardiovasculares (reducción del riesgo relativo (RRR -43%), mortalidad general (RRR -27%) e insuficiencia cardíaca (RRR -38%) en el grupo intensivo en comparación con el grupo estándar. [6]

Cabe destacar que el control intensivo de la presión arterial condujo a tasas más altas de efectos secundarios como hipotensión, síncope, alteraciones electrolíticas y lesión renal aguda.

III. Fracaso del tratamiento de HTA

Si a pesar de tener un tratamiento adecuado con ≥ 3 agentes antihipertensivos de diferentes clases (incluido un diurético) la presión arterial permanece por encima de 140/90 mm Hg, existe hipertensión resistente al tratamiento [7]

Los autores comentan que, si bien sigue habiendo incertidumbre sobre las principales causas de la PA no controlada, la falta de adherencia, la inercia del tratamiento, los cambios en el manejo de la hipertensión, el sesgo de verificación y los cambios fisiológicos de la vasculatura a la luz del envejecimiento podrían haber causado este au-

mento de la PA, llamada HTA resistente o fracaso del tratamiento de la HTA

IV. Patologías cerebrales asociadas a HTA

Epidemiología, Situación en Chile

La hipertensión arterial es un importante problema de salud en Chile, con una prevalencia del 27,6% entre personas de 15 años o más [8] Es el principal factor de riesgo aislado para enfermedad cardiovascular [9,10] responsable del 7,7% del total de años de vida saludables perdidos por mortalidad prematura o discapacidad. [1,6]

De acuerdo al estudio de la Colaboración sobre Factores de Riesgo de las Enfermedades No Transmisibles (NCD-RisC, (por su sigla en inglés) dentro del universo de pacientes Chilenos con HTA:

Un 36,3% desconoce ser hipertenso.

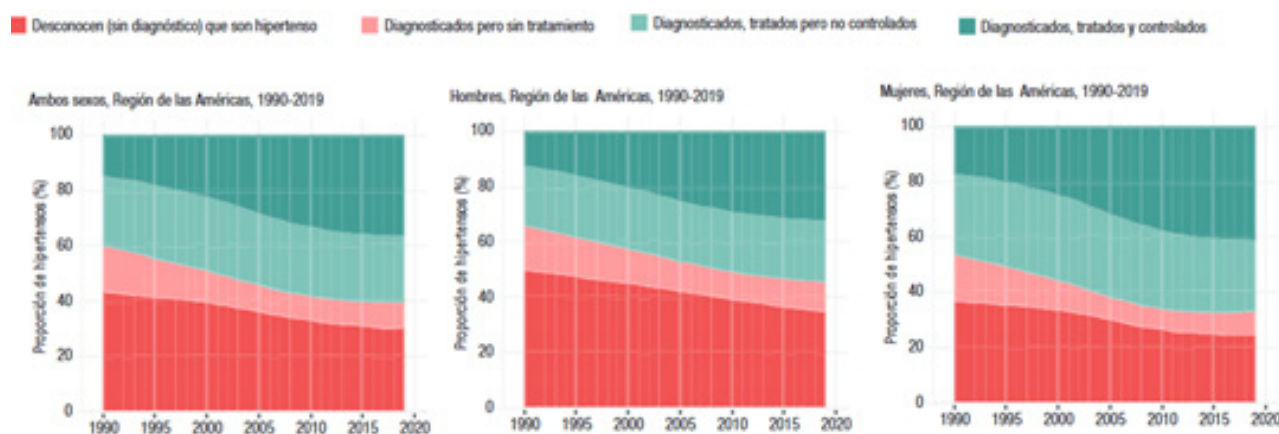
Un 13,8% tiene diagnóstico pero está sin tratamiento

Un 23,2% de los pacientes están diagnosticados, tratados pero no controlados.

Un 26,7 % de los pacientes están diagnosticados, tratados y controlados. [11]

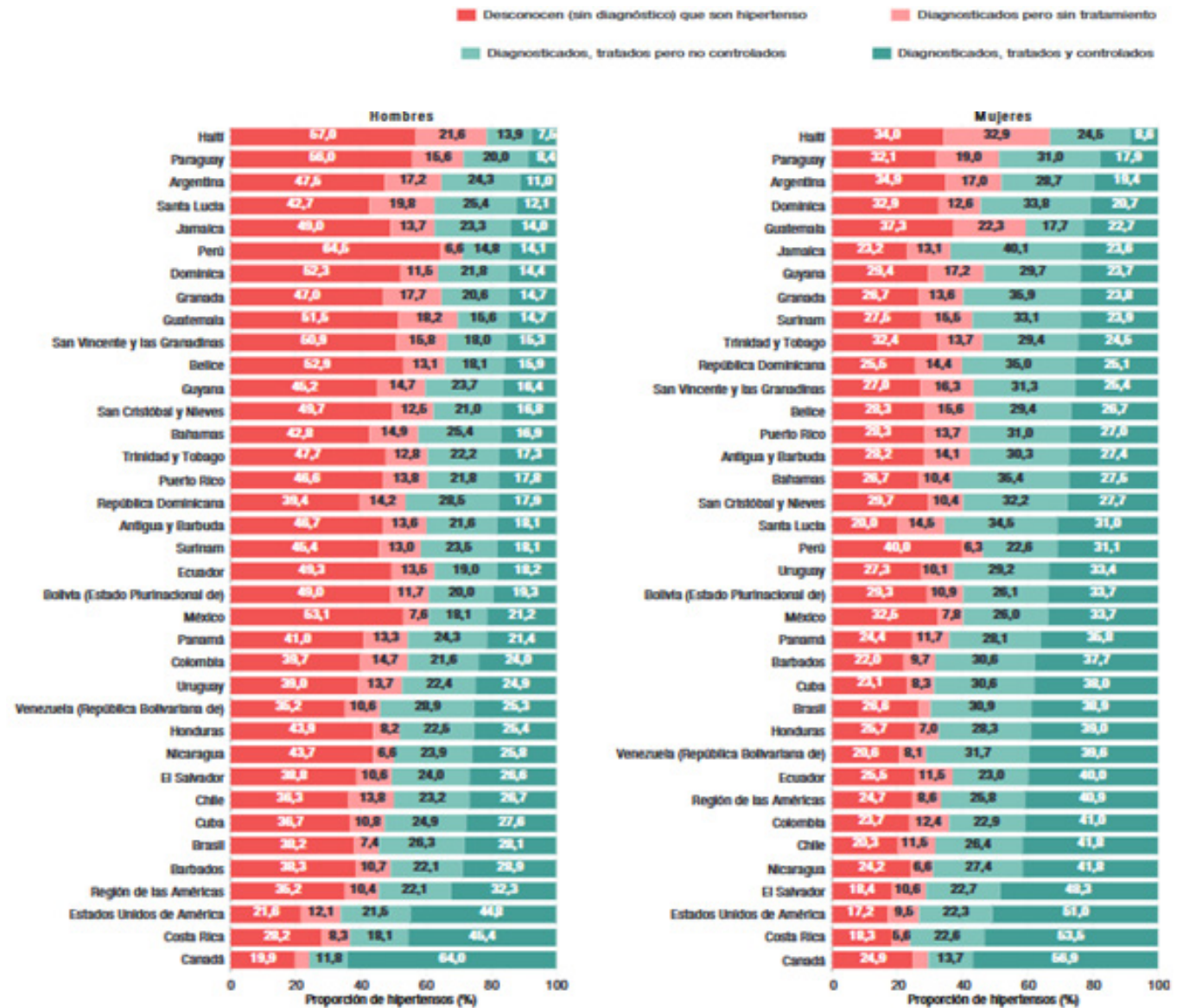
SITUACIÓN EN AMÉRICA

Figura 1. Prevalencia estandarizada por la edad de la hipertensión no diagnosticada, conocida pero no tratada, conocida y tratada pero no controlada, y controlada, por país y sexo en el 2019, así como su tendencia en la Región de las Américas, 1990-20 (11)



En la figura 1: podemos ver como la prevalencia de la HTA sigue una tendencia descendente aunque en los últimos años tiende a desacelerarse

Figura 2: Fuente: elaborado por los autores basándose en los datos del estudio de colaboración de factores de riesgo de las Enfermedades No transmisibles (NCD-Risc, por su sigla en inglés) y los resultados de este estudio. Los países se clasifican en orden descendente según nivel de control de la hipertensión a nivel poblacional para cada sexo. [11] En esta figura se evidencia la gran desigualdad entre los países, resaltando que aún existe una gran cantidad de pacientes con HTA sin pero sin diagnóstico.



IV. Patologías cerebrales asociadas a HTA

En el 2019, los accidentes cerebrovasculares (ACV) fueron la segunda causa de muerte y la cuarta causa principal de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), respectivamente, en la Región de las Américas, [12] Aunque desde 1990 hasta el 2017 las tasa de mortalidad y de AVAD estandarizada por edad para las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares disminuyeron significativamente, es necesario mencionar que estas en los últimos años se han estancado, lo que sumado a las grandes diferencias entre los países de América y dentro de ellos, debe motivarnos a mejorar los esfuerzos para mejorar estos índices [13] En la génesis de las enfermedades cerebrovasculares (ECV) se reconocen diferentes facto-

res como: determinantes genéticos, metabólicos, comportamentales, ambientales y sociales, pero la Hipertensión Arterial (PA) juega un importante papel como factor de riesgo. Sin embargo, la presión arterial desempeña un papel central como factor de riesgo para la ECV. La presión arterial sistólica (PAS) elevada, a partir de un valor ≥ 115 mm Hg, es la principal causa de pérdida de pérdida de años de vida por discapacidad (AVAD) a nivel mundial y en la Región de las Américas [14,15] Un mal control de la presión arterial (PA) es el factor de riesgo más importante para las ECV y para los ACV, incluido el accidente cerebrovascular hemorrágico (FAP = 58%) y el isquémico (50%), la cardiopatía isquémica (55%) y otras formas de ECV (58%) [5]

Fig. 3.- Tasas de mortalidad estandarizadas por edad para Accidentes cerebrovasculares y sus distintos subtipos en América. [16]

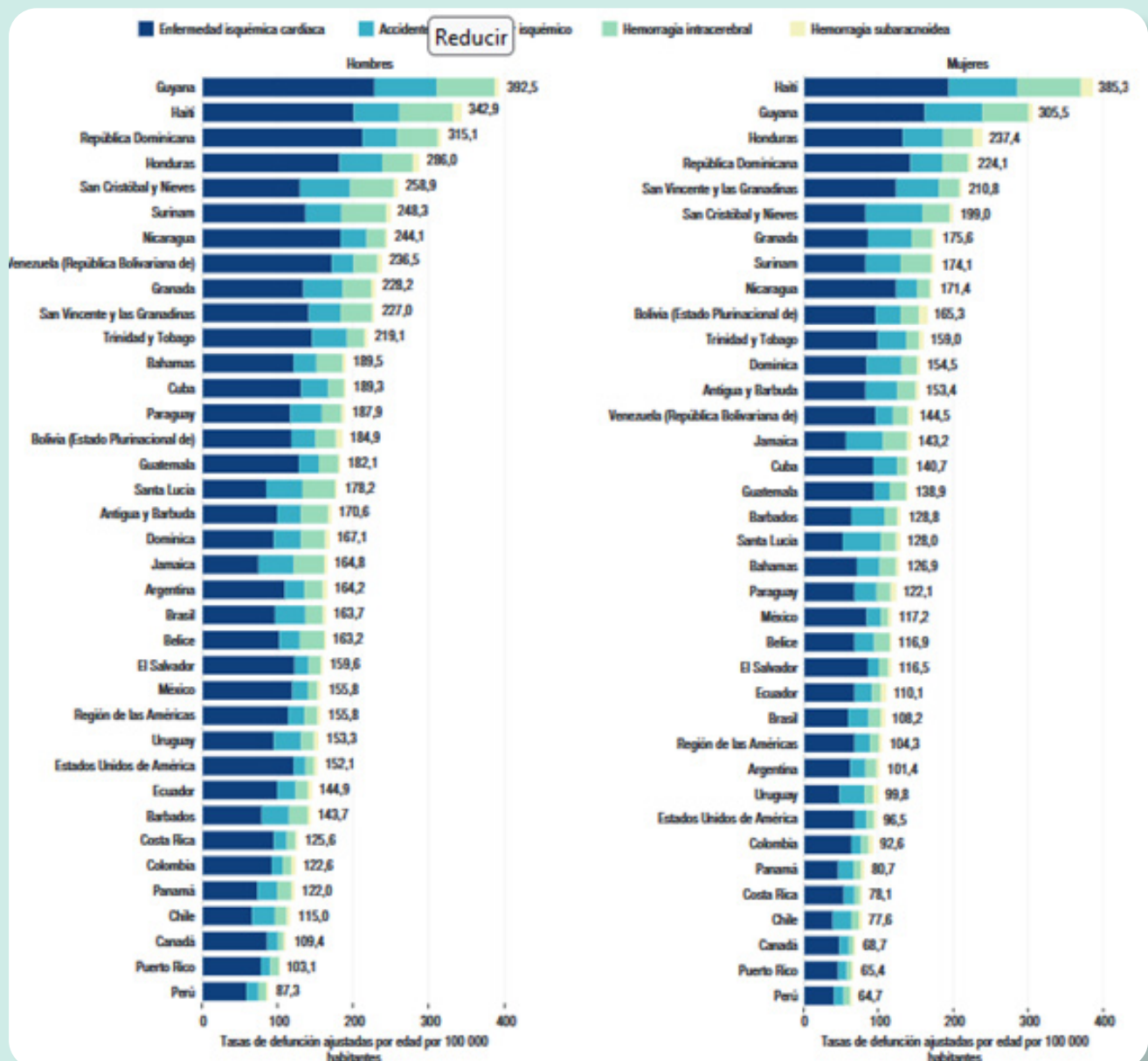
Sexo	Causa	Tasas de mortalidad estandarizadas por la edad por 100 000 habitantes (II 95%)
		2019
Ambos sexos	Accidente cerebrovascular	40,3 (36,2 – 43,1)
	Accidente cerebrovascular isquémico	21,7 (18,8 – 23,4)
	Hemorragia intracerebral	14,1 (13,0 – 15,0)
	Hemorragia subaracnoidea	4,6 (4,2 – 4,9)
Hombres	Accidente cerebrovascular	43,4 (39,8 – 46,2)
	Accidente cerebrovascular isquémico	22,6 (20,2 – 24,2)
	Hemorragia intracerebral	16,4 (15,2 – 17,6)
	Hemorragia subaracnoidea	4,3 (3,6 – 4,7)
Mujeres	Accidente cerebrovascular	37,5 (33,0 – 40,5)
	Accidente cerebrovascular isquémico	20,6 (17,5 – 22,5)
	Hemorragia intracerebral	12,0 (10,9 – 12,9)
	Hemorragia subaracnoidea	4,8 (4,4 – 5,2)

Fuente: elaborado por los autores a partir de las estimaciones del estudio sobre la CME correspondiente al 2019 y los resultados de este estudio. Las tasas de mortalidad estandarizadas por la edad por 100 000 habitantes se presentan con un decimal y el cambio porcentual anual medio se muestra con un decimal. II 95%, intervalos de incertidumbre de 95% de las estimaciones puntuales

Incidencia sobre las Tasas de mortalidad por a enfermedad isquémica cardiaca y accidentes vasculares en la población de América

Fig.4.-El impacto que tiene sobre las tasas de mortalidad tanto la enfermedad isquémica cardíaca como en ACV, se presenta gráficamente en la publicación de Martínez et al. 2023 [11]

En la tabla podemos observar que Haití, Guyana, República Dominicana y Honduras fueron los que presentaron la mortalidad más alta, y en la parte inferior, Perú, Puerto Rico, Canadá y Chile presentaron la mortalidad más baja para ambos sexos.



RELACIÓN DE LA PA CON EL RIESGO DE EVENTOS CEREBRALES.

Existe una relación continua entre el aumento de la PA y el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, IC y desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. Esto se aplica a todas las edades y grupos étnicos [17].

En 2002, el Grupo de Colaboración de Estudios Prospectivos encontró que, por cada 20 mm Hg de aumento de la PAS en el consultorio o 10 mm Hg de aumento de la PAD en el consultorio, el riesgo de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular fatal se duplica. [18]

La PAS es un mejor predictor de eventos que la PAD después de los 50 años. Además de estudios previos que sugieren que la PAD elevada se asocia con un mayor riesgo en individuos jóvenes. [42] Estudios más recientes indican un mayor riesgo de eventos cardiovasculares tanto para las elevaciones de la PAS como de la

PAD en adultos más jóvenes [19] Al reflejar un aumento de la rigidez arterial, se encontró que el aumento de la presión del pulso se asociaba con un impacto pronóstico adverso, adicional al asociado con la elevación de la PAS en personas de mediana edad y mayores [20, 21]

HTA Y DAÑO CEREBRAL

La hipertensión es uno de los factores de riesgo vascular más frecuentes y una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en todo el mundo. El impacto negativo de la hipertensión en la salud cerebral es sustancial. Y está bien establecida como un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, también se ha demostrado que aumenta el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Cada vez hay más pruebas de estudios epidemiológicos que sugieren que la hipertensión, en particular en

la mediana edad, está asociada con el deterioro cognitivo en la vejez y el desarrollo de demencia [22]

La hipertensión, una enfermedad de alta prevalencia que afecta a aproximadamente 80 millones de personas en los Estados Unidos y 1.000 millones de personas en todo el mundo [23] causa principal de la carga mundial de enfermedad y de la pérdida general de salud. [24]

El cerebro es uno de los principales órganos afectados por la hipertensión. Por lo tanto, excluyendo la edad, la hipertensión es el factor de riesgo más importante para la patología cerebrovascular que conduce al accidente cerebrovascular y la demencia. Los efectos nocivos de la hipertensión sobre la función cognitiva se han reconocido al menos desde la década de 1960, cuando un estudio sobre la velocidad psicomotora de los controladores de

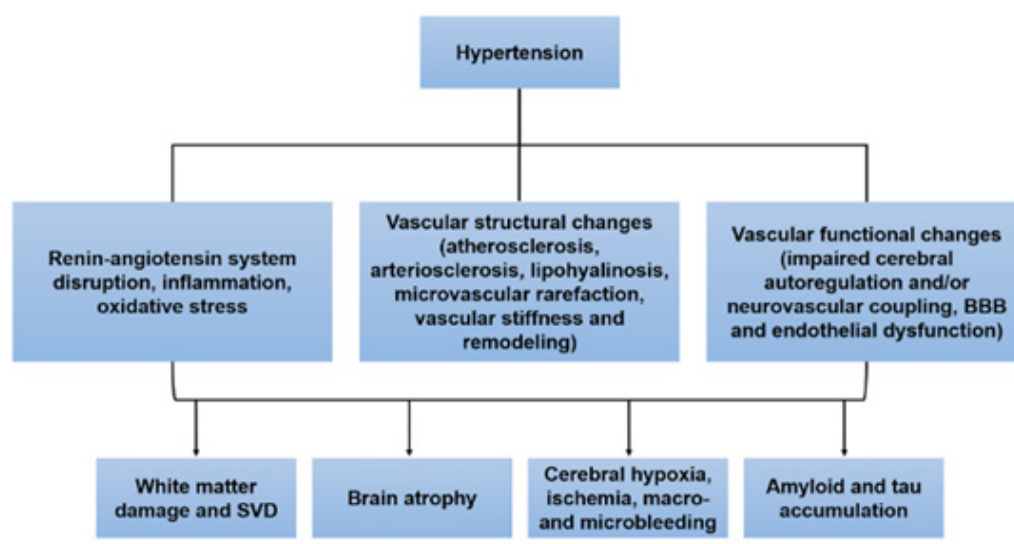


Fig.-Mecanismos que vinculan la hipertensión con la salud cerebral. La hipertensión produce alteraciones funcionales y estructurales cerebrovasculares, alteración de la función del sistema renina-angiotensina, inflamación y estrés oxidativo. Estas alteraciones inducidas por la hipertensión pueden comprometer la salud cerebral al predisponer al cerebro a daño de la materia blanca y enfermedad de los vasos cerebrales pequeños, atrofia cerebral, macro y microhemorragias cerebrales, isquemia/hipoxia cerebral y depósito de proteínas patológicas en el cerebro. Se ha demostrado que todas las lesiones cerebrales mencionadas anteriormente afectan negativamente la función cognitiva.

tráfico aéreo y los pilotos demostró un rendimiento reducido en personas con hipertensión. [25] Aunque la demencia causada por EA y la demencia vascular se han considerado tradicionalmente entidades nosológicas distintas, cada vez hay más pruebas que indican que estas afecciones a menudo coexisten. [26, 27]

Por lo tanto, las características neuropatológicas de la EA, las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares (NFT), se asocian con frecuencia con lesiones micro cerebrovasculares y macro cerebrovasculares en el 40% al 50% de los individuos con un diagnóstico clínico de EA. [28, 29].

EFECTOS DE LA HTA EN LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CEREBROVASCULAR

La vasculatura cerebral es el principal objetivo de los efectos nocivos de la hipertensión sobre el cerebro. La mayoría de las alteraciones vasculares inducidas por la hipertensión contribuyen al deterioro cognitivo al provocar hipoperfusión, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico y lesión de la sustancia blanca.

Los mecanismos subyacentes al vínculo entre la hipertensión y el deterioro cognitivo son complejos y diversos. La evidencia actual sugiere que la interacción sinérgica entre múltiples factores patológicos es probablemente responsable del deterioro cognitivo inducido por la hipertensión. Una revisión detallada de este tema ha sido proporcionada previamente por la declaración de la American Heart Association de 2016 y otros. [30] Este esquema pretende ilustrar sobre las alteraciones estructurales y funcionales en los vasos cerebrales, que, a su vez, predisponen al cerebro a daño de la sustancia blanca, atrofia cerebral, macro y microhemorragias cerebrales, isquemia cerebral y depósito de proteínas patológicas. Se ha demostrado que todas las lesiones cerebrales antes mencionadas afectan negativamente la cognición y aumentan el riesgo de deterioro cognitivo [31] (Fig. 1).



CAMBIOS ESTRUCTURALES VASCULARES

La hipertensión se asocia a cambios en la estructura de la pared vascular de los vasos cerebrales grandes, medianos y pequeños (arteriolas, capilares y vénulas). En los diferentes niveles del árbol cerebrovascular, las células endoteliales y musculares lisas están estrechamente asociadas a las células cerebrales (astrocitos, neuronas, microglia) y a las células perivasculares, constituyendo la unidad neurovascular. [32]

El flujo sanguíneo al cerebro está controlado por la resistencia vascular segmentaria dentro y alrededor del cerebro. [33] Los vasos principalmente fuera del cerebro, incluidas las arteriolas piales y las arterias grandes, proporcionan aproximadamente el 60% de la resistencia vascular, y las arteriolas penetrantes, los capilares y las vénulas proporcionan alrededor del 40% de la resistencia vascular.

La interacción entre varios factores mecánicos, humorales y celulares, como el daño endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo y la deposición de calcio, es probablemente responsable de los cambios estructurales en los vasos cerebrales. [34, 35]

Estos cambios estructurales en el contexto de la hipertensión incluyen la aterosclerosis de las arterias cerebrales más grandes que alimentan el cerebro y aceleran la progresión de la aterosclerosis intracraneal [36] además provocan la lipohialinosis, la rarefacción microvascular, la remodelación vascular hipertrófica y eutrófica y la rigidez vascular. [30, 31]

En particular, las arterias y arteriolas cerebrales pequeñas son más vulnerables al estrés mecánico asociado con la hipertensión [37],[38] La remodelación hipertrófica consiste en la hipertrofia de las células musculares lisas que resulta en un aumento del área transversal de la pared arterial o arteriolar y una reducción en el lumen del vaso [39,40]

La remodelación hacia adentro es una reorganización de la pared del vaso que resulta en una reducción en el diámetro del lumen [39]. Ambas formas de remodelación se observan en arterias y arteriolas cerebrales en modelos experimentales de hipertensión, con evidencia de apoyo también en hipertensión humana. [41]

La hipertensión crónica también induce la deposición de colágeno y fibronectina y la fragmentación de elastina de la pared del vaso, lo que lleva a un aumento de la rigidez de las grandes arterias cerebrales. [42]

En las arteriolas más pequeñas, como resultado de la interrupción de la BHE, puede sobrevenir una reacción inflamatoria que está asociada con la producción de especies reactivas de oxígeno y la regulación positiva de la proteasa [43] Las medidas clínicas del endurecimiento aórtico y de las grandes arterias son buenos predictores de eventos cerebrovasculares y VCI [44, 45].

ENFERMEDAD DE LOS VASOS PEQUEÑOS

La hipertensión causa alteraciones típicas en las arterias pequeñas y arteriolas que irrigan la sustancia blanca subcortical y de los ganglios basales, lo que resulta en enfermedad de vasos pequeños (SVD), una causa importante de accidentes cerebrovasculares lacunares y daño a la sustancia blanca hemisférica cerebral[46]. Estos vasos subcorticales podrían ser más vulnerables a las tensiones mecánicas causadas por la hipertensión debido a su camino lineal corto desde los vasos más grandes en la base del cerebro. [47,48]

El sustrato patológico típico de la SVD hipertensiva es la arteriolosclerosis, [46] que se caracteriza por la pérdida de células musculares lisas, depósitos de material fibrohistiocitario, estrechamiento del lumen y engrosamiento de la pared del vaso (lipohialinosis). En casos más avanzados, la necrosis fibrinoide de la pared del vaso resulta en ruptura del vaso y hemorragia (hemorragia intracranial y microhemorragias).

MECANISMOS DEPENDIENTES DEL ENDOTELIO

Las células endoteliales son un determinante principal del tono vascular. Mediante la liberación de factores vasoactivos como el óxido nítrico y los prostanoïdes, junto con la hiperpolarización dependiente del endotelio, estas células influyen en el estado contráctil del músculo liso y regulan el flujo sanguíneo cerebral en respuesta a señales neuroquímicas, metabólicas y mecánicas (esfuerzo cortante que actúa sobre el lumen del vaso. [49,50] Por lo tanto, las células endoteliales son fundamentales para regular la distribución del flujo microvascular a nivel local. [36,51]

Además, el endotelio protege a los vasos contra la trombosis, la

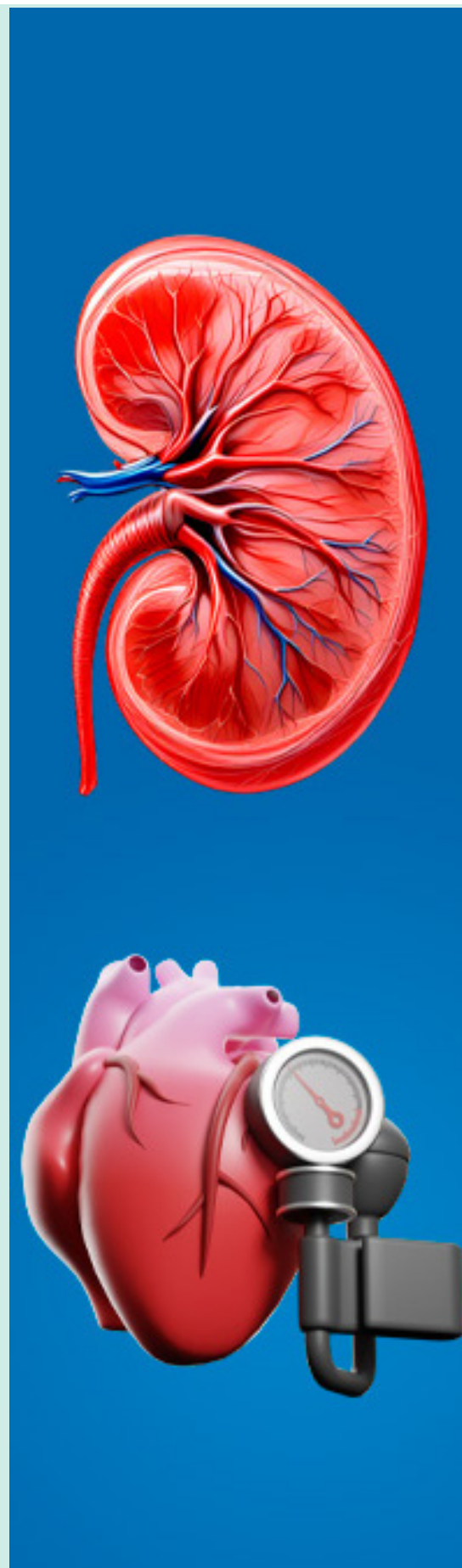
aterogénesis y la formación de depósitos vasculares de A β en la EA. [40] [49]. La hipertensión altera la función de las células endoteliales, lo que lleva a una reducción de la capacidad de las células endoteliales para regular el flujo microvascular y ejercer sus efectos antitrombóticos y antiaterogénicos. [52] Por lo tanto, los cambios en la función endotelial pueden desempeñar un papel en los efectos de la hipertensión al reducir el flujo sanguíneo cerebral en reposo y promover la aterosclerosis y la acumulación de A β y se han asociado con accidente cerebrovascular, VCI, enfermedad de la sustancia blanca y EA. [53,54]

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (RAS)

El RAS es un sistema complejo de hormonas interconectadas y receptores involucrados en la regulación de funciones fisiológicas importantes como el equilibrio de agua y electrolitos, la hemostasia hemodinámica y la presión arterial.

Sin embargo, la activación crónica de este sistema puede conducir a una lesión endotelial, estrés oxidativo e inflamación, lo que a su vez conduce a varias condiciones patológicas como la hipertensión. [55]

Se ha demostrado que la angiotensina II (Ang-II) en el cerebro, el principal péptido vasoactivo del RAS, promueve un estado hipertensivo al alterar el flujo neuronal simpático, la liberación de hormonas involucradas en la regulación de la homeostasis y los procesos inflamatorios. [56] Se sabe que la Ang-II en el cerebro funciona a través de la unión a dos receptores principales: el receptor tipo I de Ang-II (AT1) y el receptor tipo II de Ang-II (AT2). En general, se cree que el receptor AT1 media la mayoría de los efectos hipertensivos de la



angiotensina II, mientras que el receptor AT2 posee efectos opuestos al promover la vasodilatación, la antiproliferación y el aumento del flujo sanguíneo cerebral. [57,58]

Se ha demostrado que el bloqueo del receptor AT1 o de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) revierte la disfunción cerebrovascular inducida por la hipertensión [59] y mejora la función de barrera de las células endoteliales a través de la activación de la señalización del receptor AT2. [60,61]

La evidencia de los ensayos clínicos sugiere que los inhibidores de RAS reducen el riesgo de accidente cerebrovascular incluso más allá del grado esperado de la reducción de la presión arterial correspondiente. [62]

ACOPLAMIENTO NEUROVASCULAR

El aumento de la actividad celular en el cerebro requiere aumentos proporcionales del flujo sanguíneo, a menudo denominados acoplamiento neurovascular o hiperemia funcional. [43,63] En modelos experimentales como en humanos, la hipertensión atenúa el aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por la actividad neuronal. [64] Se cree que el desajuste resultante entre las demandas de energía y el suministro de flujo sanguíneo, junto con la reducción del flujo sanguíneo cerebral basal, contribuye al deterioro cognitivo inducido por la hipertensión. [43-47]

OTROS MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DAÑO CEREBRAL POR HTA

Alteración de los mecanismos de autorregulación: El flujo sanguíneo cerebral permanece relativamente constante en un amplio rango de presiones arteriales medias (presiones de perfusión; ~ 60 -150 mmHg. [65 - 67] La autorregulación cerebral depende de la capacidad intrínseca del músculo vascular de contraerse cuando aumenta la presión transmural (tono miogénico y reactividad) y de relajarse cuando la presión transmural disminuye.

Es decir si aumenta la presión arterial el sistema mantiene estable la perfusión cerebral [68] lo que es un efecto protector positivo, pero una reducción repentina o grande de la PA puede causar isquemia, Por otro lado la hipotensión aguda puede causar disminuciones de flujo sanguíneo cerebral causando infartos de zonas limítrofes entre territorios arteriales adyacentes. [43,65]

Estrés oxidativo vascular Se ha encontrado de evidencia de estrés oxidativo en el cerebro de individuos con SDV (enfermedad vascular de pequeño vaso) y daño de la sustancia blanca. [69] Los mecanismos del cambio de la autorregulación pueden implicar cambios inducidos por la hipertensión en las respuestas miogénicas y consecuencias mecánicas de la remodelación y el endurecimiento vascular.[40] El cambio en la autorregulación es especialmente perjudicial para la sustancia blanca periventricular, que está irrigada por ramas terminales que surgen de territorios arteriales separados y, por tanto, es más susceptible a la hipoperfusión. [70,71]

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Las características estructurales y moleculares de la BHE son clave para el funcionamiento normal del cerebro, ya que controlan el movimiento bidireccional de iones, moléculas y células entre la sangre y el cerebro. [72,73]

La hipertensión tiene efectos profundos en la BHE. La hipertensión crónica está asociada con la alteración de la BHE en modelos animales y en humanos.[74] La pérdida de la integridad de la BHE puede ser un evento temprano en la patogénesis de la SVD (enfermedad vascular de vasos pequeños. [75-77]



REFERENCIAS

- 1.- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
- 3.- Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population- representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398:957–980
4. Dicker D, Nguyen G, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1684–735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9).
- 5.- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.
- 6.-SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- 7.-Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>.
8. Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016- 2017: Estado Nutricional. Santiago de Chile: MINSAL; 2018, 15p. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>. Acceso el 6 de marzo de 2022.
- 9.- Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *EurCardiol*. 2019;14(2):111-115. doi: 10.15420/ecr.2019.11.1.
10. Marczak L, Williams J, Loeffler M, For the Institute for Health Metrics and Evaluation. Global deaths attributable to high systolic blood pressure, 1990–2016. *JAMA*. 2018;319(21):2163. doi: 10.1001/jama.2018.5119
- 11.- Abbafati C, Machado DB, Cislighi B, Salman OM, Karanikolos M, McKee M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22
- 12.- Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria. GBD Compare | IHME VizHub [Internet] [consultado el 26 de enero del 2022]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- 13.- Martinez R, Soliz P, Mujica OJ, Reveiz L, Campbell NRC, Orduñez P. The slowdown in the reduction rate of premature mortality from cardiovascular diseases puts the Americas at risk of achieving SDG 3.4: A population trend analysis of 37 countries from 1990 to 2017. *J Clin Hypertens*. 2020 Aug 27;22(8):1296–309.
- 14.- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
- 15.- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *LancetNeurol*. 2021 Oct 1;20(10):1–26.
- 16.- Martinez R, Soliz P, Campbell NRC, Lackland DT, Whelton PK, Ordunez P. Asociación entre el control de la hipertensión poblacional y la cardiopatía isquémica y la mortalidad por accidente cerebrovascular en 36 países y territorios de las Américas, 1990–2019: un estudio ecológico. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:124. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.124>
- 17.- Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18:785–802.
- 18.- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
- 19.- Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, et al. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. *JAMA* 2018; 320:1783–1792.
- 20.- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002; 287:2677–2683.
- 21.- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119:243–250.
- 22.- Reviews in Cardiovascular Medicine Rev. *Cardiovasc. Med*. 2021 vol. 22(4), 1429-1449 ©2021 The Author(s). Published by IMR Press. Review. Hypertension and cognitive dysfunction: a review of mechanisms, life-course observational studies and clinical trial results. Simin Mahinrad1*, Farzaneh A. Sorond1, Philip B. Gorelick1 1Department of Neurology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL 60611, USA.
- 23.-Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard

VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS.

24.- Un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Global de Enfermedades 2010 [las correcciones publicadas aparecen en Lancet. 2013;381: 628 y Lancet. 2013;381:1276 Lancet. 2012; 380:2224 -- 2260.doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.

25.- Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hipertensión y funcionamiento cognitivo: una perspectiva en contexto histórico. Hipertensión. 2012;60:260–268. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186429.

26.- Ladekola C, Gorelick PB. Mecanismos patogénicos convergentes en la demencia vascular y neurodegenerativa. Stroke. 2003;34:335–337. doi: 10.1161/01.str.0000054050.51530.76. [DOI]

27.- Attems J, Jellinger KA. La superposición entre la enfermedad vascular y la enfermedad de Alzheimer: lecciones de la patología. BMC Med. 2014;12:206. doi: 10.1186/s12916-014-0206-2. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

28.- Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ. Contribución de la enfermedad cerebrovascular en casos de enfermedad neurodegenerativa confirmados por autopsia en el Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer. Brain. 2013;136(pt 9):2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt 188. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar].

29.- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. La neuropatología de la probable enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve. Ann Neurol. 2009;66:200–208. doi: 10.1002/ana.21706. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar].

30.- Ladekola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: a Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2016; 68: e67–e94

31.- Goshgarian C, Gorelick PB. Perspectives on the relation of blood pressure and cognition in the elderly. Trends in Cardiovascular Medicine. 2019; 29: 12–18.

32.- Ladekola C. Regulación neurovascular en el cerebro normal y en la enfermedad de Alzheimer. Nat Rev Neurosci. 2004;5:347–360. doi: 10.1038/nrn1387. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

33.- Ladekola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: a Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. Neuron. 2017; 96: 17–42.

34.- Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? Journal of Neurochemistry. 2018; 144: 527–548

35.- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. Journal of Experimental Medicine. 2018; 215: 21– 33

36.- Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ, Daemen MJ. Causa y mecanismos de la aterosclerosis intracraneal. Circulación. 2014;130:1407–1414. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011147. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

37.- Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, Gianaros PJ, Mettenburg J, Rosano C. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2018; 314: H1117–H1136.

38.- Faraco G, Ladekola C. Hipertensión: un presagio de accidente cerebrovascular y demencia. Hipertensión. 2013;62:810–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

39.- Baumbach GL, Heistad DD. Remodelación de las arteriolas cerebrales en la hipertensión crónica. Hipertensión. 1989;13(pt 2):968–972. doi: 10.1161/01.hyp.13.6.968. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

40.- Laurent S, Boutouyrie P. El factor estructural de la hipertensión: alteraciones de las arterias grandes y pequeñas. Circ Res. 2015;116:1007–1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

41.- Rizzoni D, De Ciuceis C, Porteri E, Paiardi S, Boari GE, Mortini P, Cornali C, Cenzato M, Rodella LF, Borsani E, Rizzardi N, Platto C, Rezzani R, Rosei EA. Estructura alterada de pequeñas arterias cerebrales en pacientes con hipertensión esencial. J Hipertensión. 2009;27:838–845. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832401ea. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

42.- Faconti L, Bruno RM, Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Rigidez ventricular y vascular en el envejecimiento y la hipertensión. Curr Hypertens Rev. 2015;11:100–109. doi: 10.2174/1573402111666150529131208. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

43.- Ladekola C. La patobiología de la demencia vascular. Neuron. 2013;80:844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

44.- Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Grone Schild EH, Fuss-Lejeune MM, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. El aumento de la velocidad de la onda del pulso aórtico se asocia con enfermedad cerebral silenciosa de pequeños vasos en pacientes hipertensos. Hipertensión. 2008;52:1120–1126. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119024. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

45.- Zeki Al Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, Sink KM, Sutton Tyrrell K, Watson N, Satterfield S, Harris T, Yaffe K, Health ABCS. Velocidad de la onda de pulso y deterioro cognitivo en ancianos: el estudio de salud, envejecimiento y composición corporal. Stroke. 2013;44:388–393. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.673533. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

46.- Pantoni L. Enfermedad de los vasos cerebrales pequeños: desde la patogénesis y las características clínicas hasta los desafíos terapéuticos. Lancet Neurol. 2010;9:689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

47.- Faraco G, Ladekola C. Hipertensión: un presagio de accidente cerebrovascular y demencia. Hipertensión. 2013;62:810–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

- 48.- Mitchell GF. Enfermedad de los vasos cerebrales pequeños: papel de la rigidez aórtica y la hemodinámica pulsátil. *J Hypertens*. 2015;33:2025–2028. doi: 10.1097/HJH.0000000000000717. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 49.- Katusic ZS, Austin SA. Óxido nítrico endotelial: protector de una mente sana. *Eur Heart J*. 2014;35:888–894. doi: 10.1093/eurheartj/ehf544. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 50.- Andresen J, Shafi NI, Bryan RM., Jr. Influencias endoteliales en el tono cerebrovascular. *J Appl Physiol* (1985) 2006;100:318–327. doi: 10.1152/japplphysiol.00937.2005. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 51.- Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EM. Un papel crítico para el endotelio vascular en el acoplamiento neurovascular funcional en el cerebro. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000787. doi: 10.1161/JAHA.114.000787. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 52.- Faraci FM. Protección contra enfermedades vasculares en el cerebro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H1566–H1582. doi:
- 53.- Di Marco LY, Venneri A, Farkas E, Evans PC, Marzo A, Frangi AF. Disfunción vascular en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer: una revisión de los mecanismos mediados por el endotelio y los círculos viciosos resultantes.
- 54.- Hoth KF, Tate DF, Poppas A, Forman DE, Gunstad J, Moser DJ, Paul RH, Jefferson AL, Haley AP, Cohen RA. Función endotelial e hiperintensidades de la sustancia blanca en adultos mayores con enfermedad cardiovascular. *Stroke*.
- 55.- Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghade M, Ruilope LM, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167: 1677–1687.
- 56.- Young CN, Davisson RL. Angiotensin-II, the Brain, and Hypertension: An Update. *Hypertension*. 2015; 66: 920–926.
- 57.- Nakagawa P, Sigmund CD. How is the Brain Renin-Angiotensin System Regulated? *Hypertension*. 2017; 70: 10–18.
- 58.- Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19: 876.
- 59.- Girouard H, Lessard A, Capone C, Milner TA, Iadecola C. The neurovascular dysfunction induced by angiotensin II in the mouse.
- 60.- Alhusban A, Kozak A, Ergul A, Fagan SC. At1 Receptor Antagonism is Proangiogenic in the Brain: BDNF a Novel Mediator. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013; 344: 348–359.
- 61.- Gallego-Delgado J, Basu-Roy U, Ty M, Alique M, Fernandez- Arias C, Movila A, et al. Angiotensin receptors and beta-catenin regulate brain endothelial integrity in malaria. *Journal of Clinical Investigation*. 2016; 126: 4016–4029.
- 62.- Iadecola C, Gorelick PB. Hypertension, Angiotensin, and Stroke: beyond Blood Pressure. *Stroke*. 2004; 35: 348–350.
- 63.- Hillman EM. Mecanismo de acoplamiento y significado de la señal BOLD: un informe de situación. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:161–181. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014111. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 64.- Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, Price JC, Greer P, Sutton-Tyrrell K, van der Veen FM, Meltzer CC. Respuesta y compensación reducida del flujo sanguíneo cerebral entre pacientes con hipertensión no tratada. *Neurología*. 2005;64:1358–1365. doi: 10.1212/01.WNL.0000158283.28251.3C. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 65.- Cipolla MJ. Circulación cerebral. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. págs. 1–59. [PubMed] [Google Scholar]
- 66.- Van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. Autorregulación cerebral: una descripción general de los conceptos y la metodología actuales con especial atención en los ancianos. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:1071–1085. doi: 10.1038/jcbfm.2008.13. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 67.- Jordan JD, Powers WJ. Autorregulación cerebral y accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Am J Hypertens*. 2012;25:946–950. doi: 10.1038/ajh.2012.53. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 68.- Traon AP, Costes-Salon MC, Galinier M, Fourcade J, Larrue V. Dinámica de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en pacientes hipertensos [corrección publicada en *J Neurol Sci*. 2002;201:91 *J Neurol Sci*. 2002;195:139–144. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00010-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 69.- Back SA, Kroenke CD, Sherman LS, Lawrence G, Gong X, Taber EN, Sonnen JA, Larson EB, Montine TJ. Lesiones de la sustancia blanca definidas mediante imágenes del tensor de difusión en adultos mayores. *Ann Neurol*. 2011;70:465–476. doi: 10.1002/ana.22484. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 70.- Feekes JA, Cassell MD. El suministro vascular de los compartimentos funcionales del cuerpo estriado humano. *Brain*. 2006;129(pt 8):2189–2201. doi: 10.1093/brain/awl158. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 71.- Feekes JA, Hsu SW, Chaloupka JC, Cassell MD. Los territorios microvasculares terciarios definen infartos lacunares en los ganglios basales. *Ann Neurol*. 2005;58:18–30. doi: 10.1002/ana.20505. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 72.- Tietz S, Engelhardt B. Barreras cerebrales: interacción entre uniones estrechas complejas y uniones adherentes. *J Cell Biol*. 2015;209:493–506. doi: 10.1083/jcb.201412147. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 73.- Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establecimiento y disfunción de la barrera hematoencefálica. *Cell*. 2015;163:1064–1078. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.067. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 74.- Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, Prestopnik J, Qualls CR, Rosenberg GA. Cambios a largo plazo en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la enfermedad de Binswanger. *Stroke*. 2015;46:2413–2418. doi:
- 75.- Rosenberg GA. Enfermedades neurológicas en relación con la barrera hematoencefálica. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:1139–1151. doi: 10.1038/jcbfm.2011.197. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 76.- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mecanismos de la enfermedad cerebral esporádica de los vasos pequeños: perspectivas obtenidas a partir de la neuroimagen [corrección publicada en *Lancet*. 2013;12:532] *Lancet Neurol*. 2013;12:483–

497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. [DOI] [Artículo Gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
77.- Joutel A, Faraci FM. Enfermedad de los vasos pequeños cerebrales: perspectivas y oportunidades a partir de modelos murinos de enfermedad de los vasos pequeños relacionada con el colágeno IV y arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. *Stroke*. 2014;45:1215–1221. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002878. [DOI] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar].



TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIHIPERTENSIVA GENERALIDADES

Dr. Alejandro Yenes Moerbeck | Medicina Interna, Cardiología, Intensivista

INTRODUCCION

La base del tratamiento antihipertensivo es el cambio de estilo de vida, este cometido es el mayor desafío clínico, sin embargo, hay innumerables condiciones que dificultan el éxito.

Nuestras costumbres y arraigos, el estilo de vida actual, factores económicos, culturales, educacionales, sociales y otros que desalientan al médico y al paciente, pero a pesar de ello siempre debemos ser proactivos en relación con el cambio de estilo de vida.

Los fármacos no son competitivos al cambio de estilo de vida, sino más bien su justo complemento y a ellos dedicaremos este capítulo.

Tratamiento farmacológico antihipertensivo

Muchos pacientes con hipertensión requieren tratamiento farmacológico. Los principales fármacos antihipertensivos que se utilizan actualmente son los bloqueadores de los canales de Ca (BCC), los inhibidores del sistema renina-angiotensina (bloqueadores de los receptores de angiotensina II [BRA] e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]), los diuréticos (tiazida, diuréticos del asa y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides [ARM]) y los bloqueantes β receptores. De acuerdo con la afección, se ad-

ministran adicionalmente bloqueantes del α y los inhibidores del nervio simpático central (metildopa, clonidina y guanetidina). Los mecanismos de acción y los efectos adversos de los respectivos fármacos antihipertensivos son individuales. Con la base de la evidencia sobre la mejora del pronóstico de estudios clínicos a gran escala, seleccionaremos Diuréticos, BCC, inhibidores de la ECA y BRA como fármacos de primera línea.

Se ha dicho que IECA y ARA II son el cimiento de la terapia en la población general, ello se explica por su alta efectividad en términos reductores de tensión arterial y mínimos efectos adversos sumado a su protección del daño de órgano blanco y a su afabilidad con el mundo nefrológico y metabólico. Debemos siempre recordar que algunos grupos de pacientes sin embargo no son buena indicación para ellos como el caso de la embarazada o mujer en riesgo de embarazo y fenómenos de mala perfusión renal como son la estenosis de arteria renal, fibrodisplasia y otros. (Tabla 1) Para la administración de fármacos antihipertensivos, de preferencia: [1]

- Se debe seleccionar un fármaco que se administre una vez al día.
- Cuando se busca una disminución de -20/-10

mmHg o más en la (PAS/PAD), considerar la terapia combinada desde la fase inicial.

- Para minimizar los efectos adversos de los medicamentos, estos deben combinarse adecuadamente.
- Si un fármaco muestra un grado de eficacia débil o es mal tolerado (por ejemplo, discontinuidad de ingesta de fármacos por reacciones adversas), debe cambiarse por otro fármaco con un mecanismo de acción diferente.
- Considerar siempre la relación con las enfermedades concomitantes, privilegiando la habilidad de seleccionar entre las distintas combinaciones de medicamentos antihipertensivos, en función de las contraindicaciones e interacciones entre si y/o con otros fármacos en uso simultáneos

Tratamiento antihipertensivo 5 puntos clave [1]

(1) Los efectos preventivos de los fármacos antihipertensivos sobre las enfermedades cardiovasculares están determinados por el grado de disminución de la presión arterial y no por su clase.

(2) Entre los principales fármacos antihipertensivos, como son los bloqueadores de los canales de Ca (BCC), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (BRA), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los diuréticos a dosis bajas y los β bloqueadores, se deben seleccionar los fármacos antihipertensivos adecuados en función de las indicaciones especiales, contraindicaciones y condiciones que determinen presencia o ausencia de complicaciones.

(3) En pacientes hipertensos sin indicaciones especiales, el fármaco antihipertensivo inicial deberán seleccionarse entre BCC, BRA, inhibidores de la ECA y diuréticos.

(4) Los fármacos antihipertensivos deben administrarse una vez al día, en principio, pero es importante controlar la presión arterial durante 24 h. Considerar algunos casos si fuera necesario la administración dos veces al día.

Se recomienda una reducción gradual de la presión arterial en los pacientes hipertensos en general, pero el nivel de control objetivo debe alcanzarse en varias semanas en pacientes de alto riesgo, como aquellos con hipertensión de grado III y múltiples factores de riesgo. [6] Para lograr el objetivo de control de la presión arterial, se deben realizar modificaciones en el estilo de vida e intensificar la terapia no farmacológica. Si el control de la presión arterial fuera deficiente, se deben combinar dos o tres fármacos.

[7] La terapia combinada con diferentes clases de medicamentos antihipertensivos exhibe potentes efectos antihipertensivos y es útil para

lograr el objetivo de control de la presión arterial. [8] Entre las combinaciones de dos fármacos, se recomiendan las de un inhibidor de ARB/ECA (ARB o IECA) + BCC, inhibidor de ARB/ECA + diurético y BCC + diurético. [9] La indicación de prescripción con fármacos de combinación fija mejorar notablemente la adherencia y control de la presión arterial.

TRATAMIENTO DE HTA EN PACIENTES CON COMORBILIDADES (Tabla 1 A-B)

La selección de fármacos y los enfoques terapéuticos para el tratamiento farmacológico antihipertensivo están influenciados por la presencia de comorbilidades seleccionadas, ya que los fármacos pueden tener un impacto favorable o desfavorable en los resultados clínicos de dichos pacientes. En la Tabla 1 se resumen las comorbilidades seleccionadas para las que se ofrecen orientaciones específicas en las guías de la ACC/AHA en cuanto a la selección de fármacos y el enfoque terapéutico. Las clases de medicamentos preferidos deben prescribirse primero, en ausencia de una contraindicación importante para su uso.

Tabla 1A

Bloqueantes del sistema renina angiotensina: IECA o ARA II*		
Indicaciones especiales	Contraindicaciones	Precauciones
Fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA Insuficiencia cardíaca Post IAM ERC, particularmente con albuminuria elevada o proteinuria Diabetes	Embarazo Estenosis bilateral de arterias renales Hiperpotasemia > 5,5 mE/L Antecedentes de angioedema (IECA) Asociación de IECA y ARA II	Monitorizar función renal y potasio tras inicio en pacientes con ERC
Bloqueantes del sistema renina angiotensina: bloqueantes mineralcorticoides o antialdosterónicos		
Indicaciones especiales	Contraindicaciones	Precauciones
Insuficiencia cardíaca Fármacos de elección como cuarto fármaco en pacientes con HTA resistente	Hiperpotasemia > 5,5 mE/L	Monitorizar función renal y potasio tras inicio en pacientes con ERC Embarazo
Diuréticos		
Indicaciones especiales	Contraindicaciones	Precauciones
Fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA Diurético de asa en situaciones de insuficiencia cardíaca sintomática Diurético de asa en lugar de tiazidas si FGe < 30 mL/min/1,73 m²	Gota ^b	En síndrome metabólico o hiperglucemia evitar dosis altas y asociación con betabloqueantes Embarazo
Calcioantagonistas dihidropiridínicos		
Indicaciones especiales	Contraindicaciones	Precauciones
Fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA	Taquiarritmias Edemas en miembros inferiores previos	Insuficiencia cardíaca con FE reducida (puede usarse amlodipino en caso necesario)
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos		
Objetivo de PAD	Objetivo de PAD	Objetivo de PAD
Fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA	Bloqueos auriculares y aurículo-ventriculares Insuficiencia cardíaca con FE reducida Bradicardia Asociación con betabloqueantes	Estreñimiento Interacciones farmacológicas, son inhibidores del citocromo CYP3A4 Embarazo
Betabloqueantes		
Indicaciones especiales	Contraindicaciones	Precauciones
Fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA en las guías europeas Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Embarazo (labetalol) Control de la frecuencia cardíaca en arritmias, particularmente fibrilación auricular	Asma Bloqueos auriculares y aurículo-ventriculares Bradicardia Asociación con calcioantagonista no dihidropiridínicos	En síndrome metabólico o hiperglucemia evitar dosis altas y asociación con diuréticos Deportistas y pacientes muy activos físicamente Embarazo, excepto lo indicado Evitar suspensión brusca

Tabla 1B

Treating hypertension with selected comorbidities drug class.			
Comorbidity	Favor	Avoid	Comment
Atrial fibrillation (AF)	ARB		ARBs may reduce AF recurrence
Aortic disease	Beta blockers		Patients with thoracic aorta disease
Chronic kidney disease (CKD)	ACEI or ARB		ARB if ACEI not tolerated
Diabetes	ACEI or ARB if albuminuria present		Consider usual first line drugs if no albuminuria
Heart failure (preserved EF)	Diuretics for volume overload		Add ACEI or ARB and beta blocker for incremental BP control; also consider angiotensin receptor – neprilysin inhibitor and mineralocorticoid receptor antagonists
Heart failure (reduced EF)	GDMT beta blockers	Non-DHP calcium antagonists	
Peripheral arterial disease			Consider usual first line drugs
Post-kidney transplant	Calcium antagonist	Use ACEI with caution	Calcium antagonist can improve kidney graft survival and GFR; 1st month post-transplant BP target (<160/90) to avoid hypotension – induced graft thrombosis
Secondary stroke prevention	Thiazide, ACEI, ARB or thiazide + ACEI combination		If previously treated, restart drugs a few days post-event; if not previously treated, start drug treatment a few days post-event if BP ≥140/90.
Stable ischemic heart disease	GDMT beta blockers ACEI or ARB		
• Angina	GDMT beta blockers		Add DHP calcium antagonists for additional BP control
• Post-MI or ACS	GDMT beta blockers		
Valvular heart disease			
• Aortic stenosis (asymptomatic)			Initiate treatment with low medication doses and up-titrate slowly
• Aortic insufficiency	Avoid beta blockers, non-DHP calcium antagonists		Avoid drugs that slow heart rate

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; ACS, acute coronary syndrome; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; BP, blood pressure; DHP, dihydropyridine; EF, ejection fraction; GDMT, beta blockers guideline directed medical therapy (carvedilol, metoprolol succinate, bisoprolol); MI, myocardial infarction.

Así mismo algunas condiciones clínicas, nos inclinarán en la elección de uno u otro producto antihipertensivo.

	CCBs	ARBs / ACE inhibitors	Thiazide diuretics	β -blockers
Left ventricular hypertrophy	●	●		
Heart failure with reduced ejection fraction		● ^{*1}	●	● ^{*1}
Tachycardia	● (Non-dihydropyridines)			●
Angina pectoris	●			● ^{*2}
Post myocardial infarction		●		●
Proteinuria /CKD with microalbuminuria		●		

^{*1} Administration should be started at a low dose, and the dose should be gradually increased carefully.

^{*2} Caution is needed in patients with coronary spastic angina.

Pero a su vez tenemos contraindicaciones en poblaciones específicas que nos harán desistir de las indicaciones de fármacos antihipertensivos para la población general.

Table 5-2 Contraindications for major antihypertensive drugs and conditions requiring careful administration

	Contraindications	Careful administration
CCBs	Bradycardia (non-dihydropyridines)	Heart failure
ARB	Pregnancy	Renal artery stenosis ^{*1} Hyperkalemia
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic edema Apheresis with a specific type of membrane/hemodialysis ^{*2}	Renal artery stenosis ^{*1} Hyperkalemia
Thiazide diuretics	Condition in which the body fluid levels of sodium and potassium are markedly decreased	Gout Pregnancy Impaired glucose tolerance
β -blocker	Asthma Marked bradycardia Untreated pheochromocytoma	Impaired glucose tolerance Obstructive pulmonary disease Peripheral artery disease

^{*1} As a rule, ARBs/ACE inhibitors are contraindicated for patients with bilateral renal artery stenosis.

^{*2} See Section 5 of Chapter 5, "3) ACE inhibitors".

Usualmente en la población general hay consenso de la mayoría de las guías actuales, en recomendar IECA y/o ARA II, como cimiento de la terapia, reconociéndose una mejor tolerancia al grupo de los ARA II. La metodología de uso de droga única con escalamiento de dosis para el inicio de la terapia que nos acompañó por muchos años en nuestra prescripción, progresivamente a caído en desuso

VENTAJAS DE LA TERAPIA COMBINADA

En el estudio RENAAL, la terapia combinada con un BCC y un BRA inhibió la progresión a la enfermedad renal en etapa terminal (IRT) [2]. Diversos estudios también han demostrado que el aumento de los efectos antihipertensivos y la reducción de la proteinuria mediante la terapia combinada con un inhibidor de la ECA o un BRA a una dosis estándar y un BCC son más marcados que el uso de monoterapia con escalamiento de dosis y que la incidencia de eventos en el grupo de tera-

pia combinada es significativamente menor entre los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares [3, 79]. Además, la terapia combinada con un inhibidor de la ECA y un diurético en dosis reducidas disminuye la incidencia de complicaciones diabéticas, eventos coronarios, la tasa de mortalidad cardiovascular y la tasa de mortalidad total en diabéticos en comparación con el tratamiento con placebo [703]. En pacientes de ≥ 80 años, esta terapia combinada disminuye significativamente las tasas de mortalidad total y relacionadas con el accidente cerebrovascular [94]. El estudio PROGRESS [95], que se llevó a cabo como un estudio de inhibición recurrente del accidente cerebrovascular, mostró efectos preventivos de la terapia combinada con un inhibidor de la ECA y un diurético en el accidente cerebrovascular recurrente. Por lo tanto, un gran número de estudios clínicos han encontrado que el tratamiento antihipertensivo con regímenes combinados disminuye el número de eventos.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN TERAPIA COMBINADA

(1) Un inhibidor de ARB/ECA + un CCB En el estudio COLM, en el que se investigó la terapia combinada con un ARA y un CCB, los efectos antihipertensivos de esta terapia y sus efectos preventivos sobre los eventos cardiovasculares fueron similares a los de la terapia combinada con un ARA y un diurético, y la incidencia de eventos adversos fue menor en el primer grupo [8]. En el estudio ASCOT, una combinación de un inhibidor de la ECA y un CCB exhibió efectos antihipertensivos más potentes que los de un bloqueador de β y un diurético, y previno eventos cardiovasculares [11]. En los diabéticos tipo 2 con albuminuria tratados con esta combinación, una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) fue menos marcada que en aquellos que recibieron terapia combinada con un inhibidor de la ECA y un diurético [89]. Además, un metaanálisis de varios ECA, incluido el estudio anterior, mostró que la terapia combinada con un inhibidor de ARB/ECA y un BCC protegía más potentemente el aclaramiento de eGFR/creatininemia en comparación con la que con un inhibidor de ARB/ECA y un diurético, exhibiendo efectos renoprotectores más marcados [96]. A partir de los resultados de estos estudios, se debe combinar un inhibidor de la ECA o un BRA con un BCC en un grupo de alto riesgo en cuanto a eventos cardiovasculares o pacientes mayores en fase tardía y con un diurético en aquellos con retención de líquidos.

OPORTUNIDADES DE COMBINACIONES

Un inhibidor del ARB/ECA + un

diurético

Un metaanálisis mostró que las acciones antihipertensivas de 24 horas de la terapia combinada con un inhibidor de ARB/ECA y un diurético eran similares a las de la terapia con un inhibidor de ARB/ECA y un BCC [16]. De acuerdo con los resultados del subanálisis, la terapia combinada con un ARA y un diurético redujo más potentemente la presión arterial de 24 horas en actividades sin restricciones en comparación con una combinación de un ARA y un CCB en hombres, pacientes mayores, pacientes no obesos y no diabéticos [16]. En el estudio VALUE con pacientes hipertensivos de alto riesgo [17], los efectos preventivos de la terapia



combinada con un BCC y un diurético sobre los eventos cardiovasculares complicados fueron similares a los de la terapia con un BRA y un diurético.

(3) Un BCC + un diurético

Un metaanálisis de cuatro ECA [17 - 19, 98] con respecto a los efectos de la terapia combinada con un BCC y un diurético mostró que esta combinación disminuyó significativamente las incidencias de infarto miocárdico y accidente cerebro-

vascular en comparación con la terapia combinada con un BCC y otros fármacos, y que las tasas de mortalidad total y cardiovascular fueron similares. [99] En el estudio INVEST [21] Se utilizó un BCC no DHP en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, y los efectos preventivos de la terapia combinada con un CCB y un inhibidor de la ECA sobre la mortalidad total, el infarto de miocardio no mortal y el accidente cerebrovascular no mortal fueron similares a los de la terapia con un β bloqueante y un diurético.

(4) Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) + un BRA

Un metaanálisis mostró que la terapia combinada con un inhibidor de la ECA y un BRA disminuyó más marcadamente el nivel de proteínas urinarias que la monoterapia [22], retrasando la progresión a IRT [23]. Sin embargo, según varios estudios, en el grupo de inhibidor de la ECA + BRA, la introducción de diálisis fue más frecuente que en el grupo de monoterapia, con un aumento de 2 veces en el nivel de creatinina y un aumento en la tasa de mortalidad [24, 25]. Por lo general, no se recomienda esta combinación. Al seleccionar esta combinación, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja y se necesita un seguimiento cuidadoso.

(5) Un BCC + un diurético + un inhibidor de ARB/ECA (combinación de 3 fármacos)

Si los efectos antihipertensivos de la terapia con dos fármacos no son suficientes, se debe realizar una terapia combinada con tres fármacos, es decir, un inhibidor de la ECA/BRA, un BCC y un diurético. El tratamiento combinado con un BCC, un diurético y un BRA reduce más marcadamente la presión arterial en el consultorio y en las 24 horas en comparación con cualquier régimen de combinación de 2 fármacos

entre estos fármacos. Además, se informó que los eventos adversos fueron similares a los relacionados con la terapia combinada de 2 medicamentos [26].

(6) Combinaciones con otros medicamentos

Un antagonista de receptores de mineralocorticoides puede combinarse con un BCC, un diurético y un β bloqueante. Existe evidencia de que los antagonistas de la RM mejoran el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, como se ha demostrado para los inhibidores de la ECA, los BRA y los bloqueantes del β . En las guías para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se recomienda que se administre un antagonista de la RM [27,28]. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se debe combinar un inhibidor de la ECA o un BRA con un β bloqueante, un diurético y un antagonista de la RM. Cuando se combina un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un BRA con un antagonista de la aldosterona/RM, se debe examinar cuidadosamente la función renal y el nivel de potasio sérico. Si no se alcanza la presión arterial objetivo con el tratamiento combinado de 3 fármacos, se debe considerar la administración adicional de los siguientes fármacos:

- (1) Antagonistas de la RM,
- (2) Bloqueantes del β ,
- (3) Bloqueantes del α ,
- (4) Inhibidores de la renina y
- (5) Otros (BCC no DHP, fármacos simpaticolíticos centrales o hidralazina)

PRODUCTOS GENÉRICOS

Los productos genéricos contienen el mismo ingrediente activo que un medicamento original. Fueron inspeccionados/aprobados sobre la base de los resultados de los "métodos de especificación y estudio" que incluían un estudio de elución, un "estudio de seguridad" y un "estudio de equivalencia biológica" en el que se compararon los cambios en la concentración sanguínea después de la administración de la dosis estándar con los del fármaco original en voluntarios adultos sanos. Al solicitar la aprobación para la fabricación, no es obligatorio un estudio clínico con pacientes con hipertensión, pero los medicamentos inspeccionados/aprobados en función de los resultados de los estudios anteriores están disponibles comercialmente como productos genéricos. En particular, el ingrediente activo, los aditivos y el método de fabricación de los productos genéricos autorizados son equivalentes a los de un medicamento original, y dichos productos pueden usarse para proporcionar una práctica médica que pueda continuar reduciendo el gasto en medicamentos.

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO (BCC)

Los BCC se unen a los canales de Ca en la membrana celular, inhibiendo la afluencia intracelular de iones de Ca. Se clasifican en 3 tipos: dihidropiridinas (DHP), benzotiazepinas (BTZ) y fenilalquilaminas en función de sus estructuras químicas. En particular, el primero se selecciona principalmente debido a sus potentes efectos hipotensores. Una preparación de fenilalquilamina, el verapamilo, se incluye en los fármacos antihipertensivos de primera línea en las Directrices para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en adultos

de 2017 del Colegio Americano de Cardiología (ACC)/Asociación Americana del Corazón (AHA) [90], pero su uso preferente no es como antihipertensivo. Los CCB se unen a los canales de Ca dependientes del voltaje, inhibiendo la afluencia intracelular de iones de Ca y exhibiendo acciones antihipertensivas [29]. Los canales de Ca se clasifican en dos tipos: activados por alto y bajo voltaje. Como el primero, se conoce el tipo N (neural), que existe en la terminal nerviosa, además del tipo L (de larga duración) caracterizado por una tasa lenta de inactivación. Como este último, se conoce el tipo T (transitorio), ya que la tasa de inactivación es rápida. Estos subtipos de canal de Ca exhiben varias funciones fisiológicas debido a las diferencias en las propiedades electrofisiológicas y el modo de distribución in vivo. Además, algunos fármacos tienen efectos característicos por acción sobre los tipos N y T además del tipo L. Las principales acciones farmacológicas de los BCC son las siguientes:

- (1) vasodilatación coronaria y periférica,
- (2) supresión de la fuerza contráctil cardíaca y
- (3) supresión del sistema de conducción.

Los BCC del tipo DHP dilatan rápida y potentemente los vasos sanguíneos, mostrando pocos efectos inhibitorios sobre la contractilidad cardíaca o el sistema de conducción a dosis clínicas. El nifedipino se desarrolló por primera vez como un BCC de tipo L. Este fármaco muestra potentes acciones hipotensoras de acción rápida, pero puede aumentar el consumo de oxígeno miocárdico por la acción de los nervios simpáticos o del sistema renina-angiotensina (SRAA) relacionado con una disminución de la presión arterial. En cuanto al nifedipino de acción corta, la duración de las potentes acciones hipotensoras es corta; Por lo tanto, la presión arterial puede

cambiar, y un estudio sugirió que este medicamento puede exacerbar la enfermedad coronaria isquémica [30]. Por lo tanto, cuando se administra nifedipina, se debe utilizar una preparación de liberación sostenida. De hecho, el nifedipino CR de liberación sostenida todavía se selecciona con frecuencia como un medicamento antihipertensivo que se administra una vez al día. Anteriormente, el contenido de las cápsulas de nifedipino se había administrado por vía sublingual a pacientes con urgencia/urgencia hipertensiva en los últimos días. Sin embargo, este método

ARA II

En América latina hay a lo menos 7 disponibles comercialmente. Los BRA se utilizan solos o en combinación con BCC o diuréticos y para el tratamiento de la hipertensión de grado I-III. Como mecanismo de acción, producen un efecto hipotensor al unirse específicamente a los receptores de angiotensina II (AII) tipo 1 (AT1) e inhibir fuer-

mellitus. Sin embargo, sus acciones protectoras de órganos se derivan principalmente de acciones hipotensoras [23, 33,85]. Además, los efectos de los BRA se basan principalmente en los efectos de clase [734], pero se están acumulando pruebas sobre los efectos reductores del ácido úrico del losartán [35]. Recientemente, los fármacos de combinación fija, como ARB + CCB, ARB+ diurético y ARB + CCB +

Las preparaciones diuréticas se han prescrito cada vez más como terapia combinada con BRA. La simplificación de la prescripción con fármacos de combinación fija, con precaución en cuanto a la caída excesiva de la presión arterial, puede mejorar la adherencia, contribuyendo a un buen control de la presión arterial. Sin embargo, se debe tener precaución al combinar varios inhibidores del sistema de AR [36]. Los efectos adversos de los BRA son poco frecuentes independientemente de la dosis, y se trata de fármacos antihipertensivos altamente tolerables [86]. Sin embargo, la administración a mujeres embarazadas o en período de



temente la vasoconstricción mediada por AII, la retención de líquidos corporales y la actividad simpática. Por otro lado, a nivel tisular, están presentes sistemas de producción de AII no mediados por ECA, como el sistema quimasa. Los BRA también inhiben las acciones de la AII a nivel del receptor. La administración de ARBs puede aumentar el nivel de AII en sangre por un mecanismo de retroalimentación y estimular los receptores de AII tipo 2 (AT2), que antagonizan las acciones cardiovasculares de los receptores AT1 [31]. Además, un estudio informó de sus acciones antagónicas sobre el sistema receptor ACE-AII-AT1 mediante la activación del sistema ACE2-angiotensina (1-7)-Mas [32]. También se observaron las acciones protectoras de los órganos de los BRA, y estos fármacos se han utilizado como fármaco de primera línea en pacientes con complicaciones cardíacas/renales/cerebrales o diabetes

lactancia está contraindicada, y los BRA deben administrarse cuidadosamente a pacientes con disfunción hepática grave. Los BRA no deben utilizarse en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de un solo riñón y de la arteria renal unilateral, en principio, debido al riesgo de una rápida reducción de la función renal. La disminución del volumen de líquidos corporales y la deficiencia de Na también son cuasi-contraindicaciones. En pacientes de edad avanzada o con enfermedad renal crónica (ERC) (especialmente en aquellos con una TFGe de < 30 mL/min/ 1.73 m²), la función renal puede deteriorarse hasta provocar una lesión renal aguda (LRA), y la administración debe iniciarse cuidadosamente con una dosis baja. La TFGe y el nivel de potasio sérico deben medirse dentro de las 2 semanas a 1 mes después del inicio de la administración. También es necesario un seguimiento posterior. Si

aparecen efectos adversos, como disfunción renal e hiperpotasemia, la dosis del medicamento debe disminuirse de inmediato, o se debe suspender la administración, o se debe cambiar el medicamento a un CCB, y el médico debe consultar a un médico que se especialice en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal o la hipertensión [36].

3) INHIBIDOR DE LA ECA

Los inhibidores de la ECA inhiben el SRAA que es un sistema presor. En sangre y los tejidos, estimulan simultáneamente el sistema calicreína-quinina-prostaglandina, que es un sistema depresor. Esto también puede estar implicado en efectos hipotensores. El efecto hipotensor de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) es casi igual o ligeramente más débil que el de un BRA. Sin embargo, según una revisión sistemática (RS) de la Biblioteca Cochrane, los efectos reductores del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas de los primeros en pacientes hipertensos fueron similares a

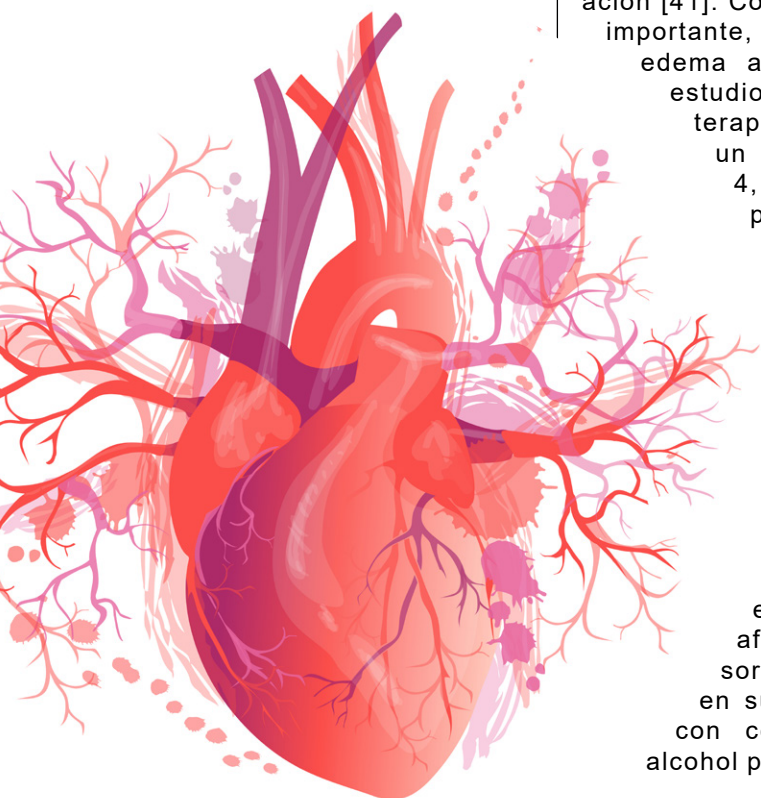
los de los segundos [37]. Los inhibidores de la ECA activan el sistema fibrinolítico, inhibiendo el sistema de coagulación. El metanálisis de Blood Pressure Reducing Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) mostró que los inhibidores de la ECA redujeron significativamente el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias [666]. Otro metaanálisis indicó que los inhibidores de la ECA redujeron los riesgos de infarto de miocardio y la mortalidad por todas las causas en los diabéticos [38]. Además, otros metaanálisis mostraron que tanto los inhibidores de la ECA como los BRA inhibieron la progresión a IRT en pacientes con ERC o enfermedad renal diabética [23], y que previnieron eventos cardiovasculares en pacientes con ERC [739]. Además, los inhibidores de la ECA redujeron la tasa de mortalidad por todas las causas en pacientes con ERC [39]. Los efectos adversos de los inhibidores de la ECA incluyen tos seca debido al aumento de la actividad de la bradicinina. La tos seca es frecuente [40]. Por otro lado, la inducción de la tos previene la neumonía por aspiración [41]. Como efecto adverso importante, puede producirse

edema angioneurótico. Un estudio informó que la terapia combinada con un inhibidor de DPP-4, un medicamento para la diabetes mellitus tipo 2, aumentó la incidencia de edema angioneurótico [42]. Dado que pueden producirse síntomas de shock o anafilactoides, un inhibidor de la ECA está contraindicado para los pacientes sometidos a aféresis con un adsorbente que consiste en sulfato de dextrano con celulosa fimañada, alcohol polivinílico fijado en

triptófano o polietileno-teleftalato y aquellos que reciben hemodiálisis con acrilonitrilo-metalisulfonato de sodio membrana. Además, el cilazapril puede reducir excesivamente la presión arterial en pacientes con cirrosis hepática, y debe evitarse. Dado que muchos inhibidores de la ECA son excretados por el riñón, su administración debe iniciarse con una dosis baja en pacientes con daño renal. Otros efectos adversos y precauciones son los mismos que los de los BRA.

4) INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA (DRI)

Entre los DRI, solo aliskiren ha estado disponible en América Latina. Las IRD pertenecen a los inhibidores del sistema de AR en un sentido amplio. Sus acciones inhibitorias sobre el sistema de AR son comunes a las de los BRA y los inhibidores de la ECA. Sin embargo, inhiben la actividad de la enzima renina, a diferencia de los BRA y los inhibidores de la ECA, y la actividad de la renina plasmática (PRA) se reduce, pero la concentración plasmática de renina aumenta. La vida media de aliskiren es larga (40 h), con buena transferencia de tejido. Este fármaco exhibe efectos hipotensores estables durante muchas horas cuando se administra una vez al día, y es bien tolerado [43, 44]. Aliskiren está especialmente indicado cuando no se puede utilizar ni un ARB ni un inhibidor de la ECA debido a los efectos adversos, a pesar de una afección para la que un inhibidor del sistema de AR debe estar indicado positivamente. Los efectos hipotensores y adversos de las IRD son similares a los de los BRA y los inhibidores de la ECA [45], y sus efectos reductores de la albuminuria en diabéticos con albuminuria también son similares a los de los BRA [46]. Un estudio informó que la terapia combinada con un inhibidor del sistema AR mejoró los efectos reductores de la proteinuria [47]. Sin



embargo, en el estudio ALTITUDE, en el que la eficacia de la terapia combinada con aliskiren se comparó con la del tratamiento convencional con inhibidores del sistema de AR en pacientes de alto riesgo con diabetes mellitus tipo 2, no hubo una mayor disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares/renales complicados, y las incidencias de hiperpotasemia e hipotensión aumentaron [48]. Por lo tanto, las IRD están contraindicadas para los diabéticos que reciben un BRA o un inhibidor de la ECA. Además, por regla general, el tratamiento combinado con un DRI y otro inhibidor del sistema de AR (BRA, inhibidor de la ECA) está contraindicado para los pacientes hipertensos con ERC, con una TFGe de < 60 mL/min/1.73 m². Los efectos adversos graves incluyen edema vascular, anafilaxis, hiperpotasemia y disfunción renal. El tratamiento combinado con itraconazol o ciclosporina y la administración a mujeres embarazadas están contraindicados. Además, como regla general, la administración a pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal también está contraindicada, como se ha descrito para otros inhibidores del sistema de SRAA (BRA e inhibidores de la ECA), ya que la función renal puede disminuir rápidamente

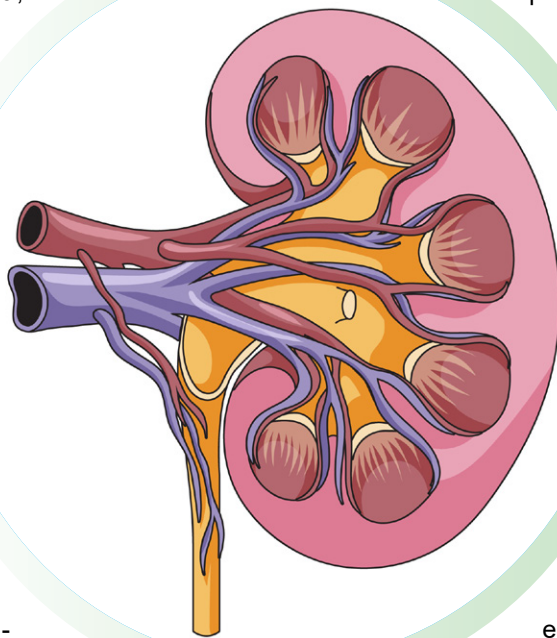
5) DIURÉTICOS

La hipertensión sensible a la sal es frecuente. En el tratamiento antihipertensivo, la reducción de sal es importante, pero se puede utilizar un diurético a dosis bajas en pacientes hipertensos en los que la restricción de sal es difícil. En estudios clínicos a gran escala, como el estudio SPRINT, la proporción de pacientes que tomaban un diurético era alta [92], e incluso la terapia con diuréticos por sí sola previno los eventos cardiovasculares [49, 102]. Además, los diuréticos son baratos. Como fármacos antihipertensivos, se suelen utilizar diuréticos de tipo tiazídico. Con respecto a la función renal, se seleccionan en pacientes con FGe de ≥ 30 mL/min/1.73 m². Disminuyen el volumen sanguíneo circulante al inhibir la reabsorción de Na en los túbulos distales renales, pero exhiben efectos hipotensores al reducir la resistencia vascular periférica a largo plazo. Los diuréticos de tipo tiazídico se clasifican en diuréticos tiazídicos y diuréticos similares a los tiazídicos. Es

controvertido si la eficacia clínica difiere entre los diuréticos tiazídicos y los diuréticos similares a la tiazida [50, 51]. Sin embargo, la evidencia es limitada. Para pacientes con disfunción renal grave/IRT (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²), Inicialmente se administran diuréticos del asa. Los diuréticos del asa exhiben acciones diuréticas al inhibir la reabsorción de NaCl en las extremidades ascendentes del asa de Henle. Muestran efectos diuréticos más marcados, pero efectos hipotensores menos potentes en comparación con los diuréticos de tipo tiazídico. Si la eficacia es insuficiente, se pueden obtener efectos diuréticos marcados combinando un diurético de asa con un diurético de tipo tiazídico [36].

Los diuréticos pueden ser particularmente efectivos en pacientes hipertensos con mayor sensibilidad a la sal, como pacientes mayores, pacientes con hipertensión renina baja, pacientes hipertensos con ERC, aquellos con diabetes mellitus y aquellos con resistencia a la insulina. También son útiles para disminuir la presión arterial en pacientes hipertensos en los que la restricción de sal es difícil, aquellos con un volumen excesivo de líquido corporal relacionado con edema o pacientes con hipertensión resistente. Además, sus efectos preventivos sobre la insuficiencia cardíaca son notables [92, 52]. Recientemente, se han prescrito fármacos de combinación fija ARB + diuréticos, pero los estudios ACHIEVE, GUARD y J-CORE, en los que se comparó la terapia combinada con un inhibidor del sistema AR y un diurético con la de un inhibidor del sistema AR y un BCC, mostraron que este último mejoró más marcadamente los cambios en la presión arterial, manteniendo la TFGe y previniendo eventos cardiovasculares/renales [9, 53, 55, 102],

mientras que el primero redujo más potentemente los albuminuria/proteinuria [9, 53-55, 102]. La administración de diuréticos de tipo tiazídico debe iniciarse a dosis bajas (en el caso de los fármacos de combinación fija, existe una dosis correspondiente a 1/4, pero, generalmente, se utiliza media dosis), y así se puede prevenir la aparición de efectos adversos y obtener efectos hipotensores [56]. Además, los efectos hipotensores se potencian al combinar un diurético con otras clases de fármacos antihipertensivos, pero debe evitarse el tratamiento combinado con bloqueantes del β , ya



que afecta al metabolismo de la glucosa/lípidos. Según varios estudios, la terapia combinada con inhibidores del sistema AR redujo notablemente la proteinuria [9, 53, 54]. Sin embargo, hay que tener en cuenta la disfunción renal (disminución de la TFGe), una disminución excesiva de la presión arterial en verano relacionada con cambios estacionales de la presión arterial, hiponatremia e hipopotasemia. Los efectos adversos de los diuréticos incluyen anormalidades electrolíticas, como hiponatremia (se necesita precaución en mujeres pequeñas mayores y pacientes mayores bajo terapia de restricción de sal) [57], hipopotasemia e hipomagnesemia, además de efectos adversos sobre el sistema metabólico, como hiperuricemia, hipertrigliceridemia y alteración de la tolerancia a la glucosa. La incidencia de hiponatremia relacionada con los diuréticos de tipo tiazida es mayor que la relacionada con los diuréticos del asa, y la tasa de pacientes con estado grave es mayor [58, 59]. Un estudio indicó la participación de mutaciones del gen *SLCO2A1* (proteína transportadora de prostaglandinas) en la hiponatremia [760]. En el estudio SHEP, la hipopotasemia inducida por diuréticos condujo a la pérdida de los efectos de mejora del pronóstico [61]. El estudio ALLHAT también demostró que la hipopotasemia se asoció con un aumento en la tasa de mortalidad independientemente de la administración de diuréticos [62]. La prevención de la hipopotasemia es importante para reducir la tasa de mortalidad en pacientes hipertensos [63]. Para prevenir la hipopotasemia, se debe utilizar un tratamiento combinado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un BRA o con un preparado de K o un antagonista de los RM o recomendar consumo de cítricos que contengan un alto nivel de K. Como efectos adversos graves, se observan fotodermatitis y trombocitopenia, aunque sus incidencias son bajas. Los inhibidores del cotransporta-

dor de sodio-glucosa 2 (SGLT2) fueron aprobados como fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus. Aunque no están clasificados como diuréticos, los estudios clínicos, incluidos los de gran escala, sugirieron sus efectos diuréticos de sodio, efectos hipotensores y efectos preventivos sobre los eventos cardiovasculares/renales [64]. Además, se ha enfatizado la importancia de los inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la hipertensión complicada por diabetes mellitus [101], como se describe en las Guías de 2018 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) para el tratamiento de la hipertensión arterial.

6) BLOQUEADORES DE B (INCLUIDOS LOS BLOQUEADORES AB)

Los bloqueadores de β disminuyen la presión arterial al reducir el gasto cardíaco mediante una disminución de la frecuencia cardíaca y una reducción de la contractilidad cardíaca relacionada con el bloqueo de los receptores β_1 miocárdicos, suprimiendo la producción de renina en el riñón e inhibiendo el flujo simpático central. Sus propiedades varían: selectividad del receptor β_1 , presencia o ausencia de acciones simpaticomométicas intrínsecas, propiedades hidrofílicas/lipofílicas y duración de la acción. Aunque la resistencia vascular periférica aumenta poco después del inicio del tratamiento, vuelve a su nivel original después de un tratamiento a largo plazo. Los β -bloqueantes no están incluidos en los fármacos de primera línea en la JSH2014 y en las Guías JSH 2019, pero se clasifican como los principales fármacos antihipertensivos. Las indicaciones para el uso de bloqueadores de β son la hipertensión en pacientes jóvenes que muestran hiperactividad simpática, angina de esfuerzo, después de un infarto de miocardio, hip-

ertensión complicada por taquicardias, hipertensión con gasto cardíaco elevado, incluida la causada por hipertiroidismo, hipertensión renina alta y disección aórtica [31,90]. Cabe señalar que los bloqueadores de β no son uniformes y se clasifican en 3 tipos: fármacos selectivos de β_1 , no selectivos y bloqueadores de receptores de α . En las Directrices de la ACC/AHA de 2017 para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, se describe el uso de los fármacos respectivos [90]. En pacientes hipertensos, los fármacos selectivos β_1 de acción prolongada se utilizan con frecuencia [65,66, 90]. Los efectos hipotensores de los $\alpha\beta$ -bloqueantes en pacientes hipertensos no son marcados. En particular, el carvedilol se selecciona para pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, independientemente de la presencia o ausencia de hipertensión [767]. Los β -bloqueantes se utilizan como fármacos básicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, independientemente de la presencia o ausencia de hipertensión[68]. Con respecto a su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración debe iniciarse con una dosis baja, y la dosis debe aumentarse gradualmente, como se describe en las Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Aguda y Crónica [68]. Un metaanálisis mostró que los efectos preventivos de los bloqueadores de β sobre los eventos cardiovasculares eran similares a los de otros medicamentos antihipertensivos, mientras que sus efectos preventivos sobre el accidente cerebrovascular en pacientes mayores eran menos potentes que los de otros medicamentos antihipertensivos [69]. Además de los débiles efectos hipotensores de los bloqueadores de β , esto apoya la razón por la cual los β bloqueantes no se incluyen en los fármacos estándar de primera línea. En un estudio clíni-

co a gran escala de pacientes hipertensos de alto riesgo con múltiples factores de riesgo (ASCOT-BPLA), se encontró que una combinación de un β bloqueante y un diurético era inferior a la de un CCB y un inhibidor de la ECA para prevenir la aparición de eventos de enfermedad cardíaca. Los bloqueadores de β ejercen efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos cuando se usan solos o en combinación con diuréticos [79, 70, 71]. Por lo tanto, deben administrarse cuidadosamente a pacientes de edad avanzada o cuando la hipertensión se complica por otras enfermedades como la diabetes mellitus y la alteración de la glucosa. Sin embargo, algunos estudios han informado que los $\alpha\beta$ -bloqueantes, que tienen acciones vasodilatadoras α bloqueantes, y los β 1-bloqueantes lipofílicos, particularmente el carvedilol, no mostraron efectos metabólicos adversos en su uso concomitante con inhibidores del sistema de AR, y que la incidencia de diabetes mellitus fue menor que en los pacientes que tomaban bloqueadores β hidrofílicos. Es necesario un estudio clínico para evaluar el resultado a largo plazo [72, 73]. Sin embargo, en la actualidad, no hay evidencia sobre la utilidad del carvedilol o de un fármaco lipofílico β 1-selectivo, el bisoprolol, en adultos hipertensos para los que los bloqueantes β no están indicados positivamente. Los bloqueadores de β están contraindicados o se usan con cuidado para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, como asma bronquial, bradicardia, bloqueo AV de grado II o más grave, fenómeno de Raynaud o feocromocitoma (cuando un β bloqueante no se combina con un α bloqueante o que no sean $\alpha\beta$ -bloqueantes). Dado que los bloqueantes β pueden inducir espasmo de los vasos coronarios, se debe com-

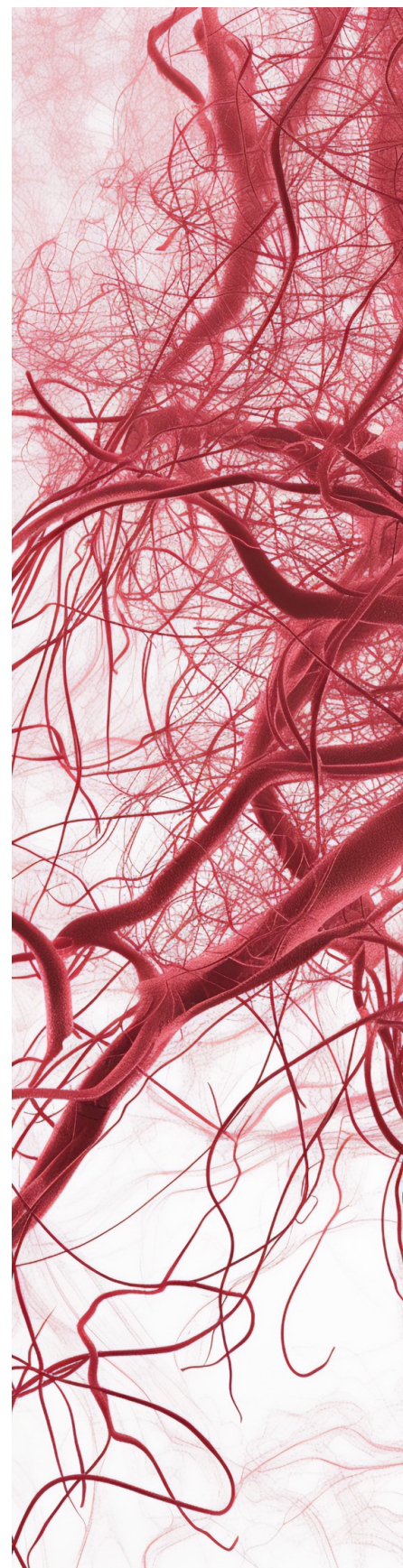
binar un β bloqueante con un BCC en pacientes con angina de pecho vasoespástica. Dado que su interrupción repentina puede inducir síntomas de abstinencia como angina de pecho y ataques hipertensivos, su dosis debe reducirse gradualmente antes de la retirada [74]. Se debe tener precaución en su uso concomitante con verapamilo o diltiazem, ya que es más probable que induzca bradicardia e insuficiencia cardíaca

7) BLOQUEADORES ALFA (α)

Los bloqueadores de α bloquean selectivamente los receptores α 1 en las células musculares lisas de la terminal nerviosa simpática, reduciendo la presión arterial mediante acciones vasodilatadoras periféricas. Lo hacen no inhibiendo los receptores α 2 supresores en el lado de las terminales nerviosas simpáticas y rara vez causan taquicardia refleja, especialmente cuando son del tipo de acción prolongada. Se utilizan para el control de la presión arterial en pacientes con feocromocitoma. Se administran antes de dormir para el tratamiento de la hipertensión matutina [75]. Están indicados para pacientes hipertensos con trastorno de la micción complicado por hipertrofia prostática. Como fenómenos de primera dosis, pueden causar mareos, palpitaciones y síncope debido a la hipotensión ortostática. Por lo tanto, su administración debe iniciarse a dosis bajas con aumentos graduales.

8) ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES

Los antagonistas de la RM, como la espironolactona (SPL) y la eplerenona (EPL), actúan



sobre las IM en el túbulo renal distal y el túbulo renal colector conjugado, promoviendo la excreción de sodio sin pérdida de potasio (K) y exhibiendo efectos antihipertensivos. Pueden ser eficaces para la hipertensión renina baja. En pacientes con hipertensión resistente, la administración adicional a una dosis baja a moderada (SPL: 25 a 50 mg / día) puede disminuir aún más la presión arterial [76, 77]. Además, los antagonistas de la RM se utilizan generalmente para la terapia médica para el aldosteronismo primario (PA) [78]. Dado que la aldosterona afecta al sistema cardiovascular, los antagonistas de la RM tienen un efecto protector de los órganos, y muchos estudios clínicos a gran escala han indicado que los antagonistas de la RM mejoran el pronóstico de la insuficiencia cardíaca o después de un infarto de miocardio [79, 80]. Se han demostrado los efectos de la administración de EPL (dosis inicial: 25 mg (una vez al día), dosis máxima: 50 mg) sobre la insuficiencia cardíaca crónica [781], pero se debe iniciar la administración cada dos días de 25 mg en pacientes con disfunción renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30 a < 50 mL/min), y la dosis puede aumentarse a 25 mg para administrarse una vez al día como máximo. También se ha confirmado que la EPL reduce la proteinuria [82, 83]. Sin embargo, se debe tener mucho cuidado al combinarlo con inhibidores del sistema de AR o en presencia de disfunción renal/insuficiencia cardíaca, ya que la EPL puede inducir hiperpotasemia. Además, la EPL está contraindicada para pacientes que reciben preparaciones de K, nefropatía diabética, pacientes con albuminuria o proteinuria y pacientes con daño renal moderado o grave (aclaramiento de creatinina: < 50 mL/min). Después de todo, EPL se puede administrar a pacientes con función renal normal que no sean aquellos con nefropatía diabética para disminuir la presión arterial y reducir la proteína. Esta restricción no se aplica a SPL, pero también se debe tener en cuenta la hiperkalemia. El SPL induce efectos adversos, como ginecomastia, impotencia y menorragea, mientras que el EPL causa pocos efectos adversos como estos. En la primavera de 2019, se aprobó la fabricación y el uso de un nuevo antagonista de la RM no esteroideo, la esaxerenona. Este medicamento no debe combinarse con preparaciones K, como se indica para EPL. Podría administrarse con cuidado a diabéticos con albuminuria o proteinuria y pacientes con disfunción renal moderada (FGe: 30 a 59 mL/min/1,73 m²). No hace falta decir que debemos prestar atención a la hiperpotasemia.

9) FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS DE ACCIÓN CENTRAL

Se utilizan metildopa, clonidina y guanabenz. Cuando no se alcanza el objetivo de la terapia antihipertensiva a pesar del uso de un inhibidor del sistema AR, un CCB y un diurético tiazídico, se considera la adición de un fármaco simpaticolítico de acción central o vasodilatador después de la administración de un antagonista de la RM, un β bloqueante y un α bloqueante [84-87]. Un meta-análisis de ECA con pacientes con hipertensión esencial mostró que la metildopa exhibió efectos hipotensores significativamente más marcados en comparación con un placebo [87]. Sin embargo, hay que tener en cuenta la aparición de mareos como efecto adverso. La metildopa está indicada para pacientes con disfunción renal. Se puede utilizar de forma segura a partir del primer trimestre del embarazo o en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo después de la semana 20 de embarazo [92]. La clonidina y el guanabenz inhiben las actividades simpáticas al estimular los receptores α_2 en el área ventrolateral rostral del bulbo raquídeo, que es el centro simpático, reduciendo así la presión arterial. Se administran antes de dormir para el tratamiento de la hipertensión matutina. Por otro lado, los efectos adversos, como somnolencia, sed, malestar general e impotencia, son frecuentes. La discontinuación súbita puede inducir síntomas de abstinencia. Como se observa retención de sodio/agua, a veces es necesario el uso concomitante de un diurético. La clonidina y la guanfacina se seleccionan para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adultos, pero pueden inducir hipotensión y bradicardia; Por lo tanto, es necesario tener precaución [93].

10) VASODILATADORES CLÁSICOS

La hidralazina dilata los vasos sanguíneos actuando directamente sobre el músculo liso vascular [84]. Al actuar rápidamente, se utiliza para el tratamiento de urgencias hipertensivas. Se puede utilizar de forma segura desde el primer trimestre del embarazo o en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo después de la semana 20 de embarazo. Como efectos adversos se observa angina de pecho, cefalea, palpitaciones, taquicardia y edema. También se han reportado casos de hepatitis fulminante, y este medicamento está contraindicado para pacientes con daño hepático. Los síntomas similares al lupus eritematoso sistémico pueden aparecer cuando se utilizan vasodilatadores clásicos de forma continuada.

REFERENCIAS

- 1.- Gorostidi, T, Gijón-Conde, A, de la Sierra et al, Hipertensión y riesgo vascular 39 (2022) 174-194 . Guía de la práctica clínica para el manejo de la HTA Soc. Esp. de HTA.
- 2.- Brenner BM, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–9. PMID: 11565518
- 3.- Fujita T, et al. Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease(CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Lancet*. 2007;370:829–40. PMID: 177659636.- 702
- 5.- Patel A, et al. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40. PMID: 177659636.- 381
- 7.- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41. PMID: 11589932(Erratum in *Lancet* 2001; 358: 1556, *Lancet* 2002; 359: 2120.)
- 8.- Ogihara T, et al. COLM Investigators. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2014;32:2054–63. PMID: 24999799
- 9.- Bakris GL, et al. GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int*. 2008;73:1303–9. PMID: 18354383
- 10.- Cheng Y, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients: A PRISMA-compliant meta-analysis *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4167. PMID: 27428210
- 11.- Dahlöf B, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906. (Republished in. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:229–31. PMID: 17147921)
- 12.- Klingbeil AU, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41–46. PMID: 12867233
- 13.- Lindholm LH, et al. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545–53. PMID: 16257341
- 14.- Kuyper LM, et al. Atenolol vs nonatenolol β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30(Suppl):S47–S53. PMID: 24750981
- 15.- Wiysonge CS, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017: CD002003. PMID: 28107561
- 16.- Agarwal R, et al. Blood pressure response with fixed-dose combination therapy: comparing hydrochlorothiazide with amlodipine through individual-level meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31:1692–701. PMID: 23697963
- 17.- Julius S, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022–31. PMID: 15207952
- 18.- Liu L, et al. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157–72. PMID: 16269957
- 19.- Matsuzaki M, et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649–59. PMID: 21610513
- 20.- Saito I, et al. ADVANCE-Combi Study Group. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost effectiveness combination (ADVANCE-combi) study. *Hypertens Res*. 2006;29:789–96. PMID: 17283866
- 21.- Pepine CJ, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–16. PMID: 14657064
- 22.- Kunz R, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148:30–48. PMID: 17984482
- 23.- Palmer SC, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:2047–56. PMID: 26009228
- 24.- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59. PMID: 18378520
- 25.- Mann JF, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–53. PMID: 18707986

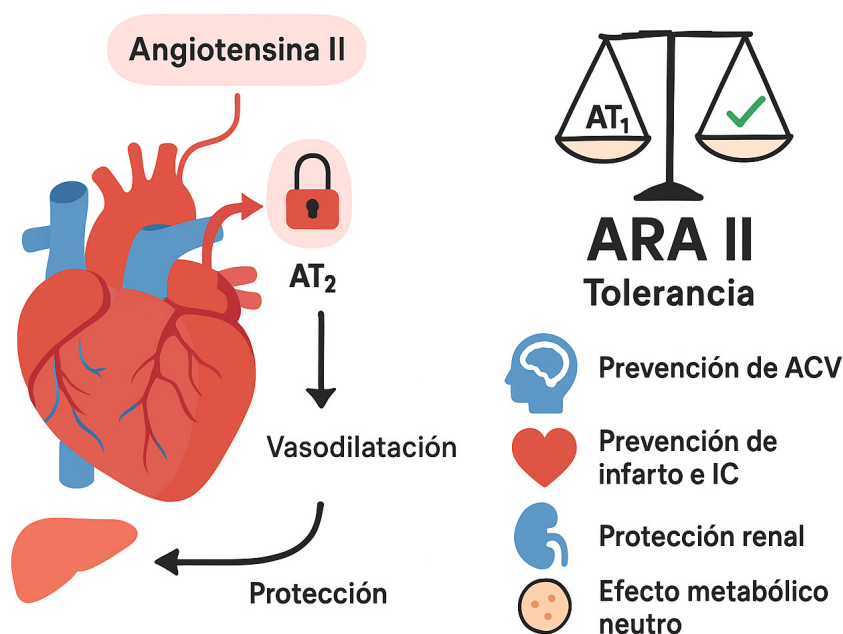
- 26.- Kizilirmak P, et al. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:193–200. PMID: 23458592
- 27.- The Japanese Circulation Society / The Japanese Heart Failure Society. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (2017). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- 28.- Yancy CW, et al. American College of Cardiology Foundation. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–e239. PMID: 23747642
- 29.- Zamponi GW, et al. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev*. 2015;67:821–70. PMID: 26362469
- 30.- Furberg CD, et al. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92:1326–31. PMID: 7648682
- 31.- Wu L, et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*. 2001;104:2716–21. PMID: 11723025
- 31.- Williams B, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104. PMID: 30165516
- 32.- Te Riet L, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116:960–75. PMID: 25767283
- 33.- Xue H, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008170. PMID: 25577154
- 34.- Akioyamen L, et al. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta analyses of trials in essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:55–69.e1. PMID: 26684588
- 35.- Choi HK, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190. PMID: 22240117
- 36.- Hypertension CVD. In: Japanese Society of Nephrology. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2018. Tokyo Igakusha; 2018. p.20-32.
- 37.- Li EC, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD009096. PMID: 25148386
- 38.- Cheng J, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:773–85. PMID: 24687000
- 39.- Xie X, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:728–41. PMID: 26597926
- 40.- McDowell SE, et al. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006;332:1177–81. PMID: 16679330
- 41.- Caldeira D, et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4260. PMID: 22786934
- 42.- Brown NJ, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009;54:516–23. PMID: 19581505
- 43.- Kushi T, et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2006;29:997–1005. PMID: 17378372
- 44.- Kushi T, et al. Long-term safety, tolerability, and anti hypertensive efficacy of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2009;32:169–75. PMID: 19262478
- 45.- Musini VM, et al. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD007066. PMID: 28379619
- 46.- Uzu T, et al. Shiga Committee for Preventing Diabetic Nephropathy. Comparative Effects of Direct Renin Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker on Albuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11:e0164936. PMID: 28033332
- 47.- Parving HH, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433–46. PMID: 18525041
- 48.- Parving HH, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204–13. PMID: 23121378
- 49.- Rahman M, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Anti hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:989–1002. PMID: 22490878
- 50.- Olde Engberink RH, et al. Effects of thiazide-type and thiazide like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033–40. PMID: 25733241
- 51.- Chen P, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28:1453–63. PMID: 25926533

- 52.- Sciarretta S, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171:384–94. PMID: 21059964
- 53.- Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417–28. PMID: 19052124
- 54.- Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1173–81. PMID: 20170948
- 55.- Weber MA, et al. ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:77–85. PMID: 20620720
- 56.- Musini VM, et al. Blood pressure-lowering efficacy of mono therapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD003824. PMID: 24869750
- 57.- Glover M, et al. Thiazide-induced hyponatraemia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:e219–e226. PMID: 21884020
- 58.- Olsson K, et al. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *Eur J Intern Med.* 2013;24:110–6. PMID: 23176963
- 59.- Malha L, et al. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:27. PMID: 26951244
- 60.- Ware JS, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest.* 2017;127:3367–74. PMID: 28783044
- 61.- Franse LV, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000;35:1025–30. PMID: 10818057
- 62.- Alderman MH, et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the anti hypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension.* 2012;59:926–33. PMID: 22431578
- 63.- Krogager ML, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nation wide registry data. *Eur Heart J.* 2017;38:104–12. PMID: 28158516
- 64.- Tikkanen I, et al. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38:420–8. PMID: 25271206
- 65.- Wong GW, et al. Blood pressure lowering efficacy of non selective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD007452. PMID: 24585007
- 66.- Wong GW, et al. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016: CD007451. PMID: 26961574
- 67.- Wong GW, et al. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015: CD007449. PMID: 26306578
- 68.- The Japanese Circulation Society / The Japanese Heart Failure Society. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (2017). 2018. p.36-37. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- 69.- Messerli FH, et al. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA.* 1998;279:1903–7. PMID: 9634263
- 70.- Gress TW, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000;342:905–12. PMID: 10738048
- 71.- Manrique C, et al. Thiazide diuretics alone or with beta-blockers impair glucose metabolism in hypertensive patients with abdominal obesity. *Hypertension.* 2010;55:15–17. PMID: 19917873
- 72.- Bakris GL, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2227–36. PMID: 15536109
- 73.- Torp-Pedersen C, et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007;93:968–73. PMID: 17237130
- 74.- Karachalios GN, et al. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract.* 2005;59:562–70. PMID: 15857353
- 75.- Kario K, et al. Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Group. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens.* 2008;26:1257–65. PMID: 18475166
- 76.- Zhao D, et al. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2017;233:113–7. PMID: 28089457
- 77.- Liu L, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39:257–63. PMID: 28448185
- 78.- Catena C, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2010;42:440–5. PMID: 20119883
- 79.- Ezekowitz JA, et al. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30:469–77. PMID: 19066207
- 80.- Hu LJ, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a

- systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1202–12. PMID: 23088367
- 81.- Zannad F, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21. PMID: 21073363
- 82.- Yano Y, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in elderly hypertensive patients: the Jichi-Eplerenone Treatment (JET) study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12:340–7. PMID: 21393354
- 83.- Ando K, et al. EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:944–53. PMID: 25466242 (Erratum in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: e3.)
- 84.- Thomopoulos C, et al. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33:195–211. PMID: 25485720
- 85.- Hanazawa T, et al. Response to Yatabe et al. *Hypertens Res.* 2017;40:789–90. PMID: 28446806
- 86.- Law MR, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427. PMID: 12829555
- 87.- The Japanese Circulation Society / The Japanese Heart Failure Society. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (2017). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- 88.- SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2103-16. PMID: 26551272 (Erratum in *N Engl J Med.* 2017; 377: 2506. PMID: 29262284)350
- 89.- Bakris GL, et al. GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008;73:1303–9. PMID: 18354383236
- 90.- Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13–e
- 91.- PMID: 29133356 (Erratum in *Hypertension.* 2018;71:e140–4. PMID: 29743247)
- 92.- Hoeltzenbein M, et al. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension.* 2017;70:201–8. PMID: 28533329
- 93.- Hirota T, et al. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53:153–73. PMID: 24472251
- 94.- Beckett NS, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–98. PMID: 18378519
- 95.-PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6, 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033–41. PMID: 11589932(Erratum in *Lancet* 2001; 358: 1556, *Lancet* 2002; 359: 2120.)
- 96.- Cheng Y, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients: A PRISMA-compliant metanalysis *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4167. PMID: 27428210
- 97 Zanchetti A, et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002;106:2422–7. PMID: 12417537
- 98 Rimoldi SF, et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17:193–9. PMID: 25556777
- 99 .Ogawa H, et al. Olmesartan and Calcium Antagonists Randomized (OSCAR) Study Group. Angiotensin II receptor blocker based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med.* 2012;125:981–90. PMID: 22503610
- 100.- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981–97. PMID: 12479763 (Erratum in *JAMA.* 2004; 291: 2196, *JAMA* 2003; 289: 178.)
- 101.- Williams B, et al. Authors/Task Force Members:. 2018 ESC/ ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041. PMID: 30234752
- 102.- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981–97. PMID: 12479763 (Erratum in *JAMA.* 2004; 291: 2196, *JAMA* 2003; 289: 178.)
- 103.- Matsui Y, et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension.* 2012;59:1132–8. PMID: 22547439

ARA II EN EL MANEJO DE LA HTA EN POBLACIÓN GENERAL

Dr. Alejandro yenes moerbeck
Medicina interna, cardiología, intensivista



La hipertensión representa uno de los principales factores de riesgo cardiovascular común. Se recomienda un control óptimo de los niveles de presión arterial alta para reducir la carga global de daño orgánico mediado por hipertensos y eventos cardiovasculares (CV). Entre los fármacos de primera línea recomendados en las guías internacionales, los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona [inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II)] han representado durante mucho tiempo una estrategia farmacológica antihipertensiva racional, eficaz y segura. De hecho, las directrices actuales de EE.UU. y Europa recomiendan la IECA y los BRA como primera opción adecuada para el tratamiento de la hipertensión junto con los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y los diuréticos tiazídicos. Diferentes estudios han demostrado que los ARA II e IECA ejercen un efecto comparable en la reducción de los niveles de presión arterial. Sin embargo, los BRA se caracterizan por una mejor tolerabilidad farmacológica. Lo más importante es que la evidencia clínica apoya un papel protector relevante de los ARA II en el desarrollo de daño cardiovascular y renal, así como en la aparición de eventos CV adversos

importantes, en pacientes hipertensos. Además, se ha reportado un efecto metabólico neutro tras la administración de ARA II, en contraste con otros agentes antihipertensivos, como betabloqueantes y diuréticos. Estas propiedades ponen de manifiesto el uso de los ARA II como una excelente estrategia farmacológica para el control de la hipertensión y sus peligrosas consecuencias. Revisaremos la evidencia disponible sobre los efectos beneficiosos y las recomendaciones actuales de los ARA II en la hipertensión. Se discuten las propiedades específicas que realizan estos agentes en varios subconjuntos clínicos.

Introducción

La hipertensión representa uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más comunes y relevantes, responsable de más de 10 millones de muertes y 208 millones de años de vida ajustados por discapacidad. [1] De hecho, los sujetos afectados por hipertensión tienen un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares graves (MACE). La relación entre los niveles de presión arterial (PA) y la mortalidad vascular muestra una notable asociación continua, partiendo de un nivel de PA sistólica (PAS) de 115 mmHg y un nivel de PA diastólica (PAD) de 75 mmHg para

cada década de edad. [2,3] Por otro lado, los beneficios del tratamiento antihipertensivo están bien establecidos. Una disminución de 10 mmHg en la PAS reduce el riesgo de MACE en un 20%, de enfermedad coronaria en un 17%, de accidente cerebrovascular en un 27%, de insuficiencia cardíaca (IC) en un 28% y de mortalidad por todas las causas en un 13%. Estos efectos son independientes de la edad, los niveles basales de PA, las comorbilidades concomitantes y la enfermedad CV previa (ECV). [4] Además, cada vez hay más pruebas que demuestran que un control más estricto de la PA puede mejorar la prevención de la CV. Por ello, las guías europeas [5] y estadounidenses [6] recomiendan alcanzar un objetivo de PAS entre 120 y 130 mmHg y un objetivo de PAD entre 70 y 80 mmHg en los pacientes más hipertensos de edad avanzada utilizando estrategias farmacológicas combinadas de dos o más medicamentos con actividad complementaria, preferiblemente contenidos en una sola pastilla. Debido al papel fundamental del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el desarrollo y persistencia de la hipertensión, Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) se recomiendan como primera opción adecuada para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, ya sea en monoterapia o en combinación. [5–7] En esta revisión narrativa, discutiremos y resumiremos la evidencia disponible sobre los beneficios del tratamiento con BRA en la reducción de los niveles de PA y en el desarrollo de daño orgánico mediado por hipertensión (HMOD) y MACE. También discutiremos sus efectos secundarios y su tolerabilidad farmacológica.

Eficacia de los BRA en la reducción de los niveles de PA

Desde el desarrollo clínico de la IECA en la década de los noventa, una gran cantidad de literatura ha demostrado que el bloqueo del SRAA tiene un impacto muy favorable sobre la morbimortalidad en el manejo de la hipertensión. Los IECA y los BRA comparten efectos comunes, aunque con diferencias significativas en sus mecanismos de acción. [8,9] IECA inhibe la formación de angiotensina II y, en consecuencia, los efectos posteriores a través del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) y el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2R). El AT1R media efectos perjudiciales, como la vasoconstricción, el crecimiento celular, la retención de sodio y agua y la activación simpática, mientras que el AT2R ejerce efectos vasodilatadores y anti-proliferativos. [10,11] Además, la presencia de vías no relacionadas con la ECA, como las quimasas, las caspasas y las elastasas, conduce a una producción continua de bajo nivel de angiotensina II en el sistema CV a pesar de la inhibición de la ECA. [12] Por último, IECA inhibe la descomposición de la bradicinina, que libera óxido

nítrico y aumenta la síntesis de prostaglandinas vasoactivas, causando vasodilatación. [13] Por el contrario, los BRA desplazan específicamente a la angiotensina II del AT1R y aumentan la estimulación del AT2R. La clase de BRA incluye varios compuestos que comparten efectos similares, aunque presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas y efectos auxiliares, como el aumento de la excreción urinaria de ácido úrico y la activación del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR)-γ. [14] Este último efecto se ha descrito para telmisartán, irbesartán, candesartán y losartán y puede contribuir a un perfil metabólico favorable. El candesartán, el olmesartán, el irbesartán, el losartán y el valsartán tienen una estructura común de tetra-

zolo-bifenilo, el candesartán y el telmisartán tienen un grupo benzimidazol común, y el eprosartán tiene una estructura química no bifenilo ni tetrazol. [15] Aparte del irbesartán, todos los BRA activos tienen un grupo de ácido carboxílico libre. El eprosartán, el irbesartán, el telmisartán y el valsartán no requieren activación metabólica. Estas características estructurales contribuyen a las diferencias farmacológicas y farmacocinéticas entre los miembros de la clase ARB con respecto a la biodisponibilidad oral, tasa

Table 1 Pharmacokinetic Properties of ARBs

	Tmax (h)	Bioavailability (%)	T 1/2
Candesartan	3.0–5.0	42	9–13
Eprosartan	2.0–6.0	13	5–7
Irbesartan	1.0–2.0	60–80	12–20
Losartan	3.0–4.0	33	4–6
Olmesartan	1.4–2.8	26	11.8–14.7
Telmisartan	1.0	43	24
Valsartan	2.0	23	7
Azilsartan	1.5–3.0	60	11

Abbreviation: ARBs, angiotensin receptor blockers.

de absorción, metabolismo, velocidad y vía de eliminación [16] (Tabla 1)

Una gran cantidad de evidencia ha demostrado que los ARA II tienen una eficacia comparable en la reducción de los niveles de PA con respecto a IECA. Sin embargo, algunos estudios demostraron un mayor efecto antihipertensivo de los BRA. El tratamiento con azilsartán produjo una reducción de 20,6 mmHg de la PAS en el consultorio en comparación con los 12,2 mmHg logrados con ramipril. [17] Consistentemente, se obtuvo una mayor reducción de la PAS central con olmesartán en comparación con perindopril (13 mm Hg frente a 10 mm Hg) cuando estos fármacos se utilizaron en combinación con amlodipino en el estudio SEVITENSION (Sevikar comparado con la combinación de perindopril más amlodipino sobre la presión arterial central en pacientes con hipertensión moderada a grave) [18] El metanálisis de 354 ensayos aleatorizados mostró que, aunque se obtuvo una disminución de 10 mmHg en la PAS en el consultorio tanto con los ARA II como con la IECA, estos resultados se lograron con una dosis estándar de BRA, mientras que se necesitó casi el doble de la dosis estándar de IECA para lograr la misma disminución de la PAS. [19] En el estudio ESPOUT (Efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension) olmesartan produjo una mayor reducción de la PAS y la PAD en el consultorio y de la PA media de 24 horas, especialmente en las últimas 6 horas desde el intervalo de dosificación en comparación con el ramipril en una población de hipertensos mayores. La tasa de normalización de la PA también fue mayor en los pacientes tratados con olmesartán. [20] Los ARA II pueden combinarse eficazmente con diuréticos, en particular diuréticos similares a las tiazidas, o

bloqueadores de los canales de calcio (BCC) dihidropiridina, en un intento de mejorar su capacidad para reducir la PA. Estas combinaciones muestran un excelente perfil de tolerabilidad y una alta adherencia a la pauta antihipertensiva prescrita. En comparación con las monoterapias basadas en ARA II, el tratamiento combinado a base de ARA II y tiazidas produjo una mayor reducción tanto de la PAS como de la PAD en el consultorio y de los valores medios de PA sentado. De manera consistente, también la PAS y la PAD medias diurnas y medias de 24 horas se redujeron significativamente con el tratamiento combinado con ARA II/tiazida en comparación con la monoterapia. [21-24] Estos resultados también se han confirmado en pacientes ancianos de 65 años o más. Además, la combinación ARA II /BCC tiene la ventaja de combinar las propiedades farmacodinámicas óptimas de las dos clases farmacológicas, proporcionando así una eficacia antihipertensiva relevante y un perfil de seguridad satisfactorio. Diferentes ensayos demostraron que la combinación de ARA II y BCC fue significativamente más efectiva que cada componente individual de cualquiera de las monoterapias para reducir los niveles de PAS y PAD sentados y la PA a las 24 horas. Además, las terapias combinadas fueron bien toleradas y se asociaron con una menor incidencia de edema en comparación con la monoterapia con una dosis completa de BCC [25-27] En aquellos pacientes con hipertensión difícil de tratar o en aquellos con hipertensión no controlada tratada bajo terapia dual, se deben adoptar terapias combinadas triples para alcanzar los objetivos de tratamiento de la PA recomendados. De hecho, se asocian con mayores reducciones en los niveles de PAS y PAD en comparación con las terapias de combinación dual. [28] En este contexto, se pueden preferir las

Table 2 Benefits of ARBs in Different Clinical Subsets

Reduction of BP levels: Comparable efficacy of ARBs compared to ACEi and even superior to other antihypertensive drugs ¹⁷⁻²⁰
LVH: ARBs provide beneficial effects on LVH regression and on cardiac remodeling in the presence of hypertension and HF ²⁹
Atherosclerosis: decrease of PAI-I in the vessel wall, reduced atherosclerosis progression and reduced instability of atherosclerotic plaque ^{39,40}
MACE: reduced occurrence of stroke, MI, HF, CV mortality, death from any cause ⁴¹⁻⁴⁷
Metabolic diseases: increased urinary uric acid excretion, activation of PPAR-γ, reduction of adipose tissue weight and of adipocyte size ^{14,31,32}
Diabetes: reduction of the occurrence of new-onset diabetes, improvement of insulin sensitivity and HOMA-IR index ^{29,33}
Chronic kidney disease: protective role toward the development of microalbuminuria, overt proteinuria, and the progression to end-stage renal disease ³¹⁻³⁶
Side effects: reduced incidence of angioedema, cough, hypotension, syncope, and electrolyte abnormalities ^{52,56-58}
COVID-19: potential beneficial effects through vasodilatation, anti-inflammatory, anti-oxidative, and antiproliferative properties ⁶⁰⁻⁶⁶

Abbreviations: ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HOMA-IR, homeostasis model assessment; LVH, left ventricular hypertrophy; MI, myocardial infarction; PAI-I, plasminogen activator inhibitor type-I; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor.

terapias combinadas con ARA II de larga duración para favorecer la adherencia al tratamiento y mejorar el control de la PA.

PAPEL DE LOS ARA II EN LA PREVENCIÓN DE HMOD Y MACE

En los últimos veinte años, varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el papel beneficioso de los ARA II en la prevención de la HMOD y la MACE, más allá de su efecto reductor de la PA, revelando una no inferioridad a IECA y, a menudo, superioridad a otros comparadores de fármacos (Tabla 2). El ensayo LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction) fue el primer estudio que demostró la superioridad del ARA II losartán en la reducción del grado de hipertrofia ventricular izquierda en comparación con el betabloqueante atenolol en más de 9000 pacientes con hipertensión moderada a grave. La incidencia del criterio de valoración compuesto primario de mortalidad CV, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (IM) también fue menor en los pacientes que recibieron losartán. Además, el tratamiento con losartán se asoció con una incidencia un 25% menor de diabetes de nueva aparición. [29] En el ensayo MOSES (Morbidity and mortality after Stroke Eprosartan compared to nitrendipine for Secondary prevention) realizado en pacientes hipertensos con antecedentes de un cerebral en los 24 meses anteriores, el ARA II eprosartan mostró superioridad sobre el nitrendipino BCC para la prevención secundaria de la morbilidad y la mortalidad después del ictus. [30] En particular, Los ARA II reducen la aparición de diabetes de nueva aparición. Por lo tanto, deben ser preferibles en sujetos con síndrome metabólico u otras condiciones clínicas que puedan predisponer a la incidencia de este síndrome [5-7] (Tabla 2). Diferentes estudios han demostrado que los ARA II son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina tanto en modelos experimentales como en humanos, lo que sugiere una posible implicación del exceso de angiotensina II en el desarrollo de resistencia a la insulina.

También se ha demostrado que los ARA II disminuyen el peso del tejido adiposo y el tamaño de los adipocitos, y aumentan la expresión adiposa de PPAR- γ y de su gen diana, la adiponectina, independientemente de sus efectos sobre la PA y la concentración plasmática de insulina. [31] Además, tanto el azilsartán como el valsartán mejoraron la adipogénesis, induciendo la expresión de adipocinas, incluyendo leptina, adiposina y adiponectina. y mejoró la expresión de PPAR- α y δ en preadipocitos cultivados. [32] En el modelo animal de ratas Koletsky obesas, el tratamiento con azilsartán disminuyó la hiperinsulinemia, mejoró el índice de evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR), suprimió el aumento excesivo de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa y redujo las concentraciones plasmáticas basales de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. [33] Varios estudios han demostrado una protección papel de los BRA en el desarrollo de microalbuminuria o proteinuria manifiesta, que representan FR relevantes para el desarrollo de enfermedad renal crónica y para la progresión a enfermedad renal terminal, particularmente en pacientes diabéticos (Tabla 2). Aunque se desconocen los mecanismos exactos, se ha propuesto la normalización de la presión capilar glomerular, la inhibición de la lesión de los podocitos, así como de la proliferación de células mesangiales y de la transición epitelio-mesenquimal de las células tubulares [34] El olmesartán se asoció con un inicio tardío de la microalbuminuria en el estudio ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) [35]. Se demostró que el irbesartán retrasa la progresión de la microalbuminuria a la proteinuria manifiesta y restaura la normoalbuminuria en una proporción significativa de pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2. Además, el irbesartán redujo el riesgo de nefropatía avanzada en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, independientemente del control de la PA. [36] En los estudios RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [37], IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) [38] e IRMA (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Microalbuminuria) [36], el tratamiento con BRA redujo el riesgo de enfermedad renal crónica en comparación con la terapia óptima convencional. El losartán también se ha asociado a una reducción de los niveles séricos de ácido úrico en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. [39] De interés, los ARA II redujeron la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) en la pared del vaso, implicado en la progresión de la aterosclerosis, así como en la inestabilidad de la placa aterosclerótica y en el proceso de fibrosis asociado a un remodelado ventricular izquierdo negativo [40] (Tabla 2).

De hecho, los estudios realizados en pacientes con hipertensión, angina estable o diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento a largo plazo con ARA II mostraron una reducción de los niveles de marcadores de inflamación vascular [proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6 y proteína quimiotáctica 1 de macrófagos], una regresión del volumen de placa de ateroma en las arterias carótidas y coronarias y una regresión de la hipertrofia vascular [41]. Los BRA han mostrado efectos protectores comparables con respecto a la IECA. El estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), que incluyó a 25.000 pacientes con enfermedad coronaria, periférica o cerebrovascular y diabetes con daño a los órganos terminales, demostró que el telmisartán tenía efectos similares en comparación con el ramipril en el criterio de valoración compuesto primario de la



muerte CV, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular o la hospitalización por IC y la muerte por cualquier causa. [42] En un gran metaanálisis, realizado por Bangalore y sus colegas en 37 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron a 147,020 participantes, los BRA no se asociaron con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, muerte o angina de pecho. En comparación con los controles, los BRA se asociaron con una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, IC y diabetes de nueva aparición, con resultados similares cuando se compararon con placebo o con tratamiento activo. [43] Los ARA II tuvieron el mismo rendimiento que IECA en la IC [ELITE y ELITE II—Evaluación de Losartán en Ancianos; [44,45] Val-HeFT —Valsartán Ensayo de Insuficiencia Cardíaca [46] y CHARM—Candesartán en Insuficiencia Cardíaca: Evaluación de la mortalidad y la morbilidad], y después de MI [OPTIMAAL—Optimal Trial In Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan, [48] VALIANT—VALsartan In Acute Myocardial infarction]. [49] Esta evidencia lograda con diferentes compuestos apoya el impacto beneficioso sobre los resultados CV como un efecto de clase de los ARA II. Además, se han realizado varios metaanálisis para comparar los efectos de los ARA II frente a los IECA en términos de beneficios CV. En un metaanálisis que incluyó 80 ensayos con 146 grupos de tratamiento activo y 17 grupos de placebo, los BRA redujeron la masa ventricular izquierda en un 13% y la IECA en un 10%, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. [50] La excreción urinaria de proteínas se redujo de manera similar con la IECA y los ARA II en otro metaanálisis de 17 ensayos controlados aleatorios que incluyeron a 17.951 pacientes. [51] En un metaanálisis que incluyó 26 ensayos aleatorizados de 100.000 pacientes de alto riesgo CV, Savarese et al demostraron que tanto la IECA como

los ARA II redujeron el riesgo de los criterios de valoración compuestos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad CV sin diferencias significativas. [52] Un metaanálisis Cochrane de 9 ensayos aleatorizados con un período de seguimiento preespecificado de al menos un año, incluidos unos 11.000 participantes, no demostró diferencias significativas en la mortalidad total, los eventos CV y la muerte CV entre los pacientes tratados con IECA o ARA II. Además, los ARA II fueron ligeramente más tolerables que la IECA, con una reducción absoluta del riesgo de retiradas debidas a eventos adversos. [53] En la cohorte de 40.625 pacientes ajustada por REACH (Reducción de la aterotrombosis para la salud continuada), la incidencia del resultado primario compuesto de mortalidad CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por motivos CV fue menor en los pacientes que tomaban ARA II en comparación con los que recibían IECA (29,2% frente a 33,4%; HR de riesgo ajustado, 0.90; IC 95 %, 0,86–0,95; $p < 0,001$) durante el seguimiento a los 4 años [54]. Se observaron resultados similares para la mortalidad CV (6,9% vs 8,2%; HR, 0,83; IC del 95%, 0,75–0,93; $p < 0,001$) y mortalidad por todas las causas (11,6% vs 12,6%; HR: 0,89, 95% CI, 0,82–0,97; $p = 0,005$). [54] Además, un metaanálisis de 106 ensayos aleatorizados que incluyeron a 254.301 pacientes sin IC mostró que los ARA II eran tan eficaces y seguros como la IECA. [55] De manera similar, en un metaanálisis en red de ensayos aleatorizados de pacientes con alto riesgo CV, los ARA II y los IECA previnieron el criterio de valoración compuesto de muerte CV, IM y accidente cerebrovascular de manera comparable. [56] El estudio LEGEND-HTN (Large-scale Evidence Generation and Evaluation across a Network of Databases for Hypertension) comparó el mundo real efectividad y seguridad de IECA (n

= 2.297.881) y los BRA (n = 673.938) para el tratamiento de primera línea de la hipertensión en una red global de 8 grandes bases de datos observacionales. [57] De estos pacientes, más de 123.000 pacientes con IECA y 44.000 con ARA II tuvieron >500 días de seguimiento. Los 4 resultados primarios de efectividad consistieron en infarto agudo de miocardio, hospitalización por IC, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y un resultado compuesto que incluyó los resultados previos y la muerte cardíaca súbita. El estudio tam-

1,32, IC 95 %, 1,11–1,59, P < 0,01), hemorragia gastrointestinal (CRI, 1,18, IC 95%, 1,01–1,41, P = 0,04) y pérdida de peso anormal (CRI, 1,18, IC 95 %, 1,01–1,41, P = 0,04) en comparación con los BRA. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados de seguridad, incluyendo el deterioro de la función renal y las anomalías electrolíticas.[57] Otros análisis han reportado que la IECA tiene una incidencia de efectos secundarios varias veces mayor en la mayoría de las dosis en comparación con

de cáncer por fármacos antihipertensivos ha generado un gran debate. Un metaanálisis de 70 ensayos controlados aleatorios con 324.168 participantes no ha mostrado diferencias en el riesgo de cáncer y la mortalidad relacionada con el cáncer con ARA II, IECA, betabloqueantes, BCC y diuréticos en comparación con placebo. [60] También debe subrayarse que los costos totales médicos son más bajos en los pacientes tratados con ARA II en comparación con los que reciben IECA (\$2780 anuales en comparación con \$3163 respectivamente). [61]



bién analizó los resultados de seguridad o los efectos adversos, incluidos el angioedema, la tos, la hipotensión, el síncope y las anomalías electrolíticas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con IECA y con ARA II en relación con el infarto de miocardio agudo (cociente de riesgos instantáneos [CRI], 1,11; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,95–1,32), la IC (CRI, 1,03; IC 95 %, 0,87–1,24), el accidente cerebrovascular (CRI, 1,07; IC 95 %, 0,91–1,27) y el desenlace compuesto de los eventos CV (CRI, 1,06; IC 95 %, 0,90–1,25). En los resultados secundarios y de seguridad, la IECA mostró un aumento significativo del riesgo de pancreatitis aguda (CRI, 1,32; IC 95 %, 1,04–1,70, P = 0,02), angioedema (CRI, 3,31; IC 95 %, 2,55–4,51, P < 0,01), tos (CRI,

los BRA (Tabla 2). Además, la estimación agrupada de las tasas de retiro resultantes de eventos adversos (WDAE) para todas las dosis fue significativamente menor con los ARB en comparación con la ACEi. [53] Thomopoulos et al encontraron que, en comparación con el placebo, la ACEi y no los ARA aumentaron significativamente las tasas de interrupción de los eventos adversos (RR, 2,78; IC 95%, 1,37 a 5,47). [58] En otras comparaciones directas, las tasas de retiro con ARA fueron un 22% más bajas que con IECA. Con respecto al angioedema, que es una enfermedad poco frecuente, pero a veces mortal, el riesgo de desarrollarlo fue dos veces menor en los pacientes que recibían ARA II en comparación con los tratados con IECA [59]. En los últimos años, el riesgo

Conclusiones

La evidencia disponible apoya la efectividad de los ARA II en la reducción de la incidencia de HMOD y MACE en pacientes hipertensos, con un mejor perfil de seguridad en comparación con la IECA. Las guías actuales de EE.UU. y Europa recomiendan igualmente la IECA y los ARA II como terapias de primera línea, tanto en monoterapias como en combinación con otras clases farmacológicas (Tabla 2). Debido al perfil más tolerable de los ARA II, con un menor riesgo de retiros debido a eventos adversos, estos agentes pueden ser preferidos para aumentar el porcentaje de pacientes hipertensos tratados que alcanzan los objetivos de PA recomendados.

REFERENCIAS

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al.; GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-2323.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
3. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta analysis. *Lancet*. 2021;397(10285):1625-1636. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0.
4. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension*. 2017;69(1):171-179. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC scientific document group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
7. Volpe M, Gallo G, Battistoni A, Tocci G. Implications of guidelines for hypertension management in Europe. *Circ Res*. 2019;124(7):972-974. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314724
8. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103:904-912. doi:10.1161/01.CIR.103.6.904
9. Burnier M, Vuignier Y, Wuerzner G. State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs. *Eur Heart J*. 2014;35(9):557-562. doi:10.1093/eurheartj/ehy465
10. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 1):720-730. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.11.032
11. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(13):1474-1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.058
12. Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2- a new cardiac regulator. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1795-1797. doi:10.1056/NEJMcibr022472
13. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309-321. doi:10.1007/s40256-016-0173-4
14. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens*. 2007;20:579-586. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
15. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 2):18S-24S. doi:10.1016/S0895-7061(99)00250-2
16. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54. doi:10.1007/s40264-014-0239-7
17. Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al.; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;8(16):56. doi:10.1186/s12872-016-0222-6.
18. Ruilope L, Schaefer A. The fixed-dose combination of olmesartan/amlodipine was superior in central aortic blood pressure reduction compared with perindopril/amlodipine: a randomized, double-blind trial in patients with hypertension. *Adv Ther*. 2013;30(12):1086-1099. doi:10.1007/s12325-013-0076-6
19. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427
20. Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A; ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens*. 2010;28(11):2342-2350. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e116b
21. Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens*. 2004;17(3):252-259. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.11.003
22. Kereiakes DJ, Maa JF, Shojaee A, Dubiel R. Effect of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on systolic blood pressure in patients with stage 1 or 2 hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(4):239-246. doi:10.2165/11538630-000000000-00000
23. Kereiakes DJ, Neutel J, Stoakes KA, et al. The effects of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-h

blood pressure levels in elderly patients aged 65 and older

J Clin Hypertens. 2009;11(8):411–421. doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00147.x 24. Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. J Hypertens. 2005;23(11):2083–2092. doi:10.1097/01.hjh.0000186022.74245.01

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

Dr. Alejandro Yenes | Medicina Interna, Cardiología, Intensivista



El estudio de los bloqueadores de los canales del calcio (BC) comenzó en 1960 cuando se comprobó que la prenilamina, usada como vasodilatador coronario, deprimía la función ventricular. En 1962, se reportó similar depresión ventricular con el uso de verapamilo. [1]

En 1967, Fleckenstein atribuyó por vez primera, estas acciones a la inhibición del flujo de iones calcio al citosol, y en 1969, apoyado en los trabajos de Rougier y Carabouf con tejido auricular, introdujo el concepto de bloqueadores de los canales de calcio, así como la función del calcio en el proceso de acoplamiento que promueve la contracción del músculo liso vascular y cardíaco. [2-4] Los BCC son un heterogéneo grupo de drogas que tienen en común el bloqueo selectivo del flujo transmembrana del ion calcio, a través de los llamados canales lentos del calcio voltaje-dependiente tipo L, lo que interfiere el proceso de excitación-contracción calcio-dependiente. [3] Estas drogas son reconocidas como magníficas opciones antihipertensivas y antianginosas, pero su eficacia y seguridad fue cuestionada a partir de 1995, lo cual generó una polémica que trascendió el mundo científico y movilizó al mundo de las compañías de la industria farmacéutica.

En 1995, en un artículo formado por Psaty y otro posterior, de Furberg [4,5] se sugirió que los pacientes hipertensos trata dos con BC, tenían un riesgo mayor de sufrir infarto miocárdico agudo (IMA). El objetivo del estudio de Psaty fue observar la relación entre las diversas modalidades de tratamiento antihipertensivo y la ocurrencia de IMA. Éste fue un estudio de casos y controles cuyas recomendaciones terapéuticas respecto a la hipertensión arterial (HTA), seguían los lineamientos del Cuarto Reporte del Joint National

Committee Norteamericano que incluía entre los fármacos de primera elección, a los BC y aunque todas las otras drogas recomendadas en este reporte estaban representadas, sólo los BC de corta acción estaban disponibles para su uso rutinario, concluyendo, que los pacientes hipertensos estudiados tratados con betabloqueadores, tenían un riesgo inversamente proporcional de sufrir IMA en dependencia directa a la magnitud de la dosis empleada, mientras que los pacientes tratados con BC mostraron una relación directa; a mayor dosis de BC, mayor fue la ocurrencia de IMA.

Sin embargo, eran pacientes con múltiples elementos de riesgo cardiovascular y por ello era de esperarse una mayor incidencia de IMA, independientemente del tratamiento antihipertensivo. Por último, los únicos BCC reseñados en el estudio de Psaty, eran los de acción corta, por lo que estas conclusiones no pueden ser automáticamente extrapolados a los BC de acción prolongada o las presentaciones galénicas de liberación controlada.

El estudio de Furberg fue el más polémico, tanto en la forma en que presenta sus conclusiones, tildada de sensacionalista, como por los propios resultados.

Resulta significativo el informe del subcomité ad hoc del Comité de Alianza de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión, publicado en Journal of Hipertensión, No. 15 de 1997, en que concluye: «Las evidencias disponibles no prueban la existencia de efectos beneficiosos ni de efectos adversos de los antagonistas del calcio sobre los riesgos de los principales episodios de enfermedad coronaria, incluyendo infarto del miocardio.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los BCC, Interfieren en el flujo de calcio por los canales lentos activos de la membrana celular:

- Células miocárdicas: depresión de la función miocárdica
- Células del sistema de conducción: enlentecimiento de los impulsos eléctricos
- Músculo liso vascular: reducción del tono vascular coronario y sistémico

Se clasifican según su estructura química en:

GRUPO	FARMACOS	VASODILATACION		FUNCION CARDIACA		Sistema de conducción
		Coronaria	Periférica	Frecuencia	Contractilidad	
Dihidropiridinas	Amlodipino Barnidipino Felodipino Lacidipino Lecaridipino Nifedipino Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino	+++	++++	= / ↑	= / ↓	=
No Dihidropiridinas Fenilalquilaminas	Verapamilo	++	++	↓	↓↓	↓

Indicaciones cardiovasculares de BCC

- HTA
- Cardiopatía isquémica:
 - Angina vasoespástica: (1ª elección)
 - Angina de esfuerzo
 - Angina inestable
- Fenómeno de Raynaud:
 - Dihidropiridinas
- Taquiarritmias:
 - Verapamilo
 - Diltiazem
- Prevención del vasoespasmo arteriolar secundario a hemorragia subaracnoidea:
 - Nimodipino,
 - Nicardipino

Tabla resumen indicaciones	HTA	Angor crónico estable	Angina vasoespástica	IAM no Q	Arritmia Ventriculares	Raynaud	Prevención espasmo en Subaracnoidea	vaso Hgia
Amlodipino	X	X	X					
Barnidipino	X							
Diltiazem	X	X	X	X	X			
Felodipino	X	X	X					
Lacidipino	X							
Lecarnidipino	X							
Manidipino	X							
Nicardipino	X	X					X	
Nifedipino	X	X				X		
Nimodipino							X	
Nisoldipino	X	X	X					
Nitrendipino	X	X	X					
Verapamilo	X	X	X	X	X			

Posología

Fármaco		Dosis	Numero de dosis diarias
Amlodipino		2,5 - 10 mg	1
Barnidipino		10 - 20 mg	1
Diltiazem	Liberación rápida	120 - 480 mg	3 - 4
	Retard	120 - 480 mg	1
Felodipino		2,5 - 10 mg	1
Lacidipino		2 - 4 mg	1
Lercanidipino		10 - 20 mg	1
Manidipino		10 - 20 mg	1
Nicardipino	Liberación rápida	60 - 120 mg	3
	Retard	60 - 120 mg	2
Nifedipino	Liberación rápida	30 - 80 mg	3
	Retard	40 - 120	2
	Oros	30 - 120	1
Nisoldipino		10 - 40 mg	1 - 2
Nitrendipino		10 - 40 mg	1 - 2
Verapamilo	Liberación rápida	120 - 480 mg	3 - 4

Contraindicaciones

Situación clínica	Dihidropiridínicos		No dihidropiridínicos
	Acción rápida	Acción prolongada	
Disfunción sinusal	relativa	no	absoluta
Bloqueo AV	no	no	relativa
Disfunción sistólica ventricular izquierda	relativa	no	absolutas
Taquicardia ventricular	relativa	relativa	absoluta
Estenosis aórtica grave	absoluta	relativa	absoluta
Miocardiopatía hipertrófica	absoluta	absoluta	no
Angina inestable	absoluta	no	no
Infarto agudo de miocardio	absoluta	relativa	relativa

Efectos adversos

Mecanismo	Efecto	Dihidropiridinas	No dihidropiridinas
Vasodilatación excesiva	Hipotensión	+	+
	Taquicardia refleja	+ / ++	-
	Cefalea	+ / ++	+
	Enrojecimiento facial	+ / ++	+
	Edemas maleolares	++ / +++	+
Inotropismo negativo	Insuficiencia cardíaca	+	++
Alteración de la conducción AV	Bradicardia	-	+
	Bloqueo AV	-	++
Digestivos	Nauseas, dispepsia, estreñimiento	+ / ++	+ / ++

Precauciones

- Insuficiencia cardíaca
- Estenosis aórtica
- Hipotensión

Interacciones

- No dihidropiridinas: betabloqueantes.

Sobredosificación

- Clínica: Nauseas, debilidad, confusión, hipotensión, bradicardia o taquicardia, arritmias, bloqueo A-V.
- Tratamiento: Se han utilizado agonistas betaadrenérgicos y calcio i.v.; elevar miembros inferiores
- Vigilar: Función cardiorrespiratoria, ECG, tensión arterial

Eficacia clínica

Existen importantes diferencias entre los diferentes bloqueadores de los canales de calcio (BCC) respecto de su afinidad por los tejidos sobre los que actúa y sus efectos sobre la conducción cardíaca que son las que determinan su eficacia para los diferentes usos clínicos (ver indicaciones).

Respecto a la elección del calcio antagonistas para la utilización más frecuente de hipertensión arterial, se indican a continuación listado calcio antagonistas seleccionados:

	BD Oral (%)	t _{1/2}	Pauta
Dihidropiridinas			
Amlodipino	64-90	30-50	2,5-10 mg/día (1 dosis)
Felodipino	20	11-16	2,5-20 mg/día (1 dosis)
Nifedipino	45-86	2-5	OROS 30-120 mg/día (1 dosis)
Nitrendipino	11	4	10-20 mg/día (1-2 dosis)
NO dihidropiridinas			
Diltiazem	40-67	3,5-7	Retard 120-360 mg/día (1-2 dosis)
Verapamilo	22	3-7	Retard 240-480 mg/día (1-2 dosis) HTA 240-480 mg/día (1 dosis)

BD: Biodisponibilidad (%); t_{1/2}: semivida (en horas)

Lugar en la terapéutica

- Son eficaces en la gran mayoría de pacientes, especialmente en ancianos y en la raza negra. De elección en la HTA
- sistólica aislada del anciano.
- Tienen pocas contraindicaciones, y suelen ser bien tolerados, sobre todo los preparados de acción prolongada.
- Se pueden asociar a casi todos los otros fármacos antihipertensivos (precaución en el uso conjunto de betabloqueantes
- y verapamilo o diltiazem), y no interfieren con los AINE.
- Su actividad no está influenciada por la ingesta de sodio (útil en pacientes con malos hábitos dietéticos)

Observaciones al paciente

- Tome este medicamento con ayuda de un poco de agua.
- Es aconsejable que lo haga siempre en las mismas condiciones para aumentar su eficacia.
- Pueden aparecer sofocos, dolor de cabeza, ligeros mareos y edemas en las extremidades. Estos síntomas suelen
- desaparecer al continuar con el tratamiento.
- Este medicamento puede disminuir sus reflejos, por lo que se aconseja que tenga precaución al conducir o manejar
- maquinaria peligrosa, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.
- Relación con las comidas de los diferentes BCC:

Principio Activo	Recomendación
Amlodipino	INDIFERENTE. Si molestias tómelo con algún alimento.
Barnidipino	INDIFERENTE. Si molestias tómelo con algún alimento.
Felodipino	INDIFERENTE. Si molestias tómelo con algún alimento.
Lacidipino	CON LAS COMIDAS o algún alimento.
Lercanidipino	AYUNAS. Al menos 15 minutos antes de las comidas.
Manidipino	CON LAS COMIDAS o algún alimento.
Nicardipina	AYUNAS. Al menos 15 minutos antes de las comidas.
Nifedipino	INDIFERENTE. Si molestias tómelo con algún alimento.
Nimodipino	AYUNAS. Al menos 15 minutos antes de las comidas.
Nisoldipino	<i>Liberación controlada:</i> AYUNAS. <i>Comprimidos recubiertos:</i> CON LAS COMIDAS.
Nitrendipina	CON LAS COMIDAS o algún alimento.

¿Cuál es el papel de los BCC en el tratamiento de la HTA asociada a la enfermedad renal?

En los últimos años el efecto reno protector de los BCC, y especialmente en los casos de nefropatías por enfermedad renal intrínseca, continúa siendo objeto de controversia. Conocida es su acción protectora renal en casos de nefrotoxicidad por radiocontrastes, aminoglicósidos y ciclosporina, así como su protección del fracaso renal agudo postrasplante. Dos tipos de mecanismos explicarían la reno-protección. El primero, la propia reducción de la presión arterial (PA) sistémica. La definición exacta del nivel al que debería de reducirse la PA se encuentra aún por definir, aunque existen ya algunos datos indicativos. Hay que tener en cuenta su efecto natriurético que se manifiesta desde el primer momento y se mantiene a lo largo del tiempo. El segundo mecanismo lo constituyen un conjunto de acciones intrarrenales a través de las cuales los BCC

desarrollan su efecto protector renal, si bien existen diferencias entre las distintas clases de BCC. Producen preferentemente una dilatación de la arteria aferente glomerular, y en algún caso también de la arteria eferente glomerular, originando un incremento del flujo sanguíneo renal y mejorando o no modificando, el filtrado glomerular. Estos efectos, apoyados clínica y experimentalmente, son más pronunciados en los pacientes hipertensos que en los normotensos y persisten incluso en los casos en que la función renal está alterada. Ensayos clínicos y experimentales han mostrado reducción de la proteinuria con el uso de BCC no dihidropiridínicos y con alguno de estos de la última generación. También algunos estudios han sugerido que su utilización puede mejorar, o en todo caso enlentecer, la progresión de la insuficiencia

renal. También en esto existen diferencias entre los distintos grupos de BCC. La posible explicación a todo esto habría que buscarla en sus acciones, apoyadas experimentalmente, sobre la proliferación celular mesangial, sobre la producción de matriz mesangial, sobre la permeabilidad de la membrana basal glomerular, sobre la producción de radicales libres y sobre algunos de los complejos mecanismos que intervienen en la disfunción endotelial. Existen ciertas diferencias de acción entre las distintas clases de BCC utilizados en la clínica, e incluso entre agentes que pertenecen a un mismo grupo farmacológico. Las dihidropiridinas de la última generación, así como el verapamilo, y en menor medida el diltiazem, parece que tienden a mostrar un más favorable perfil nefroprotector



REFERENCIAS

- 1.- Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, Verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980;46:1047-58.
- 2.- Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the Excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesion. En: Harris P, Opie LH, ed *Calcium and the heart*. London: Academic, 1971:135-88.
- 3.- Goodman and Gilman, Hardman JG, Limbird LE, eds. Los antagonistas del calcio. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 19 ed. México: Editorial Sudamericana, 1997:848-858.
- 4.- Psaty BM, Heckbert SR, Loeppell TD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive treatment. *JAMA* 1995;274:620-5.
- 5.- Furberg CD, Psaty BM, Meller JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31
- 6.- J Herrera et al. *NEFROLOGÍA*. Vol. XX. Suplemento 1. 2000
- 7.- *Medimecum* 2006
- 8.- Garca Sabina A. *PDA – mecum*. Ed AWWWE, SL. 2006
- 9.- *Manual de hipertensión arterial*. Sociedad Española de Cardiología, 2006
- 10.- Kaplan NM. *Tratamiento de la hipertensión*. Medical Trends, SL. Barcelona, 2003

DIURETICOS EN EL MANEJO DE LA HTA EN POBLACION GENERAL

Dr. Héctor Díaz Yarrá | Cardiólogo

Introducción

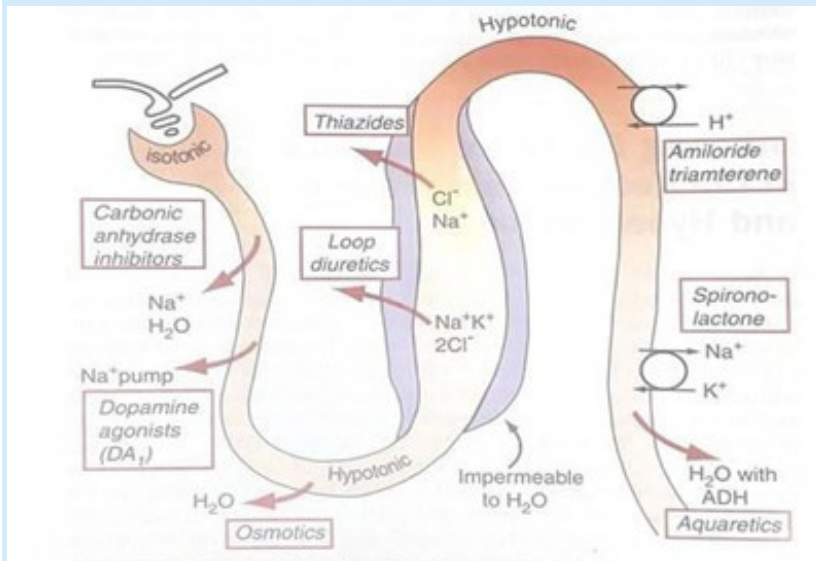
Los diuréticos son drogas que aumentan el flujo de orina. Ellos son comúnmente usados para tratar edemas, hipertensión e insuficiencia cardiaca. Este grupo farmacológico consiste de 5 clases: diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos osmóticos, e inhibidores de anhidrasa carbónica. [1] (tabla 1)

Una segunda clase de diuréticos, denominados acuaréticos, inhiben la reabsorción de agua bloqueando los receptores de vasopresina, a lo largo del túbulo conector y conducto colector.

Los diuréticos natriuréticos están entre los medicamentos más frecuentemente prescritos. Son definidos como drogas que promueven la excreción de agua y electrolitos por los riñones y por lo tanto aumentando la frecuencia del flujo urinario. La acumulación de líquidos en los tejidos corporales es el resultado de la incapacidad de los riñones para liberar sodio y el agua que se excreta junto con él.

Otras sustancias son diuréticamente activas, incluyendo componentes de la dieta (alcohol, cafeína), hierbas y nuevas drogas, por ejemplo: Inhibidores de la neprilisina o inhibidores SGLT2.

Figura 4 Los múltiples sitios de acción de los agentes diuréticos



MECANISMO DE ACCIÓN

Diuréticos de Asa actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

Los Diuréticos de tipo Tiazídicos actúan en el túbulo contorneado distal.

Los Diuréticos ahorradores de potasio en la nefrona distal sensible a la aldosterona (túbulo conector y conducto colector).

Acetazolamida y Manitol actúan en parte en el túbulo proximal.

Los diuréticos de Asa (Furosemida, Bumetanida, Torasemida y Ácido Etacrínico) disminuyen la reabsorción de sodio en la rama ascendente gruesa cortical y medular, al inhibir el transportador de Na-K-2Cl en la membrana luminal.

Los diuréticos tiazídicos disminuyen la reabsorción de sodio en el túbulo distal, inhibiendo el cotransportador NA-Cl.

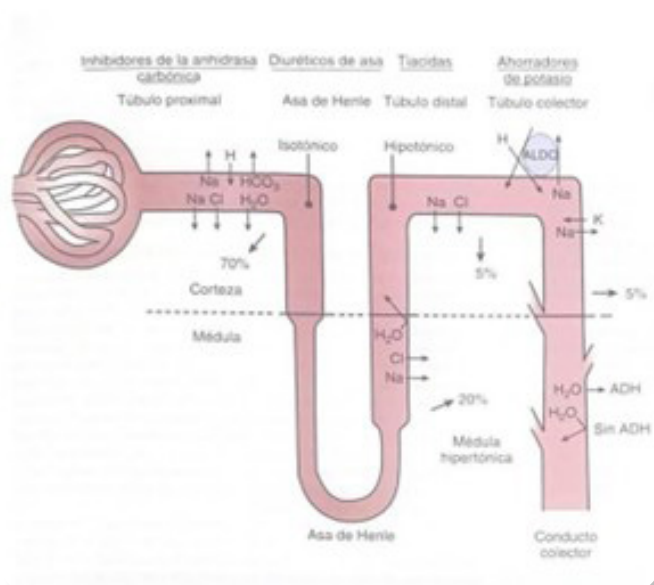
Los diuréticos tipo tiazidas tienen un efecto natriurético menor que los diuréticos de Asa y la diuresis puede ser limitada por reabsorción de sodio aumentada en el túbulo colector cortical.

Los diuréticos ahorradores de potasio (Amiloride, Triamterene, Espironolactona, Eplerenone, y Finerenone) disminuyen el número de canales abiertos en el túbulo conector y en el conducto colector. Amiloride y Triamterene inhiben directamente la actividad de los canales de sodio, mientras la Espironolactona, Eplerenone y Finerenone bloquean el receptor mineralocorticoide.

Acetazolamida inhibe la actividad de la anhidrasa carbónica, la cual juega un importante papel en reabsorción proximal de bicarbonato sodio y cloruro lo que provoca la pérdida de NaCl y NaHCO₃.

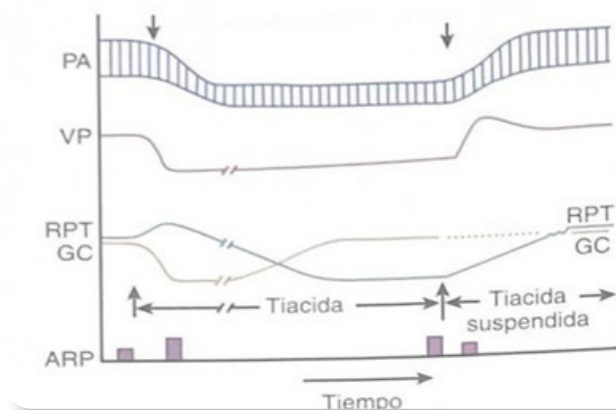
Manitol es un diurético osmótico que inhibe la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal y Asa de Henle.

La eficacia terapéutica de un diurético está relacionada con el sitio de acción, la duración de la acción y la ingesta de sal en la dieta. La respuesta diurética a una dosis dada es de corta duración ya que rápidamente se establece un nuevo estado estable, en el que la ingesta y la eliminación de sodio vuelven a ser iguales, pero el volumen extracelular ha disminuido debido al periodo inicial de balance negativo de sodio. Esta respuesta anti natriurética se produce por la activación de los sistemas renina –angiotensina-aldosterona lo cual promueve una reabsorción tubular de sodio.



Diuréticos Tiazídicos

Efectos de la administración de tiazida en un paciente "ideal" con hipertensión, las reducciones iniciales del volumen plasmático se corrigen gradualmente y son sustituidas por la vasodilatación periférica como efecto hipotensor principal de estos fármacos



Los Diuréticos Tiazídicos, fueron los primeros fármacos antihipertensivos, bien tolerados y eficaces; y sobre medio siglo han sido considerados como tratamiento de primera línea, en monoterapia o en combinación con otras drogas. [4] Así mismo, se ha demostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (Accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, eventos coronarios), usados en dosis bajas. A dosis altas, no reducen los eventos coronarios, y pueden tener algún efecto antihipertensivo adicional, pero a costa de aumentar los riesgos de trastornos metabólicos y bioquímicos.

Esta clase incluye los derivados de la benzotiadiazina (hidroclorotiazida) así como los conocidos como similares a las tiazidas (clortalidona, indapamida, xipamida, metolazona) con efectos farmacológicos análogos, aunque con diferente estructura química. Todas tienen los mismos mecanismos de acción y efectos similares, pero con diferencias en sus propiedades farmacocinéticas. Entre los pacientes con función renal normal, los Diuréticos Tiazídicos, en especial Clortalidona e Indapamida, tienen un mayor efecto antihipertensivo que los diuréticos de ASA. Esto puede explicarse por la mayor duración de acción de las Tiazidas comparado con los diuréticos de Asa.

Si bien es una creencia generalizada, que los diuréticos tiazídicos y los similares a tiazídicos, son menos efectivos como antihipertensivos en pacientes con enfermedad renal crónica (filtración glomerular < 45 mL/min) y llegan a ser inefectivos cuando la filtración glomerular es < 30 mL/min; y en estos casos las guías recomiendan usar diuréticos de asa como furosemida o torasemida, ellos parecen ser tan eficaces como los diuréticos de Asa en tales pacientes (Estudio CLICK y otro meta-análisis reciente), manteniendo su efectividad como antihipertensivos, en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (estudios con uso de Clortalidona).

Clortalidona versus Hidroclorotiazida:

A pesar de toda la información disponible, señalando una aparente superioridad de la Clortalidona versus Hidroclorotiazida, en reducir eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, un estudio publicado a fines del 2002, con 13.523 hipertensos, tratados con estas drogas, y después de 2.4 años de seguimiento, no hubo diferencias entre ambas drogas en la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el diseño y la interpretación de los resultados de este estudio han sido criticados, dejando a la pregunta sin respuesta, con el concepto de que la Clortalidona es superior, de acuerdo con todos los estudios anteriores y ha sido la más usada en los grandes estudios con diuréticos.

Por otra parte, cabe señalar, que hay evidencia que la asociación con diuréticos ahorradores de potasio mejora la eficacia y reduce las reacciones

adversas a la tiazidas.

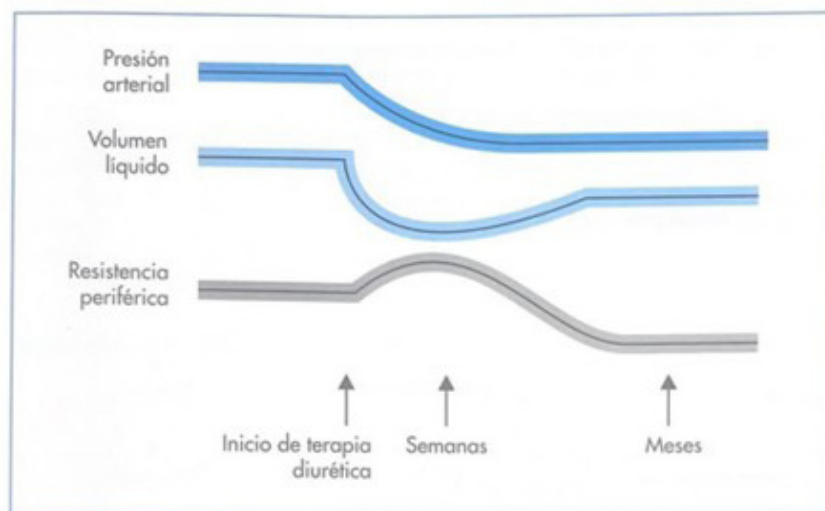


Figura 41-2. Hemodinamia de los diuréticos.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las Tiazidas son bien absorbidas por vía oral, con mayor absorción si se toman con los alimentos. Su biodisponibilidad varía de 65 a 95%, pero puede ser menor en pacientes, con insuficiencia cardíaca.

La hidroclorotiazida y en mayor medida la clortalidona, se unen a la anhidrasa carbónica de los glóbulos rojos, lo que da lugar a un reservorio circulante, lo cual puede explicar por qué el efecto de la clortalidona es más largo. Ellas son eliminadas vía transporte activo en el túbulo proximal, y compiten con el ácido úrico en este transporte.

El efecto comienza 3 horas después de la administración y su duración está directamente relacionada a su vida media plasmática.

Las tiazidas cruzan la placenta y pueden producir disminución del volumen extracelular del feto, por lo tanto, no deberían usarse durante el embarazo.

Además, pueden disminuir o suprimir la producción de leche.

Entre las tiazidas, la metolazona

(derivado quinazolínico), con un lugar de acción principal en el túbulo distal, y con un efecto inhibitor leve sobre la reabsorción de Na^+ . Es liposoluble y tiene un gran volumen de distribución, lo que influye en su larga duración de acción. Es eficaz en la enfermedad renal crónica y en situaciones de resistencia a los diuréticos, especialmente si se combina con diuréticos de asa.

La Indapamida, es eficaz en la enfermedad renal crónica (como la Metolazona y la Clortalidona).

Tiene acción directa sobre los mecanismos de regulación del endotelio, facilitando la liberación de Óxido nítrico y de Prostaciclina, (vasodilatador directo musculatura lisa vascular).

Su dosis en comprimidos de liberación lenta (1.5 mg) es equivalente a 2,5 mg para reducción de la presión arterial, durante 24 horas.

No afecta el colesterol ni la glucosa y produce menos hipo-

kalemia.

Tiene un efecto protector sobre la albuminuria.

En regresión de la hipertrofia ventricular izquierda fue mejor que enalapril (estudio LIVE).

Además, en estudios comparativos con otros antihipertensivos (candesartán y amlodipino) redujo a diferencia de ellos, la presión diferencial (presión de pulso), en pacientes seniles con hipertensión sistólica aislada.

También reduce la variabilidad de la presión (similar a amlodipino)

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS DIURÉTICOS

Tabla 1 Clases tradicionales de diuréticos

Clase de droga	Mecanismo	Sitio de acción molecular	Sitio de acción	Compuesto	Excreción de Potasio	Indicaciones medicas principales
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Natriuresis	Anhidrasa carbónica	Túbulo proximal	Acetazolamida	K ⁺ ↑	Glaucoma; Epilepsia, mal de altura
Diuréticos de Asa	Natriuresis	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ Symporter	Asa de Henle	Furosemida	K ⁺ ↑	Edema asociado con insuficiencia cardiaca, oliguria, hipertensión.
Diuréticos osmóticos	Osmosis	Inespecificos	En todos lados	Manitol	K ⁺ ↑	Insuficiencia renal aguda, edema cerebral, glaucoma
Diuréticos ahorradores de Potasio	Natriuresis	- Canales epitelial de sodio - Receptor de mineralocorticoide	Túbulo distal tardío + conducto colector	Espironolactona Triamtereno	K ⁺ ↓	Triamtereno: diurético complementario para reducir el riesgo de hipokalemia e hipertensión. Espironolactona: insuficiencia cardiaca, edema refractario, diurético adicional para reducir el riesgo de hipokalemia
Tiazidas	Natriuresis	Na ⁺ -Cl ⁻ Symporter	Túbulo contorneado distal	Hidroclorotiazida	K ⁺ ↑	Hipertensión, edema, insuficiencia cardiaca, hipercalcemia

Clasificación e indicaciones principales de acuerdo a Martindale: The Complete Drug Reference (Buckingham 2020)

LOW VS HIGH CEILING DIURETICS

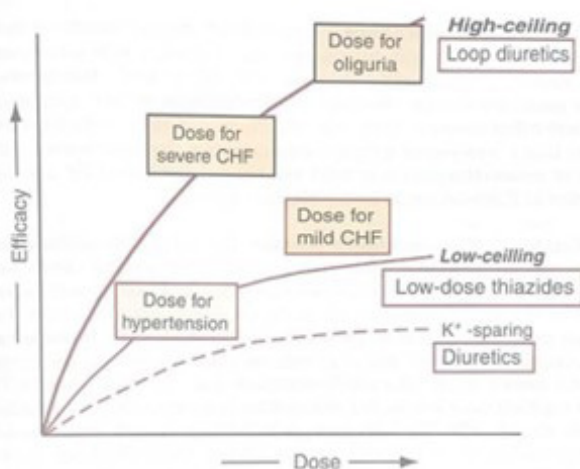


Figure 4-3 High- and low-ceiling diuretics, their differences, and the doses of each group used for various indications. Lowest doses are used for hypertension. CHF, Congestive heart failure. (Figure © L.H. Opie, 2012.)

DOSIS

La dosis de la hidroclorotiazida usada como antihipertensiva es 12.5 a 25 mg al día. El efecto antihipertensivo aparece después de varias semanas, (entre 4 a 6) aunque no haya aumento de la diuresis; por lo tanto, la dosis inicial no debe ser modificada antes de ese tiempo.

La dosis de 6.25 mg no es efectiva en monoterapia, pero es útil si se combina con otro antihipertensivo.

La asociación es especialmente beneficiosa si se combina con inhibidores del sistema renina-angiotensina –aldosterona (IECA Y ARA2), porque ellos pueden inducir hiperkalemia , que contrarresta la hipokalemia producida por los diuréticos.

Adicionalmente los diuréticos estimulan el Sistema RAA, lo que potencia el efecto de los IECA Y ARA2.

Diuréticos similares a la Tiazidas

La clortalidona se usa en dosis similares a la Hidroclorotiazida, pero siendo más potente mg a mg.

Indapamida se usa en dosis de 2.5 mg (tabletas de liberación inmediata) o 1.5 mg (formulación de liberación retardada).

Xipamida se usa en dosis de 10 a 20 mg.

Dosis más altas de diuréticos tienden a producir más pérdida de líquidos, pero no se logra mayor efecto antihipertensivo, a causa de mayor activación del sistema RAA.

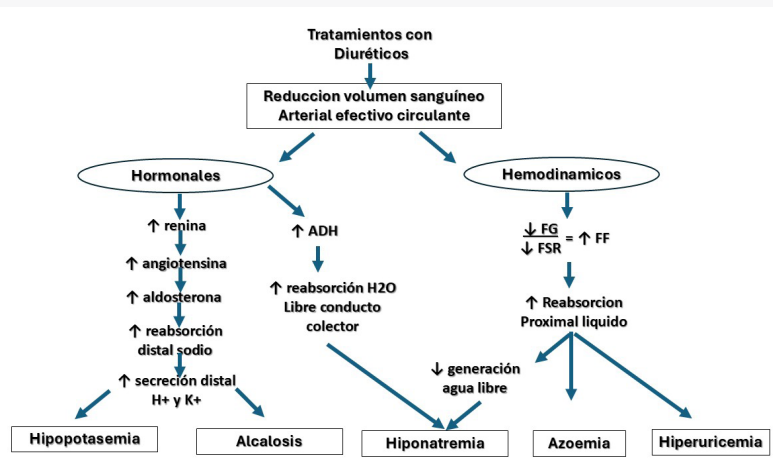
Metolazona: dosis 2.5 a 5 mg para hipertensión y 5 a 20 mg para insuficiencia cardiaca o edema renal. En combinación con furosemida, puede provocar una diuresis profunda, con riesgo de excesiva depleción de volumen y de potasio.

Por ello, si se usa en pacientes con edema periférico resistente y /o insuficiencia cardiaca crónica, aun en tratamiento con otros diuréticos en control (combinación de diuréticos de asa +tiazídicos+inhibidores de la aldosterona) debe iniciarse con dosis bajas (1.25 mg. , hasta 10 mg si no hay respuesta).

REACCIONES ADVERSAS , INTERACCIÓN DE DROGAS Y CONTRAINDICACIONES

[5, 6,7,8,9 ,10,11,12,13,14,15]

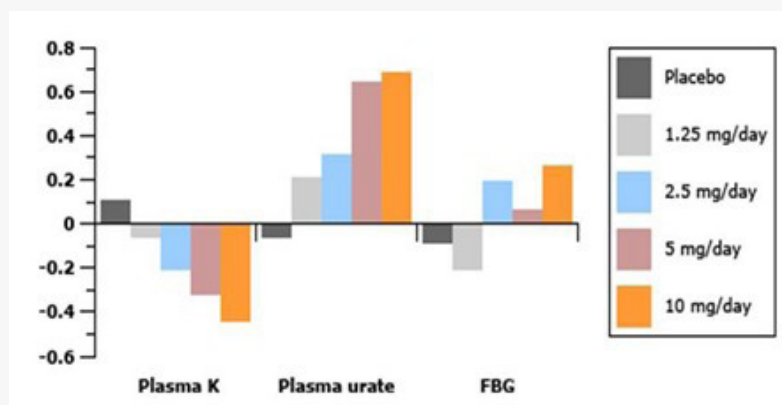
Cambios adaptativos dirigidos a conservar sal y agua en los estados de depleción de volumen extracelular provocados como efectos adversos de diuréticos



Efectos colaterales inducidos por tiazidas (dosis dependientes)

Complicaciones metabólicas inducidas por bendrofluazida en relación a la dosis diaria (multiplicado por 10 para obtener dosis equivalente a hidroclorotiazida) El incremento de dosis condujo a hipokalemia progresiva e hiperuricemia y una mayor probabilidad de moderada elevación de FBG todo esto sin mayor reducción de presión arterial.

Adaptado de Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johan-



sen P. Relación entre la dosis de bendrofluazida , efecto

antihipertensivo y efectos bioquímicos adversos. BMJ 1990; 300:975.

La más conocida reacción adversa de las Tiazidas es la excesiva excreción de k (hipokalemia); está ligada a su mecanismo de acción, y promueve la aparición de arritmias (torsión de las puntas y fibrilación ventricular) , lo cual puede conducir a muerte súbita . Esto puede ocurrir con dosis altas.

Alteraciones del balance hidroelectrolítico , con depleción del volumen extracelular e hipotensión

Otros efectos adversos : hiponatremia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica hiperuricemia, hiperlipemia, hiperglicemia e hipercalcemia.

Disminución de la tolerancia a la glucosa y aparición de diabetes de novo

La hipokalemia puede socavar el efecto antihipertensivo y la protección cardiovascular en pacientes con hipertensión. Además, pueden aumentar los niveles de Colesterol total, LDL y Triglicéridos. Trastornos de fotosensibilidad y rash cutáneos.

Disfunción eréctil.

Pueden disminuir los efectos de los anticoagulantes, uricosúricos, e insulina y aumentar efectos de algunos anestésicos, digital, litio, diuréticos de asa y vitamina D.

La efectividad de los diuréticos tiazídicos puede ser disminuida por co -administración de antiinflamatorios no esteroideos (selectivos o no selectivos inhibidores COX-2.

Anfotericina B y Corticoides aumentan el riesgo de hipokalemia.

Por su estructura química, están contraindicados en pacientes hipersensibles a las sulfas.

La incidencia y magnitud de estos efectos adversos metabólicos, es menor con dosis bajas.

En contraste, pacientes hipertensos tratados con dosis altas de diuréticos, tienen una incidencia aumentada de muerte súbita.

La incidencia de estos efectos adversos metabólicos es mayor con dosis bajas de clortalidona comparado con

dosis bajas de hidroclorotiazida e indapamida.

Las Tiazidas también disminuyen la tolerancia a la glucosa.

En individuos tratados con diuréticos, se reportan más diagnósticos de diabetes de novo que en aquellos tratados con otras drogas. Esto podría tener una explicación fisiopatológica: ya que la secreción de insulina es potasio dependiente, la hipokalemia inducida por el diurético pudiera disminuir la secreción de insulina y por lo tanto favorecer la aparición de hiperglicemia.

La hipokalemia puede aminorar el efecto antihipertensivo y la protección cardiovascular en pacientes con hipertensión. Además los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL y triglicéridos, pueden aumentar también.

Se han descrito cuadros de Cáncer de piel no melanocítico (basocelular y espinocelular) con el uso prolongado de diuréticos tiazídicos, por su propiedad fotosensibilizante.

Disfunción eréctil : con diuréticos tiazídicos ha sido establecida, considerándose sean los antihipertensivos con mayor incidencia de disfunción eréctil, incluso superando a los beta bloqueadores de primera generación (Estudio MRC del Reino Unido y Estudio TOMHS , y Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión (2023)).

Alteraciones del metabolismo del Calcio: uso prolongado con tiazidas, aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la excreción urinaria. Las tiazidas se utilizan para reducir la excreción renal de calcio en pacientes con litiasis renal. La retención de calcio en el hueso protege frente a la osteoporosis y a las fracturas.

Los diuréticos de asa en cambio, incrementan la excreción urinaria de calcio y se asocian con una mayor velocidad de pérdida ósea en la cadera de ancianos.

Hiperuricemia: hasta el 30% de los hipertensos tiene altos los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción renal de uratos, elevando aún más las concentraciones de ácido úrico, lo que puede provocar Gota.

Las tiazidas cruzan la placenta y pueden producir disminución del volumen extracelular del feto, por lo tanto, no deberían usarse durante el embarazo.

Además, pueden disminuir o suprimir la producción de leche.

DIURÉTICOS DE ASA

La Son los diuréticos más potentes (Furosemida, Bumetamida, Torasemida, Ácido Etacrínico).

MECANISMO DE ACCIÓN

Disminuyen la reabsorción de sodio en el asa ascendente gruesa de Henle, bloqueando el cotransportador $\text{Na}^+\text{K}^+ 2 \text{Cl}^-$, situado en la membrana apical de estas células tubulares.

Más comúnmente usados en pacientes hipertensos con clearance renal de menos de 30 ml/min./1.73 m².

También indicados en pacientes con co-morbilidades: Síndrome nefrótico, Insuficiencia cardíaca, o en otras situaciones con edema y retención de sodio.

Tienen una corta vida media, más larga para Torasemida.

Alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas: así que la filtración glomerular es mínima.

Son excretadas por secreción

tubular, de ahí su eficacia en pacientes con una baja filtración glomerular.

La Furosemida por vía oral tiene una absorción errática y su biodisponibilidad extremadamente variable.

Es una sulfamida que puede precipitar o intensificar un LES. 20 mg 2 veces al día es similar a 25 mg de hidroclorotiazida.

Torasemida es superior a Furosemida, previniendo más hospitalizaciones.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso más común: Hiponatremia, hipokalemia y depresión de volumen.

Puede aumentar la excreción urinaria de calcio y magnesio, (al revés de las tiazidas) y puede contribuir a la aparición de arritmias).

Los diuréticos de asa pueden causar ototoxicidad, y ello puede expresarse con la aparición de tinnitus o trastornos de la audición, sordera, vérti-

gos y sensación de plenitud en los oídos.

Efectos habitualmente reversibles, pero pueden no serlo.

La ototoxicidad ocurre más frecuentemente con la administración intravenosa rápida y menos frecuentemente con la administración oral.

El ácido etacrínico es el más ototóxico de los diuréticos de asa.

Si se usan por vía intravenosa, administrar a un ritmo no mayor a 4 mg. por minuto.

Si se usara en la lactancia hay riesgo de retraso de cierre del conducto arterioso.

Diuréticos en Insuficiencia cardíaca.

Los diuréticos son la piedra angular en el tratamiento de la sobrecarga de volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Diuréticos de asa son los preferidos.

Habitualmente se inician con furosemida.

En insuficiencia cardíaca cróni-

ca, la dosis oral usual de comienzo de furosemida es de 20 a 40 mg.

Si el paciente no responde a esta dosis inicial, se debe aumentar la dosis más bien que dar la misma dosis 2 veces al día.

Si hay una buena respuesta, pero corta, dosis más frecuentes deben ser administradas.

Dosis máxima oral única de furosemida es de 40 a 80 mg para pacientes con función renal normal.

Los pacientes que fallan en respuesta a dosis oral deben cambiarse a vía intravenosa, ya sea infusión continua o intermitente en bolos. Ambos métodos parecen tener similar eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Ante refractariedad a uso de furosemida de al menos 200 mg o dosis intravenosa de al menos 200 mg al día, debe intentarse combinación. Se sugiere agregar Metolazone al diurético de asa ya en tratamiento o considerar otros diuréticos tiazídicos, o antagonistas del receptor mineralocorticoide o inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida 500 mg al día intravenosa).

En pacientes con infusión continua de un diurético de asa, puede agregarse una tiazida u otro agente, en cualquier momento de la infusión.

Torasemida o bumetanida tienen una absorción más predecible que la furosemida.

Uso intravenoso: la dosis inicial en bolo de furosemida es 20 a 40 mg o 2.5 veces la dosis previa oral inefectiva. Si no hay respuesta, la dosis puede ser repetida cada 2 horas, doblando la dosis hasta llegar a dosis máxima.

En pacientes con función renal normal, la dosis máxima intravenosa es 40 a 80 mg de furosemida, 20 a 40 mg de torasemida o 1 a 2 mg de bumetanida.

DIURÉTICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En pacientes con función renal normal, los diuréticos tiazídicos, en especial clortalidona e indapamida, tienen un mayor efecto antihipertensivo que los diuréticos de asa. Esto puede ser por la mayor duración de acción.

Los diuréticos de asa están autorizados como monoterapia en dosis bajas en hipertensión arterial esencial, pero más bien indicados en pacientes con insuficiencia renal (con un clearance menor a 30 ml/min/m²) y en presencia de comorbilidades, tales como síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca, y en general, en situaciones en las cuales la retención de sodio y el

edemas están presentes.

Los beneficios del tratamiento antihipertensivo (reducción de eventos cardiovasculares) tiene que ver con la magnitud de la reducción de la presión arterial, y las diferentes drogas tienen un efecto similar en la prevención de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Además, la mayoría de los hipertensos requiere una combinación de drogas para lograr un control adecuado.

Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que algunas drogas tienen efectos específicos más allá de la reducción de la presión arterial,

que pueden afectar los resultados.

En resumen, los diuréticos tiazídicos o similares a los tiazídicos, deberían ser incluidos en el tratamiento de la mayoría de los pacientes hipertensos.

Al menos el 50 % de los hipertensos son sodios sensibles, por ende susceptibles de responder exitosamente a los diuréticos.

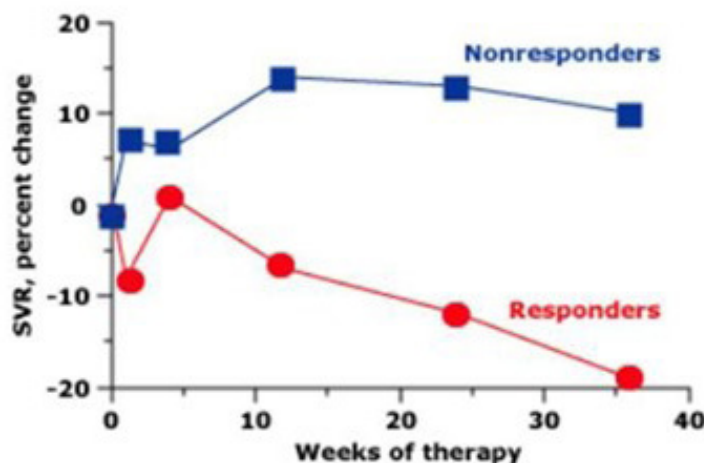
Poblaciones de pacientes respondedores: hipertensos afroamericanos, ancianos, sexo femenino, quienes responden mejor a los diuréticos que otros sujetos.

DETERMINANTES DE RESPUESTA HIPOTENSORA A DIURETICOS TIAZIDA

Cambios secuenciales en la resistencia vascular en no respondedores (cuadrado azul) y respondedores (círculo rojo) respecto a efecto hipotensor de diuréticos tiazidas en hipertensión primaria (esencial) a pesar que ambos grupos tiene una diuresis inicial y reducción del volumen plasmático, no hay una caída significativa de presión en los no respondedores debido a la elevación de

la resistencia vascular en parte por aumento de producción de angiotensina II. En comparación en los respondedores cae por mecanismos desconocidos. Adaptado de Van Brummelen, P, Man in't Veld, Aj, Schalekamp, MA, Clin Pharmacol Ther 1980; 27:328.





El efecto de las tiazidas sobre la presión es dosis dependiente, y su efecto es mayor si se asocia a diuréticos ahorradores de potasio (Amiloride o Triamtereno), apreciándose con esta asociación, menor hipokalemia e hiperglicemia).

No obstante, existe una variabilidad interindividual en respuesta a los diuréticos tiazídicos, con un grupo de no respondedores.

Otras causas de resistencia a los diuréticos: ingesta excesiva de sodio en la dieta, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, administración junto con alimentos afectándose la absorción y biodisponibilidad, hipoproteinemia, antiinflamatorios no esteroideos, que pueden bloquear el efecto de la mayoría de los diuréticos.

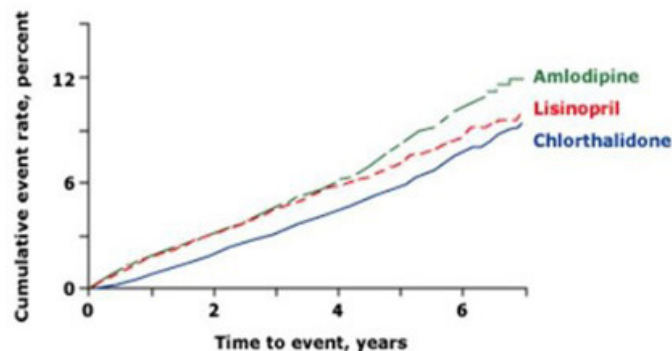
Múltiples estudios clínicos en hipertensión, han demostrado de manera consistente que

los diuréticos y en especial las tiazidas, ocasionan una mayor prevención de los eventos cardiovasculares, comparados con placebo y otras terapias.

En el estudio ALLHAT, los sujetos hipertensos tratados con clortalidona (12,5 a 25 mg al día) presentaron una reducción de los eventos cardiovasculares similar a los tratados con IECA y bloqueadores del calcio (lisinopril y amlodipino) (en una muestra de 33.357 hipertensos), sin diferencias significativas entre ellos. No obstante, la clortalidona fue más efectiva que amlodipino en la prevención de insuficiencia cardíaca. Las tres drogas redujeron la presión arterial, pero a los 5 años la presión arterial sistólica fue significativamente menor en el grupo diurético comparado con amlodipino y lisinopril.

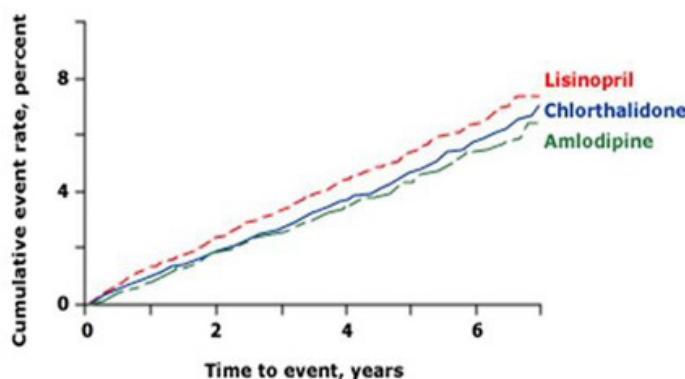
Amlodipino, lisinopril, clortalidona y tasa de falla cardíaca (HF) en hipertensos

En el estudio ALLHAT, tasa de eventos acumulados para el desarrollo de falla cardíaca (HF) según el tratamiento primario con clortalidona, amlodipino, o lisinopril. Comparado a clortalidona, hay un incremento significativo en los seis años de falla cardíaca con ambos. Amlodipino (10.2 versus 7.7 RR 1.38, por ciento CI 1.25 y 1.52) y lisinopril (8.7 versus 7.7 por ciento RR 1.19 95% CI 1.07 a 1.31 Adaptado de The ALLHAT officers, JAMA 2002; 288:2981.



Lisinopril e incremento de riesgo ACV

En estudio ALLHAT, las tasa acumuladas de desarrollo de ACV según el tratamiento primario con clortalidona, amlodipino, o lisinopril. Comparado la clortalidona tenía un incremento significativo en el sexto año de la tasa de ACV respecto lisinopril (6,3 versus 5.6 por ciento, RR 1.15 95% CI 1.02 a 1.30) Adaptado de ALLHAT officers, JAMA 2002; 288:2981



En un metaanálisis de 18 estudios clínicos randomizados, comparando diuréticos y betabloqueadores versus placebo, se demuestra que la terapia con diuréticos fue significativamente más efectiva en la prevención de accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria y mortalidad general (con uso de diuréticos en dosis bajas).

En suma, la mayoría de los hipertensos se requiere para su control, más de un fármaco antihipertensivo, y los diuréticos están a la vanguardia de estas combinaciones.



REFERENCIAS

- 1.- Miriam C.A. Kehrenberg. Hagen S. Bachmann. Diuretics: a contemporary pharmacological classification. Archives of Pharmacology (2022) 395: 619-627. <https://doi.org=10.1007/s00210-002-02228-0>
- 2.- George c. Roush,MD, MPH,FACP, Ramdeep Kaur, MD, and Michael E.Ernst, Pharm D. Diuretics: A Review and Update. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2014.Vol 19(1) 5-13
- 3.-D Craig Brater, MD,David H. Ellison, MD, FASN, FAHA. Mechanism of action of diuretics. Up To Date. Aug 2024 : 1-23
- 4.-Johannes FE Mann, MD; Karl F Hilgers, MD. Use of thiazide diuretics in patients with primary(essential) hypertension. Up to Date . Aug 2024 : 1-16 Areesha Moitz, Tetiana Zolotarova and Mark J. Eisenberg. Outpatient management of essential hypertension: a review based on the latest clinical guidelines.ANNALS OF MEDICINE 2024,VOL 56, NO.1, 2338242.<https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2338242>
- 5.- L. Plaza y J.J. Gavira. Diuréticos : 783-787 .
Cardiología clínica : Antonio Bayés de Luna,
- 6.- Edwin K. Jackson. Diuretics : 685-713.
Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition
- 7.- George C. Roush , MD, MPH, FACP, Ramdeep Kaur, MD, and Michael E. Ernst, Pharm D. Diuretics: A Review and Update. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2014. Vol 19 (1) 5-13
- 8.- Norman K. Hollenberg and Ray W.Gifford, Jr. Diuretics : Chapter 36 : 357-370. Messerli. Cardiovascular Drug Therapy. Second Edition
- 9.- Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension
- 10.- Barry L. Carter and Michael E. Ernst. Diuretics in Hypertension.: 2011-2021, HYPERTENSION. A companion to BRAUNWALD'S HEART DISEASE.THIRD EDITION
- 11.- Diuretics. : 241-251. Kaplan Clinical Hypertension. Eighth Edition
- 12.- Emilio Roessler B. Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión arterial : 89-96. MANUAL CLÍNICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL. Sociedad Chilena de Hipertensión
- 13.- F.J.Morales-Olivas. Diuretics use in the management of hypertension. Hipertensión y riesgo vascular 41 (2024) 186-193
- 14.- Rodrigo Tagle. Diureticos .:515-527. Hipertensión arterial (Carlos Saieh A./ Carlos Zehnder B)

BETABLOQUEADORES EN EL MANEJO DE HTA EN POBLACIÓN GENERAL.

(Polimorfismo genético y receptores)
Dr. Alejandro Yenes | Medicina interna, cardiología, intensivista

Antagonistas adrenérgicos (bloqueantes)

A pesar de no ser una farmacoterapia antihipertensiva de primera línea, según las directrices del Comité Nacional Conjunto (JNC8) sobre la hipertensión, [1] la reducción de la secreción de renina y la consiguiente obstaculización de la producción circulante de angiotensina II, estos fármacos también disminuyen la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco.[2,12] Los estudios han demostrado los efectos beneficiosos de los bloqueadores sobre la disfunción endotelial e indican su implicación en los mecanismos de disminución de la PA relacionados con el endotelio y la vasculatura. En la figura 3 se presenta un resumen de los efectos de la acción de los bloqueantes.

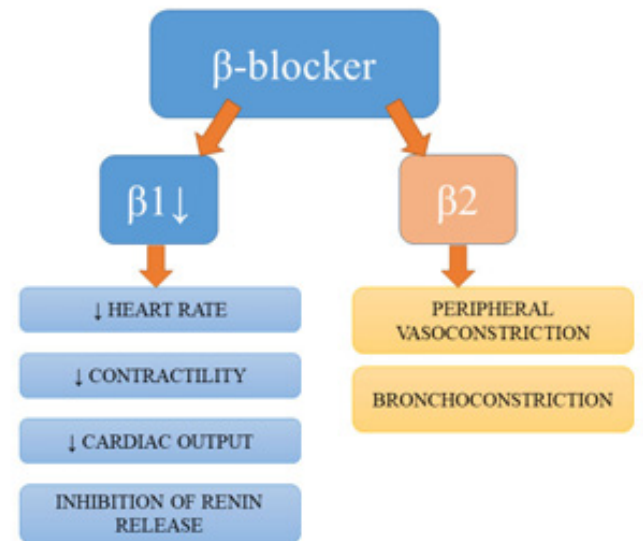


Figure 3. Effects of action of β-blockers.

POLIMORFISMOS EN GENES QUE AFECTAN A LA RESPUESTA DE LOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La principal proteína diana de los bloqueadores absolutos es el receptor 1-adrenérgico codificado por el gen ADRB1 [4,5]. Numerosos estudios han buscado polimorfismos dentro del gen ADRB1 que podrían afectar la función de su producto proteico o modular su respuesta a los fármacos. Se ha demostrado que dos polimorfismos (rs1801252: Ser49Gly y rs1801253: Arg389Gly) influyen en la señalización intracelular mediada por el receptor 1-adrenérgico [6]. Tanto los alelos Ser49 como Arg389 impulsaron las respuestas intracelulares a los agonistas del receptor 1-adrenérgico en comparación con los otros alelos variantes. [6] La observación de las diferentes respuestas a los bloqueadores entre las poblaciones negras y caucásicas sentó las bases para los análisis GWAS dirigidos a encontrar polimorfismos asociados a la etnia.

El estudio INVEST-GENES, que comprendía una población de ancianos con hipertensión y enfermedad arterial coronaria (EAC) documentadamente diversa, demostró que el haplotipo ADRB1Ser49-Arg389, cuya actividad de regulación a la baja y señalización mediada por agonistas del ECTS, se asocia con un riesgo considerable de muerte por todas las causas (odds ratio 3,66, IC 95% 1,68-7,99), independientemente del número de alelos presentes (1 o 2). El riesgo de mortalidad fue más evidente en los individuos tratados con verapamilo. Sin embargo, esta asociación perdió su importancia en los sujetos que recibieron atenolol.

Los individuos con el haplotipo Ser49-Arg389 deben recibir preferentemente tratamiento con bloqueadores porque disminuye el riesgo de mortalidad. Por el contrario, los resultados del ensayo Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) indicaron que en los portadores del alelo Gly49 (ADRB1) tratados con atenolol, el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves fue mayor (hazardratio, HR2,03; IC 95%1,20-3,45); por lo tanto, los autores sugirieron que estos pacientes deberían recibir preferentemente CCBtherapy [60]. A su vez, Johnson et al. [14] demostraron que las respuestas de BP al metoprolol entre los portadores blancos, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4709 11 de 26 portadores afroamericanos e hispanos del genotipo Arg/Arg (Arg389Gly) fueron mejores en comparación con las de los portadores del alelo Gly. Además, en pacientes hipertensos chinos con 389Arg/Arg, el tratamiento con un bloqueador (carve-

dilol) redujo la presión arterial en mayor medida que en individuos portadores del alelo Gly [15]. Sin embargo, Chen et al. [16] observaron que los sujetos portadores del genotipo Gly/Gly para el Arg389Gly polimorfismo mostraron mayores respuestas antihipertensivas al metoprolol, mientras que dos Los estudios prospectivos europeos no lograron encontrar ninguna asociación entre el polimorfismo Arg389Gly y las respuestas de la presión arterial a los bloqueantes [17,18].

La transducción de señales adrenérgicas mediada a través de receptores adrenérgicos y posteriormente a través de la vía de la proteína G es de vital importancia para una rápida adaptación al aumento de las demandas cardiovasculares. Por lo tanto, se han estudiado ampliamente los efectos de los polimorfismos dentro de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) en las respuestas a los fármacos. Las cohortes PEAR e INVEST identificaron polimorfismos dentro del gen GRK4, que modulaban la reducción de la presión arterial mediada por atenolol y los resultados cardiovasculares [19]. GRK4 desempeña un papel en la homeostasis de la BP a través de la fosforilación de los GPCR, que son vitales para la regulación de la BP, y potencialmente a través de los receptores 1-adrenérgicos, las proteínas clave de los bloqueadores [20]. También se ha estudiado el papel de los siguientes SNPs no sinónimos en GRK4, A142V (rs1024323) y R65L (rs2960306), dentro de la región de interacción GPCR de GRK4, así como el SNP A486V (rs1801058) que resulta en la sustitución de G a T dentro de la región objetivo de la membrana, [20]. Es probable que todos los SNPs mencionados anteriormente representen una ganancia en los polimorfismos funcionales que mejoran la capacidad de GRK4 para unirse, fosforilar y desensibilizar a los GPCR. Vandell et al. [19] dem-

ostraron que las variantes de GRK465L and 142V, así como la presencia del haplotipo 65L-142V, reducen significativamente las respuestas a la monoterapia con bloqueadores y también aumentan el riesgo de resultados CV adversos a largo plazo. GRK4 65L y 142V se asocian con respuestas reducidas de BP al atenolol tanto en caucásicos como en afroamericanos [19]. En un estudio de asociación de todo el genoma de individuos tratados con metoprolol del estudio de Evaluación Farmacogenómica de Respuestas Antihipertensivas-2 (PEAR-2) y sujetos tratados con atenolol del estudio PEAR, se encontró que rs294610 (un SNP intrónico que resulta en la transversión de C/A) en el gen FGD5 (que codifica FYVE, RhoGEF y la proteína 5 que contiene el dominio PH) mejoró significativamente la respuesta a la PA después del tratamiento con metoprolol y atenolol (este último análisis se llevó a cabo en una cohorte independiente de europeos americanos) [21]. Los portadores del alelo A tuvieron respuestas de PA considerablemente mejores que los no portadores. Otros estudios GWAS han identificado los fenotipos de FGD5 relacionados con la BP.

En un gran estudio en el que se inscribieron pacientes hipertensos estadounidenses de origen europeo, se encontró que los loci dentro de FGD5 se asocian con la PAD y la PAS. El Consorcio de Control de Casos de Wellcome Trust, utilizando un enfoque intermedio entre los métodos de todo el genoma y los genes candidatos para analizar el vínculo entre la hipertensión y los genes expresados en el endotelio, identificó FGD5 como uno de los posibles loci [22]. Según los autores, este gen puede estar implicado en el desarrollo y la progresión de la hipertensión a través de su papel en la remodelación vascular. Los estudios en ani-



males confirmaron el papel regulador de FGD5 en la apoptosis específica de las células endoteliales y su efecto en la poda vascular [24]. Además, los estudios in vitro con líneas celulares humanas han aportado pruebas de la implicación de FGD5 en la acción proangiogénica del factor de crecimiento endotelial, demostrando el papel potencial de FGD5 en el desarrollo/progresión de enfermedades relacionadas con la vasculatura, incluida la hipertensión [24]. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender el papel funcional de los SNP dentro del gen FGD5 en la mejora de las respuestas de BP a los bloqueantes. A su vez, en un análisis de los resultados obtenidos de dos estudios (PEAR y PEAR) con una terapia complementaria independiente de atenolol, Singh et al. [21] identificaron el polimorfismo rs45545233 en el gen SLC4A1, que se asoció significativamente con una respuesta reducida de la PA a los bloqueantes. El análisis de cohorte tratado con metoprolol con PEAR-2 también encontró que el gen SLC4A1 que codifica para la glicoproteína en la membrana plasmática (el transportador de aniones de banda 3 que pertenece a la familia de intercambiadores de aniones) está relacionado con la respuesta al fármaco. SLC4A1 se expresa principalmente en la membrana de los eritrocitos y en los conductos colectores del riñón, donde participa en el intercambio electroneutro de HCO₃ por Cl y el transporte de glucosa y agua [68]. De acuerdo con Kokubo et al. [25], los polimorfismos en SLC4A1 se asocian significativamente con la hip-

ertensión y la variación de la PA en la población japonesa. Sin embargo, es necesario comprender mejor el mecanismo exacto de esta relación. Gong et al. [26] observaron que una delección en la región intrónica del gen SLC25A31 (rs201279313) en Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4709 12 de 26 afroamericanos hipertensos tratados con bloqueadores se asocia con mejores respuestas antihipertensivas a los bloqueadores en comparación con los sujetos portadores de dos alelos de tipo salvaje. El gen SLC25A31 (Solute Carrier Family 25 Member 31) codifica la translocasa 4 ADP/ATP, que cataliza el intercambio de ADP/ATP a través de las membranas mitocondriales y regula el potencial de membrana. Gong et al. [26] también demostraron una mejor respuesta de BP a los bloqueadores en sujetos portadores del alelo de delección rs11313667 dentro de la región intrónica del gen LRRC15 (que codifica la repetición rica en leucina que contiene 15) en comparación con los portadores de dos alelos de tipo salvaje [27]. El estudio prospectivo y aleatorizado Nordic Diltiazem (NORDIL), en el que participaron más de 10.000 sujetos de 50 a 74 años de Noruega y Suecia, descubrió que el SNP intrónico (rs12946454) de PLCD3 está implicado en la modulación de la respuesta al diltiazem [28]. Se demostró que el alelo T del gen PLCD3, que codifica la enzima fosfolipasa C que es vital para la liberación de calcio en el músculo liso y el mantenimiento del tono vascular, se asoció con un aumento de las respuestas de la presión arterial sistólica y diastólica al diltiazem [29]. Otro

Tabla 3 Un resumen de los resultados de los estudios más interesantes sobre los antagonistas adrenérgicos presentados en esta revisión.

Table 3. A summary of the results of most interesting studies on the β -adrenergic antagonists presented in this review.

Drug	Population/Study Design	Gene	Polymorphism	Result	Ref.
Atenolol	White, Hispanic, and Black patients with hypertension and documented CAD	ADRB1	Ser49-Arg389	The presence of this haplotype was associated with a considerable risk of all-cause death among patients randomly assigned to verapamil SR (HR 8.58, 95% CI 2.06–35.8) but not atenolol (HR 2.31, 95% CI 0.82–6.55), suggesting a protective role for the β -blocker.	[59]
Atenolol	Participants of the SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) trial with hypertension	ADRB1	Ser49Gly (rs1801252)	Gly49 carriers treated with β -blockers had increased risk of adverse outcomes. Gly49 carriers treated with β -blockers had a 3-fold increased risk, while Gly49 carriers without β -blocker treatment had a 2-fold risk; thus, it seems that β -blocker treatment could amplify the effects on the Gly49 allele.	[60]
Metoprolol	White, African American, and Hispanic patients with hypertension	ADRB1	Arg389Gly (rs1801253)	Daytime diastolic BP responses to metoprolol among carriers of the Arg/Arg genotype were 3-fold greater compared to the Gly allele carriers (-13.3% $\pm$ 8.4% versus -4.5% $\pm$ 8.2%, $p = .0018$).	[61]
Carvedilol	Subjects with uncomplicated essential hypertension from the Jilin province of China	ADRB1	Arg389Gly (rs1801253)	In Chinese hypertensive 389Arg/Arg patients, treatment with carvedilol reduced BP to a greater extent (4-fold) than in individuals carrying the Gly allele (10.61 vs. 2.62 mm Hg, $p = 0.013$).	[62]
Metoprolol	Healthy individuals and patients with essential hypertension	ADRB1	Arg389Gly (rs1801253)	Subjects carrying the Gly/Gly genotype showed greater antihypertensive responses to metoprolol than the heterozygotes ($p = 0.027$).	[63]
Atenolol	Hypertensive Caucasians and African American participants from the PEAR trial	GRK4	A142V (rs1024323) R65L (rs2960306)	GRK4 65L and 142V variants, as well as the presence of the 65L-142V haplotype, significantly reduced the response to β -blocker monotherapy and also enhanced the risk of adverse long-term CV outcomes.	[66]
Atenolol	European American participants of the PEAR and PEAR-2 study	FGD5	rs294610	Carriers of the A allele had a considerably better BP response than non-carriers	[68]
Metoprolol Atenolol	African American hypertensive participants	SLC25A31	rs201279313	Heterozygotes versus the wild-type genotype had better diastolic BP responses to atenolol monotherapy, metoprolol monotherapy, and atenolol add-on therapy: -9.3 versus -4.6, -9.6 versus -4.8, and -9.7 versus -6.4 mm Hg, respectively (3-group meta-analysis $p = 2.5 \times 10^{-8}$), $\beta = -4.42$ mm Hg per variant allele)	[73]
Atenolol	Finnish patients of the LIFE study	ACY3	rs2514036	Variation at the transcription start site of ACY3 was associated with a blood pressure response to atenolol in men	[74]

PEAR—Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses; CV—cardiovascular; LIFE—Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study.

análisis sobre la asociación entre cuatro SNPs y las respuestas de atenolol en 467 pacientes finlandeses LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) reveló que solo rs2514036, una variación en el sitio de inicio de la transcripción del gen ACY3 (que codifica para la aminoacilasa III), alteró la respuesta de BP al atenolol en hombres [27]. A su vez, se encontró que tres SNPs, rs2514036, rs948445 y rs2514037, en el gen ACY3 ejercen un impacto en las respuestas de BP al bisoprolol en caucásicos. Los polimorfismos en los genes no solo modulan la farmacodinámica de los bloqueantes, sino que también pueden regular su farmacocinética [1]. CYP2D6, una enzima citocromo clave involucrada en el metabolismo de los bloqueadores, parece ser un gen candidato [30]. Basado en pruebas sólidas que indican que los genotipos CYP2D6 alteran la PA.

El Grupo de Trabajo de Farmacogenética de la Real Asociación Holandesa de Farmacéuticos ha establecido recomendaciones sobre la dosis terapéutica de metoprolol en función del genotipo CYP2D6 [31]. Sin embargo, la utilidad del genotipado de CYP2D6 como guía para la terapia con metoprolol en individuos hipertensos ha sido cuestionada por los resultados de algunos otros estudios [32-34].

POBLACIÓN DE FÁRMACOS/DISEÑO DE ESTUDIO POLIMORFISMO GÉNICO

La presencia de este haplotipo se asoció con un riesgo considerable de muerte por todas las causas Atenolol Blancos, hispanos y negros con hipertensión y documentó CAD ADRB1 Ser49-Arg389 entre los pacientes asignados al azar a verapamilo SR (HR 8,58, IC 95% 2,06-35,8) pero no a atenolol

(HR 2,31, IC 95% 0,82-6,55), lo que sugiere un papel protector para el bloqueador. Los participantes del ensayo SPS3 (Secondary Atenolol Prevention of Small Subcortical Strokes) con hipertensión ADRB1 [60] Ser49Gly (rs1801252) Los portadores de Gly49 tratados con bloqueadores tuvieron un riesgo aumentado de desenlaces adversos. Los portadores de Gly49 tratados con bloqueadores tenían un riesgo 3 veces mayor, mientras que los portadores de Gly49 sin tratamiento con bloqueadores tenían un riesgo 2 veces mayor; por lo tanto, parece que el tratamiento con bloqueantes podría amplificar los efectos sobre el alelo Gly49. Metoprolol Pacientes blancos, afroamericanos e hispanos con hipertensión ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) Las respuestas diastólicas diurnas al metoprolol entre los portadores del genotipo Arg/Arg fueron 3 veces mayores en comparación con los portadores del alelo Gly (-13,3% +/- 8,4% vsus -4,5% +/- 8,2%, p = 0,0018). [61] En pacientes hipertensos chinos con 389Arg/Arg, el tratamiento con carvedilol redujo la PA a un Carvedilol Sujetos con hipertensión esencial no complicada de la provincia de Jilin de China ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) mayor extensión (4 veces) que en individuos portadores del alelo Gly (10,61 vs. 2,62 mm Hg, p = 0,013). Metoprolol Individuos sanos y pacientes con hipertensión esencial ADRB1 Arg389Gly (rs1801253)

Los sujetos portadores del genotipo Gly/Gly mostraron mayores respuestas antihipertensivas al metoprolol que los heterocigotos (p = 0,027). [16] GRK465Land142V, así como la presencia del haplotipo 65L-142V, los caucásicos hipertensos atenolol y los

participantes afroamericanos del ensayo PEAR GRK4 A142V (rs1024323) R65L (rs2960306) redujeron significativamente la respuesta a la monoterapia con bloqueadores y también aumentaron el riesgo de resultados CV adversos a largo plazo. [20] Los participantes europeos americanos de Atenolol del estudio PEARandPEAR-2 FGD5 rs294610 Los portadores del alelo A tuvieron una respuesta de PA considerablemente mejor que los no portadores [21] Metoprolol Atenolol Participantes hipertensos afroamericanos SLC25A31 rs201279313 Los heterocigotos frente al genotipo de tipo salvaje tuvieron mejores respuestas diastólicas de PA a la monoterapia con atenolol, la monoterapia con metoprolol y la terapia complementaria con atenolol: 9,3 frente a 4,6, 9,6 frente a 4,8, y 9,7 frente a 6,4 mmHg, respectivamente (metanálisis de 3 grupos p = 2,5 10(-8), = 4,42 mmHg por alelo variante) [26] Atenolol Pacientes finlandeses del estudio LIFE ACY3 rs2514036 La variación en el sitio de inicio de la transcripción de ACY3 se asoció con una respuesta de la presión arterial al atenolol en hombres [27] PEAR—Evaluación farmacogenómica de respuestas antihipertensivas; CV: cardiovascular; LIFE—Intervención de Losartán para la reducción de los puntos finales en el estudio de la hipertensión

Acción de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) y de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El sistema renina-angiotensina modula la presión arterial y la

homeostasis del sodio a través de ects que están coordinados a través de mecanismos combinados en el riñón, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. [13] Los efectos del sistema renina-angiotensina están mediados por la conversión del angiotensinógeno relacionada con la renina en angiotensina I, que a su vez es escindida por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para producir angiotensina II (Ang II). La Ang II, que es el último receptor del sistema, estimula los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT1R) presentes en la vasculatura, el riñón y el sistema nervioso central, lo que resulta en vasoconstricción, reabsorción de sodio y aumento del tono simpático. [13] Los fármacos más prescritos dirigidos al sistema renina-angiotensina son los inhibidores de la ECA, que impiden la formación de angiotensina II, y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA), que antagonizan el efecto de la angiotensina II al unirse a AT1R [4].



Figure 2. Mechanisms of action of angiotensin-II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

En la Figura 2 se presentan los mecanismos de acción de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Figura 2. Mecanismos de acción de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Numerosos estudios han sugerido que los polimorfismos en los genes que codifican componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden influir en la farmacogenómica de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los efectos beneficiosos del BRA se asocian con varios efectos pleiotrópicos, incluidos los efectos resultantes de la vasodilatación relacionada con el óxido nítrico (NO) producido por la NO sintasa endotelial (NOS3) [38,39]. Diversos estudios han indicado la relevancia farmacogenómica de NOS3 para las respuestas de IECA Y ARA II. [4]

Mason et al. [7] demostró que las células endoteliales homocigóticas para el alelo C (el polimorfismo 786T/C en NOS3, rs2070744) pueden responder al tratamiento con olmesartán ARB con una formación de NO más aumentada que las células heterocigóticas. Los autores concluyeron que los sujetos hipertensos portadores del alelo C podrían tener mejores respuestas al enalapril y al olmesartán. Además, Oliveira-Paula et al. [8] observaron que el alelo T para el NOS3 665C/TSNP (rs3918226) se asocia con mayores respuestas al enalapril. Se demostró un efecto opuesto para el alelo A del NOS3 tagSNP (rs3918188) y el hap-

lotipo CAG que involucra NOS3tagSNPs. [8] Un metaanálisis que utilizó datos sobre la respuesta a losartán de GENRES y SOPHIA Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4709 7 de 26 estudios y datos sobre candesartán de un estudio GERA II reveló que rs4953035, que se encuentra cerca de la región LRPPRC que codifica la proteína que contiene el motivo PPR (repetición de pentatricopéptido) rica en leucina mitocondrial (expresada en muchos tejidos, incluyendo el corazón y los riñones), se asocia con las respuestas sistólicas de la PA. [9] su vez, un análisis GWAS encontró que los portadores hipertensos del genotipo GG para un poli-

morfismo (rs10752271) ubicado dentro de un gen que codifica la proteína quinasa 1D dependiente de calcio/calmodulina (CAMK1D) (que participa en la síntesis de aldosterona) tienen mejores respuestas de BP al losartán. [10] Otros análisis GWAS que comprendieron individuos del estudio GERA identificaron tres loci que influyen en la respuesta antihipertensiva al candesartán: el SNP rs11020821 cerca del gen FUT4 (que codifica la fucosiltransferasa 4), rs11649420 en el gen SCN1G (que codifica el canal de sodio, no dependiente de voltaje 1, subunidad gamma) y rs3758785 en el gen GPR83 (que codifica el receptor 83 acoplado a la proteína G). [11] Este estudio reveló que el genotipo GG para el polimorfismo rs11649420 en el gen que codifica la subunidad (SCNN1G) del canal de sodio sensible a amilorida se asocia con una respuesta de BP tres veces mayor al candesartán en comparación con un grupo combinado de AA+AG. Se encontró que los SNP dentro de SCNN1G estaban más fuertemente relacionados con PA. Sin embargo, su rel-

en el gen CYP11B2 que codifica la aldosterona sintasa, que cataliza el paso final de la producción de aldosterona en células yuxtaglomerulares, modula el nivel de aldosterona, la susceptibilidad a la hipertensión y las respuestas a la presión arterial al ARA II. Sin embargo, los resultados de este polimorfismo son contradictorios, ya que, en algunos estudios, el alelo C de este SNP se relacionó con la respuesta a la presión arterial, mientras que en otros, el efecto descendente de la PA se atribuyó al alelo T [47-49]. A su vez, un estudio GENRES, aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo identificó una variante de cambio de sentido (349G/A, rs3814995) dentro de la región codificante del gen NPHS1 que se asocia significativamente con las respuestas al losartán. Este SNP produce una sustitución de aminoácidos del ácido glutámico por lisina (p.Glu117Lys) en la nefrina, que es una proteína transmembrana y un componente estructural del diafragma de hendidura en el riñón, así como un importante contribuyente a la regulación de la presión arterial. La pres-



ación con la respuesta de BP a la hidroclorotiazida mostró un efecto opuesto; Tal efecto podría explicarse por el mecanismo contrarregulador que involucra la reabsorción de sodio como una forma de mantener el volumen intraarterial y prevenir disminuciones en la PA después de la inhibición del sistema renina-angiotensina con candesartán. [11] Además, los autores demostraron que en los portadores de GG rs3758785, las probabilidades de tener una buena respuesta de la PA al candesartán son más de 16 veces mayores en comparación con los portadores de AA.

Sin embargo, la asociación significativa antes mencionada disminuyó notablemente después del ajuste para rs11020821 cerca de FUT4. Además, los SNPs en el gen responsable de la síntesis de aldosterona podrían afectar la respuesta al fármaco. Se demostró que el SNP 344C/T (rs179998)

encia de rs3814995 se asoció con respuestas de PA sistólicas ($p = 0,03$) y diastólicas ($p = 0,02$) en GERA II y respuestas diastólicas de PA ($p = 0,03$) en SOPHIA. El mecanismo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) implica la reducción de la formación de angiotensina II y la vasodilatación indirecta producida por el óxido nítrico (NO). Debido a que la señalización de PKC parece estar involucrada en ambos mecanismos, su relación con la respuesta al fármaco fue estudiada previamente. El polimorfismo rs16960228 en el gen de la proteína quinasa C alfa (PRKCA) se asocia con respuestas a la PA en pacientes hipertensos clasificados como respondedores malos o buenos a enalapril. Oliveira-Paula et al. encontraron que los genotipos GACAA y el alelo A se asocian con una menor reducción de la PA media y la PAD después del tratamiento y, por lo tanto, con peores respuestas a enalapril

en comparación con el genotipo GG ($p < 0,05$). A su vez, Turner et al. observaron que los portadores hipertensos del genotipo GG tienen una expresión significativamente menor de PRKCA en comparación con los individuos con genotipos GACAA. Se podría plantear la hipótesis de que la presencia del genotipo GG para el polimorfismo rs16960228 puede estimular respuestas a fármacos que mejoran la PKC, incluida la IECA [50]. Sin embargo, también es posible que la señalización PKC sea menos influenciado por IECA en portadores de los genotipos GA+AA y, por lo tanto, que su respuesta a dichos fármacos es peor o que las respuestas a enalapril podrían estar influenciadas por interacciones entre genes dentro de la vía IECA [12,50]. En otro estudio, Silva et al. demostraron que los genotipos TC/CC y el alelo C para el polimorfismo endotelial óxido nítrico sintasa (eNOS, NOS-3)-786T/C (rs2070744) son más frecuentes en los que responden bien al tratamiento con enalapril que en aquellos que responden peor. Además, el genotipo TT para el polimorfismo bradicinina Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4709 8 de 26 receptor B2 (BDKRB2)-58C/T (rs1799722) ocurrió con mayor frecuencia en individuos que respondieron mejor a enalapril en comparación con los que respondieron mal. Los estudios sobre la presencia combinada de polimorfismos en BDKRB2 y NOS3 han demostrado su participación en las respuestas antihipertensivas a enalapril. Un análisis de interacción gen-gen reveló que la presencia combinada del genotipo CC para el SNP rs1799722 en el BDKRB2 y el genotipo TC para el SNP rs2070744 en la región promotora del gen NOS3 se asocia con una mejor respuesta al tratamiento con enalapril. En un análisis combinado de PRKCA, BDKRB2 y NOS3 realizado por Oliveira-Paula et al., la relación mencionada anteriormente fue estadísticamente significativa en presencia del genotipo GG para el SNP rs16960228 en el gen PRKCA. Este hallazgo puede estar asociado con el hecho de que PKC mejora la transcripción del gen NOS3, regula al alza la actividad de eNOS y, por lo tanto, promueve una mayor producción y vasodilatación. IECA también estimula los receptores de bradicinina en las células endoteliales, aumentando así los niveles tisulares de bradicinina, lo que puede conducir a una regulación positiva de NOS3 mediada por PKC. Por lo tanto, además de la presencia de polimorfismos en eNOS o en genes que contribuyen a la activación de NOS3, las interacciones gen-gen también podrían modular las respuestas a los inhibidores de la ECA y al BRA. En la Tabla 2 se presenta el resumen de los resultados de los estudios más interesantes sobre los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Table 2. A summary of the results of the most interesting studies on angiotensin-II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors presented in this review.

Drug	Population	Gene	Polymorphism	Result	Ref.
Losartan	Population of GENRES, GERA II, and SOPHIA studies	<i>NPHS1</i>	349G/A (rs3814995)	SNP was associated with systolic ($p = 2.0 \times 10^{-5}$) and diastolic ($p = 5.1 \times 10^{-4}$) BP responses to losartan in GENRES, with systolic ($p = 0.03$) and diastolic ($p = 0.02$) BP responses in GERA II and diastolic BP responses ($p = 0.03$) in SOPHIA.	[7]
Enalapril	Patients with essential hypertension	<i>NOS3</i>	-665C/T (rs3918226)	Carriers of the T allele for the functional tagSNP had more intense decreases in their blood pressure in response to enalapril at 20 mg/day.	[41]
Enalapril	Patients with essential hypertension	<i>NOS3</i>	tagSNP (rs3918188)	Patients carrying the AA genotype for tagSNP had lower decreases in blood pressure in response to enalapril. The TCA haplotype was associated with improved decreases in blood pressure in response to enalapril compared to the CAG haplotype.	[41]
Losartan	Subjects with mild-to-moderate essential hypertension	<i>CAMK1D</i>	rs10752271	Hypertensive carriers of the GG genotype for polymorphisms had a better BP response to losartan. Effect size of -5.5 ± 0.94 and a p -value of 1.2×10^{-8} .	[42]
Candesartan	White and African Americans with primary hypertension	<i>SCNN1G</i>	rs11649420	GG genotype carriers had 3-fold greater BP response to candesartan compared to the combined group of AA+AG. The mean adjusted systolic BP/diastolic BP responses to candesartan were 7.0/5.5 mmHg greater for the GG group than for the AA+AG group.	[43]
Candesartan	White and African Americans with primary hypertension	<i>GPR83</i>	rs3758785	For the GG genotype, the odds of a good BP response to candesartan were more than 16-fold greater than those for the AA genotype. The mean adjusted systolic BP/diastolic BP responses to candesartan were 13.7/10.5 mmHg greater for the GG than for the AA genotype.	[43]
Enalapril	Brazilian hypertensive patients	<i>PRKCA</i>	rs16960228	The GA or AA genotypes and the A allele were associated with a lower reduction in mean BP and DBP after treatment and therefore with worse responses to enalapril compared to the GG genotype ($p < 0.05$).	[50]
Enalapril	Hypertensive patients	<i>NOS3</i>	-786T/C (rs2070744)	The TC/CC genotypes and the C allele for endothelial nitric oxide synthase were more frequent in good responders to enalapril treatment than in those who responded worse.	[52]
Enalapril	Hypertensive patients	<i>BDKRB2</i>	-58C/T (rs1799722)	The TT genotype occurred more frequently in individuals who responded better to enalapril compared to poor responders.	[52]

GERA—Genetic Epidemiology Research on Aging.

REFERENCIAS

- 1.- James, P.A.; Oparil, S.; Carter, B.L.; Cushman, W.C.; Dennison-Himmelfarb, C.; Handler, J.; Lackland, D.T.; LeFevre, M.L.; MacKenzie, T.D.; Ogedegbe, O.; et al. 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, 507–520. [CrossRef] [PubMed]
- 2.- Laurent, S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol. Res.* 2017, 124, 116–125. [CrossRef]
- 3.- Blumenfeld, J.D.; Sealey, J.E.; Mann, S.J.; Bragat, A.; Marion, R.; Pecker, M.S.; Sotelo, J.; August, P.; Pickering, T.G.; Laragh, J.H. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin–angiotensin–aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12, 451–459. [CrossRef]
- 4.- Oliveira-Paula, G.H.; Pereira, S.C.; Tanus-Santos, J.E.; Lacchini, R. Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2019, 12, 341–359. [CrossRef] [PubMed]
- 5.- Johnson, J.A.; Liggett, S.B. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: Clinical implications and future directions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, 89, 366–378. [CrossRef]
- 6.- Zhang, F.; Steinberg, S.F. S49G and R389G polymorphisms of the beta(1)-adrenergic receptor influence signaling via the cAMP/PKA and ERK pathways. *Physiol. Genomics* 2013, 45, 1186–1192. [CrossRef]
- 7.- Mason, R.P.; Jacob, R.F.; Kubant, R.; Jacoby, A.; Louka, F.; Corbalan, J.J.; Malinski, T. Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: The role of eNOS variants. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012, 74, 141–146. [CrossRef]
- 8.- Oliveira-Paula, G.H.; Lacchini, R.; Luizon, M.R.; Fontana, V.; Silva, P.S.; Biagi, C.; Tanus-Santos, J.E. Endothelial nitric oxide synthase tagSNPs influence the effects of enalapril in essential hypertension. *Nitric Oxide* 2016, 55–56, 62–69. [CrossRef]
- 9.- Hiltunen, T.P.; Donner, K.M.; Sarin, A.P.; Saarela, J.; Ripatti, S.; Chapman, A.B.; Gums, J.G.; Gong, Y.; Cooper-DeHo, R.M.; Frau, F.; et al. Pharmacogenomics of hypertension: A genome-wide, placebo-controlled cross-over study; using four classes of antihypertensive drugs. *J. Am. Heart Assoc.* 2015, 4, e001521. [CrossRef]
- 10.- Frau, F.; Zaninello, R.; Salvi, E.; Ortu, M.F.; Braga, D.; Velayutham, D.; Argiolas, G.; Fresu, G.; Troia, C.; Bulla, E. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: The SOPHIA study. *Pharmacogenomics* 2014, 15, 1643–1652. [CrossRef] [PubMed]
- 11.- Turner, S.T.; Bailey, K.R.; Schwartz, G.L.; Chapman, A.B.; Chai, H.S.; Boerwinkle, E. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension* 2012, 59, 1204–1211. [CrossRef]
- 12.- Blumenfeld, J.D.; Sealey, J.E.; Mann, S.J.; Bragat, A.; Marion, R.; Pecker, M.S.; Sotelo, J.; August, P.; Pickering, T.G.; Laragh, J.H. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin–angiotensin–aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12, 451–459. [CrossRef]
- 13.- Sparks, M.A.; Crowley, S.D.; Gurley, S.B.; Mirotsoy, M.; Coman, T.M. Classical renin–angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* 2014, 4, 1201–1228.
- 14.- Johnson, J.A.; Zineh, I.; Puckett, B.J.; McGorray, S.P.; Yarandi, H.N.; Pauly, D.F. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 74, 44–52. [CrossRef]
- 15.- Si, D.; Wang, J.; Xu, Y.; Chen, X.; Zhang, M.; Zhou, H. Association of common polymorphisms in beta1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014, 64, 306–309. [CrossRef] [PubMed]
- 16.- Chen, L.; Xiao, T.; Chen, L.; Xie, S.; Deng, M.; Wu, D. The association of ADRB1 and CYP2D6 polymorphisms with antihypertensive effects and analysis of their contribution to hypertension risk. *Am. J. Med. Sci.* 2018, 355, 235–239. [CrossRef] [PubMed]
- 17.- Suonsyrja, T.; Donner, K.; Hannila-Handelberg, T.; Fodstad, H.; Kontula, K.; Hiltunen, T.P. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. *Pharmacogenet. Genomics* 2010, 20, 342–345. [CrossRef] [PubMed]
- 18.- Filigheddu, F.; Argiolas, G.; Degortes, S.; Zaninello, R.; Frau, F.; Pitzoi, S.; Bulla, E.; Bulla, P.; Troia, C.; Glorioso, N. Haplotypes of the adrenergic system predict the blood pressure response to beta-blockers in women with essential hypertension. *Pharmacogenomics* 2010, 11, 319–325. [CrossRef] [PubMed]
- 19.- Vandell, A.G.; Lobmeyer, M.T.; Gawronski, B.E.; Langae, T.Y.; Gong, Y.; Gums, J.G.; Beitelshes, A.L.; Turner, S.T.; Chapman, A.B.; Cooper-DeHo, R.M.; et al. G protein receptor kinase 4 polymorphisms: Beta-blocker pharmacogenetics and treatment-related outcomes in hypertension. *Hypertension* 2012, 60, 957–964. [CrossRef]
- 20.- Felder, R.A.; Jose, P.A. Mechanisms of disease: The role of grk4 in the etiology of essential hypertension and salt sensitivity. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006, 2, 637–650. [CrossRef]
- 21.- Singh, S.; El Rouby, N.; McDonough, C.W.; Gong, Y.; Bailey, K.R.; Boerwinkle, E.; Chapman, A.B.; Gums, J.G.; Turner, S.T.; Cooper-DeHo, R.M.; et al. Genomic association analysis reveals variants associated with blood pressure response to beta-blockers in European Americans. *Clin. Transl. Sci.* 2019, 2, 497–504. [CrossRef]
- 22.- Larsson, E.; Wahlstrand, B.; Hedblad, B.; Hedner, T.; Kjeldsen, S.E.; Melander, O.; Lindahl, P. Hypertension and

genetic variation in endothelial-specific genes. *PLoS ONE* 2013, 8, e62035. [CrossRef]

23.- Cheng, C.; Haasdijk, R.; Tempel, D.; van de Kamp, E.H.; Herpers, R.; Bos, F.; Den Dekker, W.K.; Blonden, L.A.; de Jong, R.; Bürgisser, P.E. Endothelial cell-specific FGD5 involvement in vascular pruning defines neovessel fate in mice. *Circulation* 2012, 125, 3142–3158. [CrossRef]

24.- Kurogane, Y.; Miyata, M.; Kubo, Y.; Nagamatsu, Y.; Kundu, R.K.; Uemura, A.; Ishida, T.; Quertermous, T.; Hirata, K.; Rikitake, Y. FGD5 mediates proangiogenic action of vascular endothelial growth factor in human vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 988–996. [CrossRef]

25.- Kokubo, Y.; Tomoike, H.; Tanaka, C.; Banno, M.; Okuda, T.; Inamoto, N.; Kamide, K.; Kawano, Y.; Miyata, T. Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens. Res.* 2006, 29, 611–619. [CrossRef] [PubMed]

26.- Gong, Y.; Wang, Z.; Beitelshes, A.L.; McDonough, C.W.; Langaee, T.Y.; Hall, K.; Schmidt, S.O.; Curry, R.W., Jr.; Gums, J.G.; Bailey, K.R.; et al. Pharmacogenomic genome-wide meta-analysis of blood pressure response to beta-blockers in hypertensive African Americans. *Hypertension* 2016, 67, 556–563. [CrossRef] [PubMed]

27.- Rimpela, J.M.; Kontula, K.K.; Fyhrquist, F.; Donner, K.M.; Tuiskula, A.M.; Sarin, A.P.; Mohny, R.P.; Stirdivant, S.M.; Hiltunen, T.P. Replicated evidence for aminoacylase 3 and nephrin gene variations to predict antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics* 2017, 18, 445–458. [CrossRef] [PubMed]

28.- Hansson, L.; Hedner, T.; Lund-Johansen, P.; Kjeldsen, S.E.; Lindholm, L.H.; Syvertsen, J.O.; Lanke, J.; de Faire, U.; Dahlöf, B.; Karlberg, B.E. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000, 356, 359–365. [CrossRef]

29.- Hamrefors, V.; Sjogren, M.; Almgren, P.; Wahlstrand, B.; Kjeldsen, S.; Hedner, T.; Melander, O.

Pharmacogenetic implications for eight common blood pressure-associated single-nucleotide polymorphisms. *J. Hypertens* 2012, 30, 1151–1160. [CrossRef] [PubMed]

30.- Shahin, M.H.; Sa, A.C.; Webb, A.; Gong, Y.; Langaee, T.; McDonough, C.W.; Riva, A.; Beitelshes, A.L.; Chapman, A.B.; Gums, J.G.; et al. Genome-wide prioritization and transcriptomics reveal novel signatures associated with thiazide diuretics blood pressure response. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017, 10, e001404. [CrossRef] [PubMed]

31.- Swen, J.J.; Nijenhuis, M.; de Boer, A.; Grandia, L.; Maitland-van der Zee, A.H.; Mulder, H.; Rongen, G.A.; van Schaik, R.H.; Schalekamp, T.; Touw, D.J.; et al. Pharmacogenetics: From bench to byte—an update of guidelines. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, 89, 662–673. [CrossRef]

32.- Hamadeh, I.S.; Langaee, T.Y.; Dwivedi, R.; Garcia, S.; Burkley, B.M.; Skaar, T.C.; Chapman, A.B.; Gums, J.G.;

Turner, S.T.; Gong, Y.; et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014, 96, 175–181. [CrossRef]

33.- Wu, D.; Li, G.; Deng, M.; Song, W.; Huang, X.; Guo, X.; Wu, Z.; Wu, S.; Xu, J. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphisms and the response to beta-blocker therapy in hypertension. *J. Int. Med. Res.* 2015, 43, 424–434. [CrossRef]

34.- Zineh, I.; Beitelshes, A.L.; Gaedigk, A.; Walker, J.R.; Pauly, D.F.; Eberst, K.; Leeder, J.S.; Phillips, M.S.; Gelfand, C.A.; Johnson, J.A. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76, 536–544. [CrossRef]

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE E HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA

Gabriel Micali | Cardiólogo Argentina-Uruguay



Año tras año hemos visto progresar nuestro conocimiento, abordaje y tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), se incorporan nuevas drogas y combinaciones fijas pero a pesar de esto, no se logra el 100% del control de la HTA1-3. En este capítulo abordaremos la hipertensión arterial resistente (HTAR) y la hipertensión arterial refractaria (HTARf) que son dos entidades clínicamente muy importantes y que se caracterizan por el control inadecuado de la presión arterial a pesar de la optimización del tratamiento farmacológico (que debe incluir la máxima dosis tolerada por el paciente de un bloqueante de los receptores de angiotensina (BRA) o IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), un bloqueante cálcico y un diurético tiazídico o simil tiazida y la modificación del estilo de vida (incluyendo una dieta adecuada y actividad física además de evitar hábitos deletéreos como el tabaquismo o exceso de alcohol). [1]

Definición

- Hipertensión arterial resistente (HTAR): Se define como la presión arterial (PA) que persiste por encima de los objetivos terapéuticos ($\geq 140/90$ mmHg) a pesar de la administración de al menos tres medicamentos antihipertensivos antes mencionados o cuando se requiere el uso de cuatro o

más fármacos para alcanzar el control adecuado de la PA. Estos valores deben ser confirmados por MAPA o MDPA. [1]

- Hipertensión arterial refractaria (HTARf): Es una forma más grave de HTAR, donde la PA permanece por encima de los objetivos terapéuticos incluso después de la administración de cinco o más fármacos antihipertensivos de diferentes clases, incluido un antagonista de la aldosterona (espironolactona o eplerenona). [1]

Epidemiología

La HTAR afecta aproximadamente al 10-20% de los pacientes con HTA, [4,5] mientras que la HTARf es mucho menos frecuente, afectando a menos del 5% de los casos. El envejecimiento de la población, el aumento de la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico son factores que contribuyen a este aumento en los casos de HTA resistente y refractaria .

FISIOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos de la HTAR y la HTARf son complejos e incluyen: [6]

- Activación excesiva del sistema nervioso simpático.
- Retención de sodio a nivel renal.
- Aumento de la resistencia vascular periférica.
- Disfunción endotelial.
- Hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
-

En la HTAR, el exceso de volumen debido a la retención de sodio es un factor común, mientras que en la HTARf, la hiperactividad del SRAA y la aldosterona juegan un papel más importante.

Causas de pseudo-resistencia o resistencia al tratamiento para reducir la presión arterial [1]

Causas de hipertensión pseudoresistente

- Escasa adherencia y persistencia al tratamiento
- Fenómeno de bata blanca
- Método de medición de la presión arterial deficiente
- Calcificación marcada de la arteria braquial (fenómeno de Osler)
- Inercia del médico (dosis inadecuadas, combinaciones inadecuadas de fármacos para reducir la presión arterial)
- Síndrome de Munchausen (poco frecuente)

Causas de hipertensión resistente [1]

- Factores conductuales
- Sobrepeso/obesidad
- Inactividad física
- Exceso de sodio diario en la dieta
- Consumo excesivo habitual de alcohol
- Uso de fármacos o sustancias que pueden aumentar la presión arterial
- Hipertensión secundaria no detectada

DIAGNÓSTICO

Antes de diagnosticar HTAR es importante confirmar la adherencia al tratamiento y descartar causas secundarias de HTA, como la apnea obstructiva del sueño, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario y enfermedad renovascular. Se deben excluir también factores como el fenómeno de bata blanca o el "efecto del consultorio" mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) o el monitoreo domiciliario de presión arterial (MDPA).[1,7] El fenómeno de bata blanca es muy importante y la objetivación de los valores promedio de presión arterial a través del MAPA y MDPA es fundamental para descartar tanto la HTA pseudo resistente como la HTA inadecuadamente controlada con presión arterial controlada en el consultorio. [8]

En el caso de la HTARf, se debe asegurar una adecuada evaluación del estado volumétrico del paciente, descartando causas secundarias menos frecuentes como ser la displasia fibromuscular o la estenosis de la arteria renal a través de Doppler vascular renal. Para evaluar el estado volumétrico del paciente es muy valioso el estudio de cardiografía de impedancia.

Evaluar HTA secundaria: [9,10] Incluyendo enfermedades renales crónicas, hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing, apnea del sueño e interacciones medicamentosas ya que algunos medicamentos pueden disminuir la eficacia de los antihipertensivos. Y finalmente obesidad ya que la resistencia a la insulina y la inflamación asociada pueden contribuir a un inadecuado control de la presión arterial.



Debe evaluarse la derivación de los pacientes con HTAR y HTARf a un centro con servicio de especialistas en hipertensión arterial para el seguimiento y manejo adecuados. [1,6,9]

Estudios complementarios:

1. MAPA y MDPA: para confirmar la verdadera resistencia al tratamiento. El MDPA debe seguir un protocolo estricto y debidamente estandarizado.
2. Análisis bioquímicos: Electrolitos, evaluación de la función renal, aldosterona plasmática, actividad de renina plasmática.
3. Imágenes: Ecografía Doppler renal para descartar estenosis de la arteria renal, tomografía computarizada o resonancia magnética.
4. Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

1. Modificación del estilo de vida: Reducción de la ingesta de sodio (<2 g/día), aumento de la actividad física, reducción del consumo de alcohol, suspensión del tabaquismo y descenso de peso son intervenciones fundamentales.
2. Asistencia ventilatoria en apnea del sueño: El tratamiento de la apnea del sueño con CPAP mejora el control de la presión arterial.

Tratamiento farmacológico [1]

1. Optimización de la diuresis: El uso adecuado de diuréticos es crucial. Se recomienda el uso de diuréticos tiazídicos o tiazida-like (clortalidona) y considerar amilorida. En los pacientes con insuficiencia renal (TFG <30 ml/min), son ideales los diuréticos del asa como la furosemida⁶.
2. Antagonistas de la aldosterona: La adición de espironolactona es el tratamiento de elección en HTAR, mientras que es fundamental en HTARf. La eplerenona también es una alternativa válida si el paciente no tolera la espironolactona (ej. Ginecomastia).
3. Bloqueadores del SRAA: Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina II (BRA).
4. Bloqueadores del calcio y betabloqueantes: Se utilizan comúnmente para controlar la resistencia vascular.
5. De no lograr controlarse la presión arterial o no tolerarse por motivos individuales de cada paciente con las drogas arriba mencionadas se pueden usar otros fármacos antihipertensivos como ser beta bloqueantes, metildopa, hidralazina o doxazosina (entre otros).

Opciones avanzadas

1. Denervación renal: Esta técnica intervencionista apunta a reducir la actividad simpática renal. Aunque inicialmente prometedora, los estudios más recientes han mostrado resultados mixtos y su uso sigue siendo limitado y muy condicionado por la disponibilidad en los sistemas de salud además de la experiencia del operador responsable.
2. Estimulación del barorreflejo carotídeo: Es una terapia emergente que muestra resultados alentadores en casos de HTAR e HTARf.
3. Intervenciones quirúrgicas: En casos de hiperaldosteronismo o enfermedad renal resistente, se puede considerar la cirugía.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de estos pacientes debe ser estrecho, con controles regulares de la PA (preferiblemente con MAPA o MDPA). Es crucial evaluar e insistir con la adherencia al tratamiento y ajustar la terapia según sea necesario considerando la respuesta, preferencias y tolerancia de cada individuo. En los casos de HTAR, se recomienda una revisión cada 2-3 meses; en HTARf, las revisiones deben ser más frecuentes.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con HTAR es menos favorable que el de aquellos con HTA controlada, ya que tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, evolución a insuficiencia renal, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio6. En el caso de HTARf, el riesgo es aún mayor, lo que subraya la importancia de una intervención temprana, enérgica y efectiva buscando lograr los objetivos de presión arterial.

	Clase Recomendación	Nivel de Evidencia		Clase Recomendación	Nivel de Evidencia
Reforzar niveles de estilo de vida (dieta hiposódica preferentemente)	I	B	En pacientes con HTA resistente y PA no controlada, a pesar de uso de terapia 1ª línea para control PA, se debe considerar la adición de espironolactona	Ila	B
Agregar dosis bajas de espironolactona a terapia en uso	I	B	Pacientes con HTA resistente en quienes el uso de espironolactona no ha sido eficaz o no se tolera considerar el uso de Eplerenona o la adición de un betabloqueador si no esta indicado y a continuación un medicamento de acción central alfa bloqueante, hidralazina o un diurético ahorrador de potasio.	Ila	B
Adicionar otro diurético al paciente si es intolerante a espironolactona puede ser Eplerenona, amilorida odosis mayores de Tiazida/ Like tiazida o diuretico de asa	I	B	Para reducir la PA , si se realiza en un centro de volumen medio o alto, se puede considerar la denervación renal para pacientes con HTA resistente que tienen PA no controlada a pesar de una combinación de tres fármacos después de una discusión compartida de riesgo beneficio en que el paciente manifieste su preferencia por una denervación previa evaluación evaluación multidisciplinaria	Ila	B
Agregar Bisoprolol o Doxazosina	I	B		IIb	B

Conclusiones

La hipertensión arterial resistente y refractaria representan un desafío terapéutico en la práctica clínica, asociado con un aumento significativo del riesgo cardiovascular. Deben ser permanentemente consideradas por el médico tratante aún en pacientes con presión adecuadamente controlada en la visita ambulatoria. Siempre objetivar los promedios de presión arterial con MAPA o MDPA.

Es esencial un enfoque multidisciplinario que incluya la optimización del tratamiento farmacológico, la modificación del estilo de vida y, en algunos casos considerar el uso de terapias avanzadas. La adherencia a las guías actuales y la monitorización continua son fundamentales para mejorar el pronóstico de estos pacientes. El manejo adecuado de la hipertensión resistente y refractaria es crucial para prevenir complicaciones cardiovasculares y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

- 1.- John William McEvoy, Cian P. McCarthy, Rosa Maria Bruno et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal* (2024) 00, 1–107. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- 2.- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015;386:801–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61468-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61468-9)
- 3.- Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:428–41. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0006-6>
- 4.- Carey RM, Sakhujia S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension* 2019;73: 424–31. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12191>
- 5.- Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA* 2014;5:2216–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5180>
- 6.- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb Cheryl R, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72: e53–90. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000084>
- 7.- Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855–61. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305063>
- 8.- Lane D, Lawson A, Burns A, Azizi M, Burnier M, Jones DJL, et al. Nonadherence in hypertension: how to develop and implement chemical adherence testing. *Hypertension* 2022;79:12–23. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17596>
- 9.- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–65. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61942-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61942-5)
- 10.- Jaffe G, Gray Z, Krishnan G, Stedman M, Zheng Y, Han J, et al. Screening rates for primary aldosteronism in resistant hypertension: a cohort study. *Hypertension* 2020;75: 650–9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14359>