

Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial

Federico Lombera Romero (coordinador), Vivencio Barrios Alonso, Federico Soria Arcos, Luis Placer Peralta, José M.^a Cruz Fernández, Luis Tomás Abadal, Luis Rodríguez Padial y José R. González Juanatey

Sociedad Española de Cardiología.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular reconocido, responsable de una morbimortalidad cardiovascular elevada. Sin embargo, a pesar de disponer de fármacos eficaces para su tratamiento y de numerosos programas científicos de formación y actualización realizados, la realidad es que sólo se controla a un porcentaje bajo de pacientes de acuerdo con las cifras consideradas normales en la actualidad. La publicación de estas normas o guías de actuación en hipertensión arterial tiene el objetivo de que sirvan de orientación a los médicos que tratan a pacientes con hipertensión arterial y lograr su mejor diagnóstico, tratamiento y control. Los factores que inciden en las complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso son multifactoriales, por lo que se resalta la importancia de la estratificación del riesgo cardiovascular individual, para establecer la estrategia terapéutica y de actuación general. La información obtenida de los últimos estudios publicados ha confirmado el interés de lograr el mayor descenso posible de la cifras de presión arterial, sobre todo en los subgrupos de mayor riesgo. Se mantiene la necesidad de implantar las medidas no farmacológicas o de cambios de estilo de vida en todos los pacientes con hipertensión arterial, necesiten o no tratamiento farmacológico. Todos los grupos farmacológicos pueden ser utilizados, eligiendo el que se adapte mejor a las características individuales de cada paciente, impulsando la utilización de dosis bajas inicialmente y el empleo de combinaciones de fármacos.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Guías de actuación. Evaluación. Tratamiento.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 66-90)

Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on High Blood Pressure

High blood pressure is a well-known cardiovascular risk factor that is responsible for an elevated morbidity and mortality. However, although efficacious drugs for treatment and numerous and updated scientific training programs are available, the reality is that only a low percentage of patients are followed up in accordance with the rates which are presently considered normal. The purpose of these guidelines is to provide medical guidance for the prevention, detection and evaluation of hypertension, and to provide the best diagnosis and treatment. The factors involved in cardiovascular complications in the hypertensive patient are multiple. That is why this report places more emphasis in the individual cardiovascular risk stratification as part of the treatment strategy. The information obtained in the most recent studies published confirms the interest in achieving the greatest decrease in rates of blood pressure. This treatment to lower levels is especially useful in the high-risk subgroup. It maintains the necessity of nonpharmacological measures or lifestyle modifications in all patients with high blood pressure who either need or do not need drug therapy. All pharmacological groups may be used, but it is appropriate to choose the specific antihypertensive agent adapted to the clinical and individual situation with the use of low doses of drugs to initiate therapy and the use of appropriate drug combinations.

Key words: Arterial hypertension. Guidelines. Evaluation. Treatment.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 66-90)

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) reconocido, responsable de una morbimortalidad cardiovascular elevada^{1,2}. Para

lograr una mejor prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la HTA, se han desarrollado desde hace años campañas de divulgación ciudadana, se han realizado numerosos programas de formación científica y se han publicado con regularidad guías o normas de actuación internacionales para actualizar y regular las metodologías diagnósticas y terapéuticas^{3,4}. En las últimas décadas se ha objetivado un descenso muy importante de la morbimortalidad cardiovascular relacionada con la HTA. Sin embargo, la información disponible

Correspondencia: Dr. F. Lombera Romero.
Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid.

TABLA 1. Clasificaciones de la HTA de la OMS y JNC VI

	PAS	PAD	
Clasificación de la HTA (OMS)			
Óptima	< 120	< 80	
Normal	< 130	< 85	
Normal-Alta	130-139	85-89	
Grado 1, ligera	140-159	90-99	
Subgrupo «límitrofe»	140-149	90-94	
Grado 2, moderada	160-179	100-109	
Grado 3, severa	≥ 180	≥ 110	
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90	
Subgrupo «límitrofe»	140-149	< 90	
Clasificación de la HTA (JNC VI)			
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Normal alta	30-139	o	85-89
HTA o estadio 1	140-150	o	90-99
HTA o estadio 2	160-179	o	100-109
HTA o estadio 3	≥ 180	o	N ≥ 110

TABLA 2. Requisitos para la determinación correcta de la presión arterial

Ambiente tranquilo, reposo previo de 5 min, sentado
No fumar ni tomar café en 30 min previos
Brazalete adecuado al tamaño del brazo
Esfigmomanómetro calibrado y función correcta
PAS: primer sonido; PAD: desaparición sonido (fase V)
Desinflado a ritmo de 3 mmHg/s
Realizadas 2 o más lecturas separadas 2 min; si existen diferencias > 5 mmHg realizar una tercera medida
Medición en ambos brazos en primera visita, controles en el brazo de mayor nivel

de los últimos años apunta hacia un estancamiento o ralentización en la disminución de la mortalidad por accidente cerebrovascular y por cardiopatía isquémica^{5,6}. Por otro lado, el porcentaje de pacientes controlados con tratamiento (cifras inferiores a 140/90 mmHg) no supera el 27-30% de los casos, lo que quiere decir que en un 70% de los mismos no se alcanza la presión arterial objetivo, tanto en los datos internacionales disponibles como en nuestro país, a pesar de disponer cada vez de más fármacos eficaces en el tratamiento de la HTA^{7,8}.

Estas normas o guías ofrecen sintéticamente las recomendaciones actuales para un mejor diagnóstico, tratamiento y control del paciente hipertenso, resaltando, como principales recomendaciones, lograr el mayor descenso posible de la presión arterial, sobre todo en algunos subgrupos de pacientes como en los diabéticos, realizar una estratificación del riesgo individual como base para la estrategia terapéutica y que la elec-

ción del o los fármacos a utilizar se realice individualmente según las características de cada paciente.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La relación entre valores de presión arterial y el riesgo de eventos cardiovasculares es continua. Los objetivos principales en el tratamiento de la HTA van dirigidos a disminuir el riesgo de la aparición de enfermedades o eventos cardiovasculares y, por tanto, a la disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La definición de HTA es arbitraria y en las clasificaciones de la presión arterial para adultos de más de 18 años el valor de presión arterial normal cada vez ha sido menor. Actualmente el informe de la Clasificación del Joint National Committee VI³ y la reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴, definen como HTA las cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y de presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en pacientes que no estén tomando medicación. Las dos clasificaciones se presentan en la tabla 1.

Diagnóstico de hipertensión arterial

El diagnóstico de HTA debe basarse en múltiples medidas, realizadas en diferentes ocasiones, separadas en el tiempo, ajustándose a unas condiciones y metodología adecuadas (tabla 2).

La clasificación de HTA está basada en mediciones realizadas en la consulta médica. Las determinaciones realizadas fuera del ambiente sanitario ofrecen una importante información para el diagnóstico de HTA y para valorar la respuesta al tratamiento. Tanto la automedición domiciliar de la presión arterial (AMPA) como la medición ambulatoria de presión arterial (MAPA) deben ser métodos complementarios a la medición tradicional y no se debe plantear su utilización en la actualidad como un método diagnóstico generalizado.

Automedición domiciliar (AMPA). Se deben utilizar esfigmomanómetros validados y calibrados correctamente, ya sean electrónicos o aneroides. No son aconsejables los equipos que realizan la medición en los dedos de la mano. **Ventajas:** permite diagnosticar la HTA de «bata blanca», valorar la respuesta al tratamiento, aumentar la responsabilidad y participación activa del paciente en su enfermedad y, por consiguiente, mejorar el cumplimiento del tratamiento y un mejor control de la presión arterial. Las cifras consideradas como HTA son más bajas: HTA ≥ 135/85 mmHg⁹.

Medición ambulatoria de presión arterial (MAPA). Su utilización está indicada para el diagnóstico de la HTA de «bata blanca»; en situación de aparente HTA resistente o refractaria al tratamiento, en casos con amplia variabilidad de presión arterial, en pacientes

TABLA 3. Indicaciones de ecocardiograma en la HTA

Indicaciones de clase I (indicación sin controversia)
HTA + alta sospecha de cardiopatía
HTA + evidencia clínica de disfunción cardíaca
Indicaciones de clase II (indicación adecuada pero cuestionable)
HTA severa de difícil control
HTA ligera con criterios de HVI en ECG
HTA ligera como ayuda para iniciar o no tratamiento
Indicaciones de clase III (no está indicado)
HTA límite sin datos de afectación cardíaca
HTA ligera estable

con síntomas indicativos de hipotensión y en la valoración de la respuesta al tratamiento. Los valores de HTA también son inferiores a los considerados en la medición en consulta. Serán normales las cifras de presión arterial inferiores a 135/85 mmHg en el período diurno e inferiores a 125/75 mmHg en el período nocturno. Se ha demostrado una mayor relación entre las medidas determinadas por MAPA con el grado de afectación visceral y con la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda^{10,11}.

Evaluación clínica

Los objetivos en la valoración clínica del paciente con HTA son:

1. Confirmar la elevación crónica de la presión arterial y el nivel de elevación.
2. Excluir o identificar causas de HTA secundaria.
3. Determinar la presencia de afectación visceral y su severidad.
4. Determinar la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociado.
5. Diagnosticar la existencia de situaciones clínicas asociadas y patologías que condicionen el pronóstico y el tratamiento.

Historia clínica

La historia clínica es básica en cualquier valoración médica, debiendo constar en la historia de todo paciente hipertenso al menos la siguiente información¹²:

Antecedentes familiares: de HTA, diabetes, dislipemia, enfermedad renal, enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular.

Antecedentes personales: existencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral, vascular periférica y patología renal. Existencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV: HTA, diabetes, dislipemia o tabaquismo) asociados. Existencia de otras patologías: enfermedad pulmonar obstructiva, gota, disfunción sexual. Hábitos con respecto a ingesta de sal, alcohol, actividad física, etc. Reflejar otros fármacos que

tome habitualmente: especialmente antiinflamatorios no esteroides (AINE), esteroides, ciclosporina, eritropoyetina, vasoconstrictores nasales, anticonceptivos orales, drogas (cocaína o anfetaminas), etc.

Exploración

Determinar la presión arterial correctamente en ambos brazos, al menos dos medidas separadas 2 min, pesar y medir la talla, calcular la superficie y el índice de masa corporal. Exploración cardiovascular (auscultación cardíaca y valoración de pulsos periféricos [descartar coartación aórtica]), auscultación pulmonar y exploración abdominal. Valoración del fondo de ojo para evaluación del grado de afectación vascular.

Pruebas complementarias

Analíticas

1. *Básicas.* a) analítica de sangre: hemograma. Bioquímica (glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, iones); b) analítica de orina, y c) electrocardiograma.

2. *Opcionales.* fracciones del colesterol, hemoglobina glicosilada, calcio, microalbuminuria, aclaramiento de creatinina.

Ecocardiograma

Es la técnica más sensible para detectar la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, hallazgo que tiene un valor pronóstico independiente. Permite definir el patrón anatómico específico, valorar la función sistólica y diastólica, y diagnosticar y evaluar la presencia de otras alteraciones cardiológicas asociadas¹³. Las indicaciones de su utilización se presentan en la tabla 3.

Otras (orientadas a descartar HTA secundaria)

Catecolaminas en orina de 24 h (feocromocitoma), aldosterona, actividad de renina plasmática (hiperaldosteronismo), hormonas tiroideas, eco-Doppler de arterias renales, renograma isotópico, angiografía (HTA vasculorrenal), radiografía de abdomen, ecografía abdominal.

Situaciones generales que deben orientar a descartar una hipertensión arterial secundaria

1. Empeoramiento brusco de HTA controlada previamente.
2. Inicio brusco de HTA.
3. Mala respuesta al tratamiento. HTA refractaria.
4. HTA en estadio 3.
5. Edad de inicio < de 18 a o > 55 años.

TABLA 4. Factores pronóstico en el paciente hipertenso

1. Factores de riesgo mayores Tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia (> 250 mg/dl), edad (varones > 55 años y mujeres posmenopáusicas > 65 años), historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
2. Manifestaciones clínicas asociadas Cardiológicas: angina, IAM, cirugía coronaria, insuficiencia cardíaca Patología renal: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl) Enfermedad cerebrovascular: accidente vascular cerebral isquémico, AIT, hemorragia cerebral Enfermedad vascular periférica: aneurisma disecante, enfermedad vascular periférica sintomática Retinopatía hipertensiva: hemorragias, exudados, papiledema
3. Afectación visceral. Pruebas diagnósticas Cardíaca: a) HVI: ECG, ECOC; b) cardiopatía isquémica: ECG, ECOC, ergometría, coronariografía Renal: proteinuria, elevación de creatinina sérica (1,2-2 mg/dl) Objetivar placa aterosclerótica de arteria: diagnóstico por ultrasonidos a nivel carotídeo o aorta abdominal Estrechamiento de arterias de retina local o difuso: fondo de ojo
4. Otros factores influyentes Microalbuminuria en diabéticos, intolerancia a la glucosa, obesidad, HDL disminuida, LDL elevada, fibrinógeno elevado, sedentarismo Factores socioeconómicos; raza, geográficos

Datos clínicos y de laboratorio que sugieren una hipertensión arterial secundaria

1. HTA lábil, paroxística, cefaleas intensas, palpitaciones: feocromocitoma.
2. Ausencia-disminución de pulsos femorales: coartación aórtica.
3. Masa abdominal: riñón poliquistico.
4. Soplos abdominales-área renal: HTA vasculorrenal.
5. Obesidad truncal, estrías: síndrome de Cushing.

6. Hipopotasemia no provocada por fármacos: hiperaldosteronismo primario.
7. Creatinina elevada y analítica orina anormal: enfermedad del parénquima renal.

Estratificación del riesgo

La toma de decisiones terapéuticas en los pacientes hipertensos se debe realizar considerando no sólo las cifras de presión arterial, sino también la existencia de otros FRCV asociados: diabetes mellitus, presencia y severidad de la afectación cardiovascular y renal, así como de otras patologías asociadas. La decisión será individualizada valorando, además, el perfil individual de cada paciente: edad, sexo, raza, hábitos generales, etc.

Este planteamiento debe servir para realizar una estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos, que es la base para establecer la estrategia terapéutica adecuada a cada paciente.

En la tabla 4 se presentan los elementos que condicionan el pronóstico para la estratificación de pacientes. La combinación de los niveles de la clasificación de HTA (tabla 1) y la presencia o ausencia de los factores o elementos de riesgo nos permite establecer la estratificación de riesgo con implicaciones pronósticas y de estrategia terapéutica^{3,4} (tabla 5).

TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la HTA es la medida inicial básica en la mayoría de los hipertensos¹⁴. Estas medidas dietéticas y de cambios en el estilo de vida son fundamentales asociadas al tratamiento farmacológico en los casos más severos¹⁵. Antes de iniciar el tratamiento con fármacos se debe sopesar su indicación, por lo que conviene tener en cuenta las siguientes consideraciones:

TABLA 5. Estratificación del riesgo y tratamiento

	A	B	C
Presión arterial (mmHg)	Sin FR/Sin AOD/Sin SCV	1-2 FR/Sin AOD/Sin SCV	3 FR/DM/Con AOD/Con SCV
HTA normal-alta (130-139 o 85-89 mmHg)	Riesgo bajo Tratamiento modificación estilo de vida	Riesgo bajo Tratamiento modificación estilo de vida	Riesgo bajo Tratamiento farmacológico
HTA ligera (140-159 o 90-99) Grado 1	Riesgo bajo Tratamiento modificación estilo de vida	Riesgo medio Tratamiento modificación estilo de vida	Riesgo alto Tratamiento farmacológico
HTA moderada (160-179 o 100-109 mmHg) Grado 2	Riesgo medio Tratamiento farmacológico	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico
HTA severa (≥ 180 o ≥ 110 mmHg) Grado 3	Riesgo medio Tratamiento farmacológico	Riesgo alto Tratamiento farmacológico	Riesgo muy alto Tratamiento farmacológico

FR: factores de riesgo; AOD: afectación de órganos diana; SCV: síntomas cardiovasculares.

1. Los estudios epidemiológicos han demostrado en el seguimiento de los pacientes una tendencia a la reducción de la presión arterial.

2. Las medidas no farmacológicas consiguen en mayor o menor medida un descenso de la presión arterial. En ocasiones incluso logran normalizarla.

3. En la HTA ligera el tratamiento se debe iniciar siempre con medidas no farmacológicas. Se deben asociar en todos los casos de HTA que precisen tratamiento farmacológico al potenciar su efecto.

4. Reducen la necesidad de usar fármacos.

5. Son medidas eficaces para la reducción de otros FRCV.

6. Todos los fármacos pueden producir potencialmente efectos adversos.

7. La dificultad real de un buen cumplimiento de estas medidas a largo plazo.

Medidas no farmacológicas

Modificaciones dietéticas

1. *Obesidad-dieta.* El sobrepeso contribuye desde la infancia a cifras elevadas de presión arterial y es un factor principal en la predisposición a la HTA. La acumulación de grasa abdominal se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. La disminución de la ingesta calórica con la pérdida de 5 kg de peso, consigue reducir 5 mmHg la PAS. La reducción de peso tiene, además, un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipemia e hipertrofia ventricular izquierda^{16,17}. Las orientaciones dietéticas, como la dieta «DASH»¹⁸, diseñadas para la prevención y tratamiento de la HTA se basan principalmente en: *a)* disminuir la ingesta de grasas saturadas. Las grasas saturadas están relacionadas con cifras elevadas de presión arterial y peor evolución de la HTA, además son responsables de concentraciones elevadas de colesterol y, por tanto de aumentar el riesgo cardiovascular, y *b)* aumentar la ingesta de frutas, verduras, cereales y legumbres (fibra). Son alimentos ricos en vitaminas, potasio y pobres en sodio. Contribuyen a la reducción de presión arterial por una acción reductora intestinal de la absorción de grasas saturadas y sodio y quizá por un efecto diurético. La ingesta de pescado debe ser aumentada al contribuir a la reducción de peso y ser beneficiosa para el perfil lipídico.

2. *Alcohol.* El alcohol tiene una relación lineal con los valores de presión arterial y la prevalencia de HTA. Atenúa los efectos de fármacos antihipertensivos y es un factor de riesgo en los accidentes vasculares cerebrales¹⁹. Debe limitarse la ingesta de alcohol a 30 g de etanol por día en los varones y 20 g al día en las mujeres. Si no se sobrepasan estos niveles, no aumenta significativamente la presión arterial.

3. *Minerales.* *a) Ingesta de sal.* Los estudios epidemiológicos han demostrado su relación con la prevalencia de HTA²⁰. Existe un grupo de pacientes especialmente sensibles a las dietas ricas en sodio, estando ligada esta alteración a efectos neurohormonales, con una mayor afectación visceral. La reducción de la ingesta a 5 g por día reduce un promedio de 6 mmHg la PAS²¹. La respuesta a la reducción de sal es individual, siendo los ancianos y los pacientes de raza negra, los diabéticos y los hipertensos con resistencia a la insulina los más sensibles, y los que más se beneficiarán de su reducción. Se recomienda que la ingestión de cloruro sódico no supere los 6 g diarios. Un control clínico correcto de la ingesta de sodio se puede realizar mediante un análisis de la natriuresis de 24-48 h (un consumo de sal inferior a 6 g/día producirá una natriuresis menor de 100 mmol/día); *b)* existen datos de que el aporte de potasio puede ser beneficioso para el control de la HTA, siendo recomendable incluir en la dieta alimentos ricos en potasio como frutas, frutos secos, vegetales, etc.^{14,22}; *c)* calcio. Las dietas bajas en calcio se relacionan con un aumento de la prevalencia de la HTA, pero no está demostrado que su administración produzca efectos beneficiosos²³, y *d)* magnesio. No existen datos que demuestren la utilidad de su administración²⁴.

4. *Cafeína.* La cafeína produce una elevación transitoria de la presión arterial, aunque no se ha demostrado que sea un factor responsable de HTA. Su consumo debe ser restringido²⁴.

Modificaciones del estilo de vida

1. *Tabaco.* Está demostrado el efecto pernicioso del tabaco sobre la pared vascular y su influencia en el aumento de eventos coronarios y cerebrovasculares, siendo un FRCV independiente. Produce, además, una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio y un aumento agudo de la presión arterial. Es imprescindible suspender el tabaco en los pacientes hipertensos²⁵.

2. *Ejercicio físico.* La realización de ejercicio aeróbico no intenso regular (nadar o caminar) 30-45 min 3 o 4 veces a la semana tiene efectos beneficiosos, pudiendo disminuir la PAS en 4-8 mmHg. Los ejercicios isométricos deben evitarse (levantar pesos). Está descrita un posible mejoría de la función endotelial²⁶.

3. *Las terapias de relajación.* El yoga, la psicoterapia etc., ayudan a la reducción de la presión arterial en hipertensos y normotensos, por lo que pueden ser recomendables en pacientes con estrés psicofísico, aunque no está demostrada su utilidad de una forma definitiva²⁷ (tabla 6).

TABLA 6. Consejos no farmacológicos para el hipertenso

Reducir sobrepeso
Reducir al máximo ingesta de sal
Consumir frutas, verduras, legumbres y alimentos con alto contenido en fibra y potasio
Sustituir grasas saturadas por poliinsaturadas
No ingerir alcohol en HTA severa, no controlada y sólo pequeñas cantidades en HTA ligera/moderada estando controlada. Moderar, reducir ingesta de cafeína
No fumar
Realizar ejercicio físico dinámico regular
Practicar técnicas de relajación

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El tratamiento farmacológico de la HTA ha demostrado ampliamente su eficacia, reduciendo la morbimortalidad en todos los grupos de pacientes hipertenso independientemente de edad, sexo, raza, etc., disminuyendo los episodios coronarios, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares, deterioro de la función renal, y progresión de la HTA²⁸⁻³⁰.

La planificación del tratamiento de la HTA debe estar dirigida a lograr los siguientes objetivos: *a*) corto plazo, descenso y control de la presión arterial; *b*) medio plazo, control del deterioro y regresión de las alteraciones cardíacas y renales, y *c*) largo plazo, disminución de la morbimortalidad. Para alcanzar estos objetivos se debe tratar no sólo la HTA sino también todos los FRCV asociados.

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico de la HTA y la estrategia terapéutica debe realizarse después de determinar el nivel o cifras de HTA y la consideración de los elementos que condicionan el pronóstico y estratificación de riesgo de los pacientes (tablas 4 y 5): existencia de signos o síntomas de enfermedad cardiovascular, detectar otros FRCV asociados, realizar las pruebas diagnósticas encaminadas a evaluar la afectación visceral y la presencia de otros factores influyentes.

La consideración de todos estos factores determinará el pronóstico individual de cada paciente, la estratificación del riesgo y la actitud terapéutica^{3,4} (fig. 1 y tabla 5).

Tratamiento farmacológico. Recomendaciones generales

1. Las modificaciones del estilo de vida o medidas no farmacológicas deben instaurarse como primera medida en todos los pacientes, incluidos aquellos que por la severidad de su HTA o por su situación de riesgo precisen de tratamiento farmacológico inicial.

2. El tratamiento farmacológico se debe iniciar a dosis bajas, para ajustar o titular posteriormente la dosis

que sea necesaria en función de la edad, clínica, respuesta al tratamiento previo o efectos adversos.

3. Usar formulaciones adecuadas, en dosis única diaria, que permitan un control estable de la presión arterial, alcanzando niveles adecuados para el control de la presión arterial matutina, antes de la siguiente dosis (índice T/P adecuado), para obtener una mayor protección sobre los eventos cardiovasculares y la afectación de órganos diana. La dosis única permite un mayor cumplimiento del tratamiento. No se deben usar presentaciones de acción corta. Sí se pueden utilizar formulaciones con terapia de combinación adecuada que producen un mayor efecto antihipertensivo y menos efectos adversos que con el tratamiento en monoterapia a dosis mayores.

4. La cifras de presión arterial consideradas óptimas objetivo del tratamiento de la HTA no deberían ser las mismas si la presión arterial se ha medido en la consulta o en el domicilio del paciente. Los valores inferiores a 140/90 mmHg son los considerados normales en determinaciones realizadas en un ambiente sanitario. En la determinaciones domiciliarias las cifras de normalidad serían inferiores a 135/85 mmHg.

5. El inicio del tratamiento dependerá no sólo de las cifras de presión arterial sino también, como ya se mencionó anteriormente, de las características asociadas de cada paciente (tabla 5 y fig. 1). Se debe resaltar: *a*) en los pacientes con riesgo bajo, jóvenes y sin FRCV se pueden prolongar las medidas no farmacológicas hasta 9-12 meses; *b*) los pacientes con presión arterial normal alta pero diabéticos o con insuficiencia renal constituyen un grupo especial en los que la decisión del tratamiento activo farmacológico debe plantearse precozmente, debido a que reduce la velocidad de deterioro de la función renal^{31,32}; *c*) si la HTA es de grado 2 o 1 en pacientes de riesgo (ancianos, con FRCV, etc.) se pueden esperar 1 o 2 meses para valorar la respuesta a las modificaciones de estilo de vida y plantearse el inicio de tratamiento farmacológico si no se controla la HTA, y *d*) en los pacientes con grado 3 o en pacientes de alto riesgo (cifras de presión arterial muy elevadas, FRCV asociados, diabéticos, sintomáticos, existencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo o anciano) el tratamiento farmacológico no debe retrasarse, instaurándose en pocos días. Los tiempos de espera para comprobar la respuesta a una pauta terapéutica serán más cortos, añadiendo un segundo o tercer fármaco si no se logra un control adecuado. Los valores de presión arterial superiores a 200/120 mmHg requerirán un tratamiento inmediato y ante la presencia de síntomas de afectación orgánica, se debe considerar el ingreso hospitalario.

6. En el seguimiento a largo plazo la periodicidad de las visitas de control dependerá de: *a*) nivel de HTA; *b*) existencia de afectación visceral; *c*) existencia de FRCV, y *d*) alteraciones analíticas. En la etapa inicial y en los grados 1 y 2 de HTA no complicada se reali-

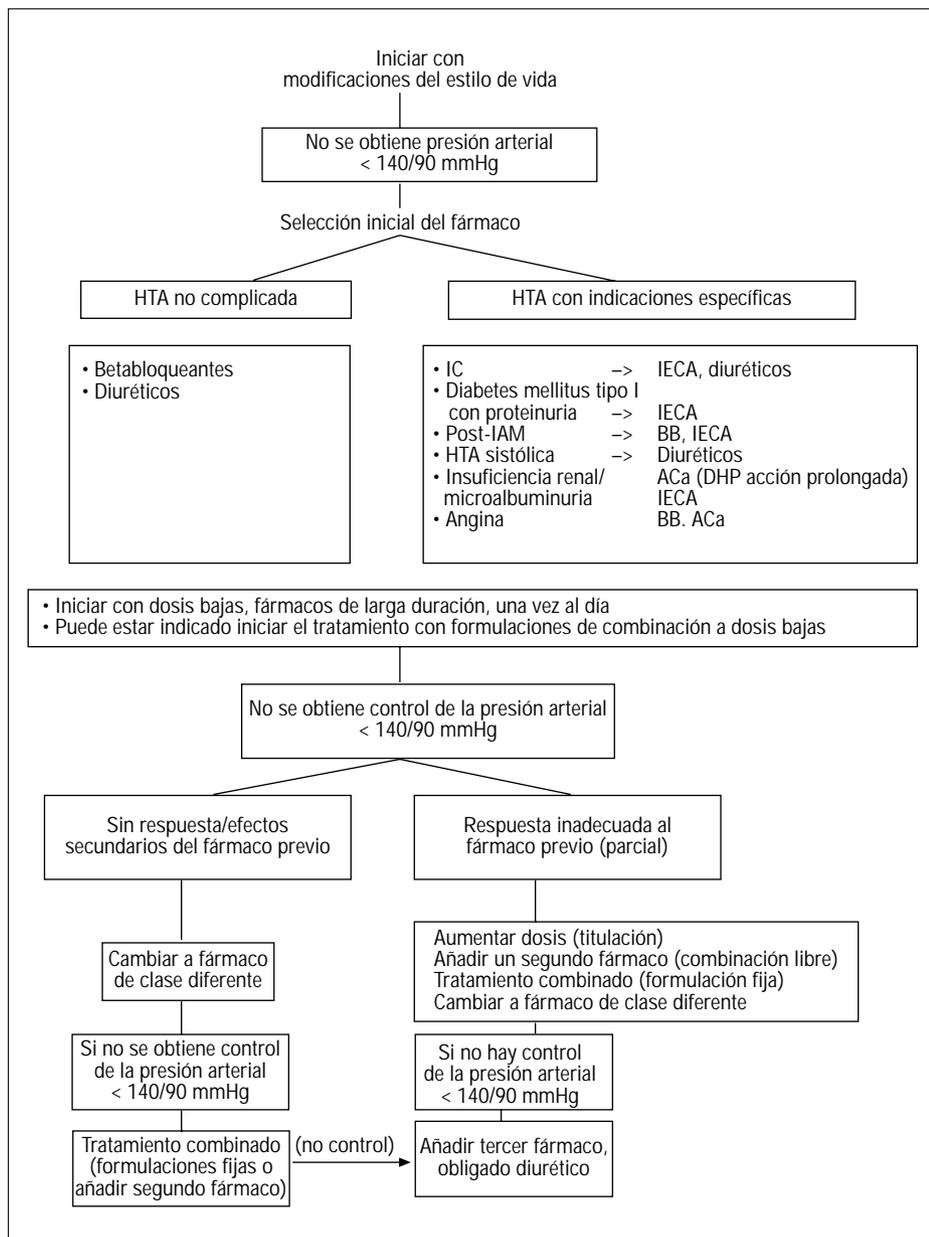


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de la HTA.

zará un control al mes de iniciar el tratamiento. En cada visita de control hay que realizar: *a*) control de presión arterial; *b*) comprobar el cumplimiento del tratamiento y cumplimentación de las medidas no farmacológicas, y *c*) existencia de efectos secundarios. Una vez estabilizado el paciente se programarán visitas de control cada 3-6 meses.

7. En el tratamiento a largo plazo, un objetivo principal es lograr un buen seguimiento del tratamiento. La cumplimentación terapéutica inadecuada es responsable en dos tercios de los casos de la ausencia de control de la presión arterial. En este sentido es necesario ofrecer una mayor información, haciendo participar al paciente activamente en el control de su HTA. Para conseguir la aplicación de estas medidas es necesaria

la participación integrada de la atención primaria con la especializada, de la enfermería (con una actividad fundamental en este aspecto), asistentes sociales, etc.

8. Si la presión arterial permanece estable y controlada durante 1 año, se puede plantear una disminución de la dosis, y/o del número de fármacos, de una forma lenta y progresiva, insistiendo simultáneamente en las medidas no farmacológicas y manteniendo un control de las cifras de presión arterial para detectar posibles aumentos.

Elección del tratamiento inicial

Casi todos los fármacos disponibles en la actualidad cumplen los requisitos para ser utilizados como de primera elección en el tratamiento de la HTA^{32,33}. Los

diuréticos y los betabloqueantes (BB) disponen de estudios que han demostrado la disminución de la morbimortalidad, si bien sólo se tiene la evidencia con algunos diuréticos y betabloqueantes concretos y a dosis determinadas³⁴⁻³⁷. Otros grupos farmacológicos como los inhibidores de la enzima de conversión (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAI), los antagonistas del calcio (ACa) y los alfa-bloqueantes (AlfaB) son fármacos muy eficaces en el tratamiento de la HTA, estando indicada su utilización en función de las características especiales de cada paciente^{3,4,38}. Existen en la actualidad varios estudios pendientes de finalizar con diferentes grupos farmacológicos que deberán demostrar su acción beneficiosa sobre la morbimortalidad. Recientemente se han publicado los resultados del estudio CAPPP (Atenolol vs Captopril)³⁹ que ha demostrado que captopril disminuye la morbimortalidad tanto como el atenolol y el estudio UKPDS³², realizado en diabéticos, demuestra que el captopril disminuye también la morbimortalidad en forma similar a los BB.

La elección del fármaco inicial a utilizar en el tratamiento del paciente hipertenso debe realizarse individualmente, analizando o considerando los siguientes factores:

1. Características personales: edad, sexo, raza o peso.
2. Estratificación o riesgo cardiovascular del paciente y presencia de FRCV.
3. Afectación de órganos diana, situación clínica cardiovascular y renal, así como existencia de patología asociada.
4. Efectos secundarios y calidad de vida.
5. Interacciones farmacológicas.
6. Datos biológicos o de función complementarios.
7. Coste.

1. Características personales (datos demográficos). En general ni el sexo ni la edad afectan a la respuesta a los distintos fármacos de una manera determinante. Se ha relacionado, sin una explicación concluyente, una mejor respuesta de los pacientes jóvenes y de raza blanca a BB, IECA, ARAI y los ancianos y personas de raza negra, a diuréticos y ACa⁴⁰.

2. La situación de riesgo del paciente condicionará la elección del fármaco según su perfil de acción.

3. La situación clínica cardiovascular y el conocimiento de la patología asociada (tabla 7) son imprescindibles para la elección terapéutica, ya que existen datos suficientes en estudios aleatorizados que demuestran los beneficios de utilizar fármacos específicos en situaciones clínicas o patologías determinadas. La elección del fármaco adecuado a cada situación específica para el tratamiento de la HTA tiene una acción más eficaz, simplifica el tratamiento, produce menos efectos secundarios y reduce el coste del tratamiento (efecto indirecto).

4. Hay que considerar los posibles efectos secundarios de cada fármaco y su influencia en cada paciente individual para que no perjudiquen la calidad de vida del paciente

5. Conocer las interacciones farmacológicas, tanto si potencian acciones positivas como si la interacción produce efectos no deseados o deletéreos.

6. Datos complementarios como las concentraciones de renina, frecuencia cardíaca, situación hemodinámica del paciente y el patrón morfofuncional del corazón pueden servir de ayuda en la selección del fármaco a utilizar.

7. Coste: se debe considerar no sólo el gasto directo del fármaco sino también el indirecto derivado de las analíticas, estudios complementarios, efectos secundarios o actos médicos en general que se puedan derivar de su utilización. Si un nuevo fármaco con una indicación precisa y adecuada a un tipo de paciente demuestra una mayor efectividad en su tratamiento no debe tomarse en consideración el coste del tratamiento en la elección del fármaco, pero si la efectividad es similar, y no existen aspectos específicos para la utilización del nuevo fármaco, sí debe considerarse el coste. Por tanto, en el tratamiento farmacológico debe considerarse siempre la relación coste-efectividad.

Estrategia de tratamiento

En la situación de HTA no complicada y sin datos clínicos individuales que sugieran la utilización de un fármaco específico se comenzará con diuréticos o BB. Si existen patologías asociadas y en función de la situación clínica, se elegirá el fármaco específico más adecuado (tabla 7 y fig. 2). Otra opción sería comenzar con una formulación de terapia combinada, que utiliza dos fármacos de clase diferente a dosis bajas, con mecanismos de acción complementarios. Esta opción tiene la ventaja de controlar un mayor número de paciente en menos tiempo y con menos efectos secundarios. Las combinaciones más usuales son: BB y diuréticos a dosis bajas, IECA y diuréticos, IECA más ACa, BB y ACa (DHP), BB con AlfaB y antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos^{34-38,41-43}.

Una vez establecida la terapia inicial, si no se ha logrado el control de la presión arterial a dosis adecuadas, las opciones son: a) si el primer fármaco ha producido efectos secundarios y/o no ha conseguido ninguna respuesta se sustituirá por otro fármaco, y b) si el primer fármaco hubiera sido bien tolerado y la respuesta al mismo hubiera sido incompleta se pueden adoptar las siguientes opciones: 1) subir la dosis (titulación); 2) cambiar de fármaco (terapia secuencial), o 3) añadir otro fármaco a dosis bajas, bien usando terapia de combinación con una formulación fija, o bien añadiendo otro fármaco de clase diferente preferentemente diurético, si no era el utilizado previamente. Si no hay respuesta adecuada posteriormente se podrá

TABLA 7. Indicaciones de tratamiento específicas

	Tratamiento
Indicaciones tipo I (evidencia de eficacia)	
Diabetes mellitus tipo I con proteinuria	IECA
Insuficiencia cardíaca	IECA, diuréticos
HTA sistólica aislada (ancianos)	Diuréticos (preferidos), ACa (DHP), acción prolongada
Infarto de miocardio	Betabloqueantes, IECA (con disfunción sistólica)
Angina	Betabloqueantes, ACa
Indicación tipo IIa (evidencias a favor de eficacia)	
Taquicardia auricular/fibrilación auricular	Betabloqueantes, ACa (no DHP)
HTA secundaria a ciclosporina	ACa
Diabetes mellitus tipo I y II con proteinuria	IECA (preferidos)
Diabetes mellitus tipo II	ACa, baja dosis de diuréticos
Dislipemia	Alfabloqueantes
Tembor esencial	Betabloqueantes (no CS)
Insuficiencia cardíaca	Carvedilol, bisoprolol, losartán
Hipertiroidismo	Betabloqueantes
Migraña	Betabloqueantes (no CS), ACa (no DHP)
Infarto de miocardio (sin insuficiencia cardíaca)	Diltiazem, verapamilo
Osteoporosis	Tiazidas
HTA preoperatoria	Betabloqueantes
Prostatismo	Alfabloqueantes
Insuficiencia renal (cuidado en HTA renovascular y creatinina ≥ 3 mg/dl)	IECA
Indicaciones tipo IIb (evidencia de eficacia cuestionable, contraindicación relativa)	
EPOC	Betabloqueantes cardioselectivos
Depresión	Betabloqueantes, alfaagonistas centrales, reserpina
Diabetes mellitus tipo II	Betabloqueantes, diuréticos a alta dosis
Dislipemia	Betabloqueantes (no ISA), diuréticos (alta dosis)
Gota	Diuréticos
Insuficiencia cardíaca	Betabloqueantes ACa (excepto amlodipino y felodipino)
Indicaciones tipo III (evidencia de ineficacia-contraindicados)	
Enfermedad hepática	Labetalol, metildopa
Enfermedad vascular periférica	Betabloqueantes
Embarazo	IECA, ARA II
Insuficiencia renal	Retenedores de potasio
Enfermedad renovascular	IECA, ARA II
Bloqueo AV de segundo y tercer grado	Betabloqueantes, ACa (no DHP)

HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DHP: dihidropiridinas; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina; ACa: antagonistas del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión; AV: auriculoventricular; CS: cardioselectivo.

optar por alguna de las opciones no utilizadas antes o añadir un tercer fármaco; en caso de asociar tres fármacos uno debe ser un diurético. La opción de comenzar inicialmente con terapia de combinación podría ser preferencial en pacientes con HTA grado II (170-160/105 mmHg) con HVI o FRCV (pacientes de más riesgo), al controlar la HTA en menor tiempo. Si no se logra el control de HTA, se añadirán fármacos de otras clases hasta controlar la presión arterial, o bien derivar a la unidad de HTA/hospital^{3,4}.

Hipertensión arterial resistente

Situación en que la presión arterial no disminuye por debajo de 140/90 mmHg, a pesar de un tratamiento correcto con dosis adecuada con triple terapia (incluyendo

diuréticos). En el paciente anciano con HTA sistólica aislada se define como la situación en la que no se consigue el descenso de PAS por debajo de 160 mmHg. Ante esta situación se deben analizar las causas de inadecuada respuesta al tratamiento (tabla 8), y ajustar y corregir las que sean modificables, derivando al hospital en el caso de no poder corregirlas. Si no es posible alcanzar las cifras adecuadas sin que se produzcan efectos secundarios importantes y no tolerables, se ajustará el tratamiento para que la presión arterial alcance el mejor nivel posible⁴⁴.

Emergencia y urgencias hipertensivas

Emergencia

Situación poco frecuente que requiere inmediato descenso de la presión arterial (no es necesario a ran-

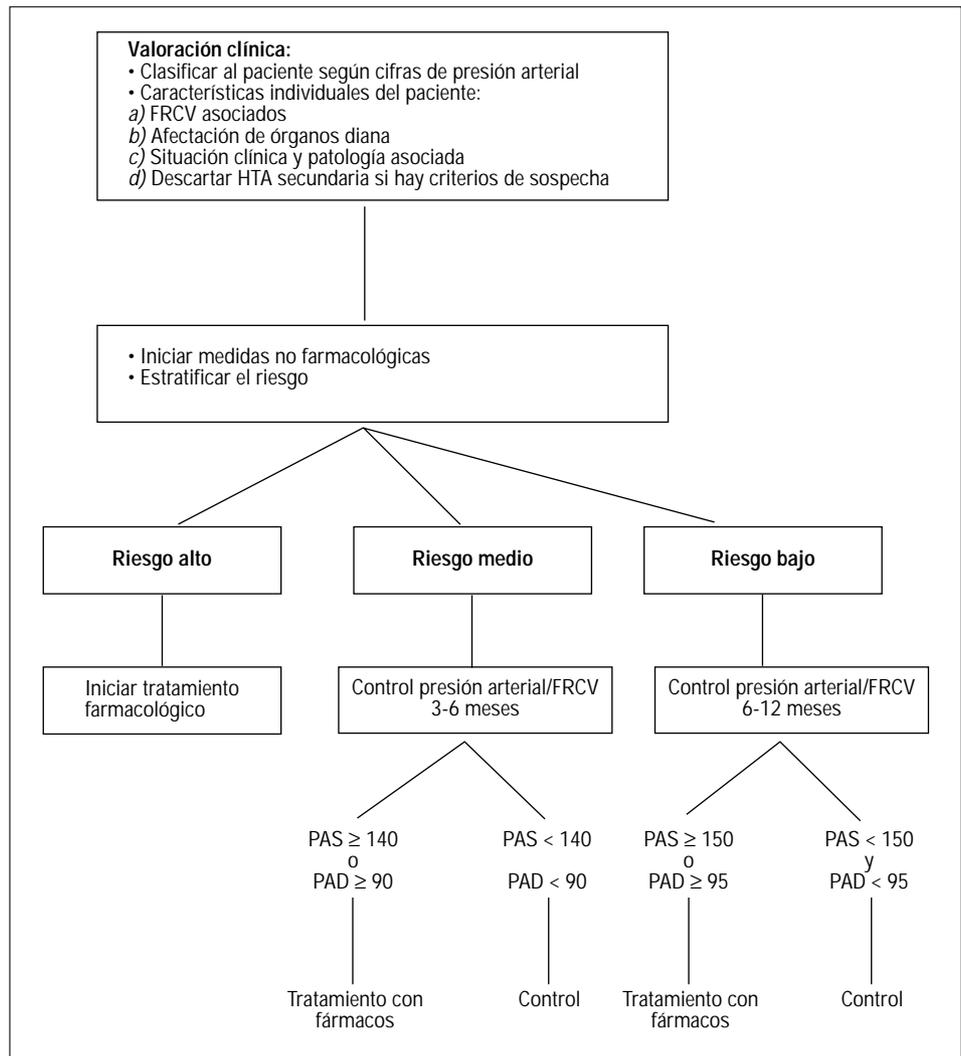


Fig. 2. Actuación en el paciente hipertenso.

gos normales) para prevenir o limitar la afectación de los órganos diana. Ejemplos: encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, angina inestable, infarto agudo de miocardio, edema agudo de pulmón, disección aórtica o eclampsia. El tratamiento es habitualmente intravenoso (tabla 9).

Urgencia

Situación en la que es deseable un descenso de la presión arterial en pocas horas: hipertensión grado III, HTA con edema de papila, afectación progresiva de los órganos diana o HTA severa peroperatoria. En general, el tratamiento es por vía oral utilizando fármacos con inicio de acción relativamente rápido como diuréticos de asa, BB, IECA (captopril sublingual/oral), alfaagonistas o ACa. No se debe utilizar nifedipino sublingual por haberse descrito efectos secundarios importantes, al no poderse establecer el control del descenso de la presión arterial⁴⁵. La elevación aislada de la presión arterial con ausencia de sín-

TABLA 8. Causas de inadecuada respuesta al tratamiento

Seudorresistencia (HTA de bata blanca, seudohipertensión ancianos, brazaletes inapropiados)
Mala cumplimentación del tratamiento
Exceso de ingesta de sal
Tratamiento diurético inadecuado
Daño renal progresivo
Dosis bajas de fármacos antihipertensivos
Uso de fármacos: simpaticomiméticos, descongestionantes nasales, cafeína, cocaína, anorexígenos, anticonceptivos orales, esteroides, ciclosporina, eritropoyetina, antidepresivos, AINE
Problemas asociados: tabaquismo, obesidad, apnea del sueño, hiperinsulinismo, exceso de ingesta de alcohol, arteritis, ansiedad-ataque de pánico
Hipertensión arterial secundaria

tomas o aparición/progresión de afectación de órganos diana raramente requiere un tratamiento de emergencia.

TABLA 9. Tratamiento de emergencia hipertensiva (fármacos de uso más frecuente)

Fármaco	Dosis	Inicio de acción	ES	Indicación especial
Nitroprusitado	0,25-10 min/i.v.	Inmediato	Náuseas, vómitos. Intoxicación tiocianato	Mayoría de emergencia hipertensivas
Nitroglicerina	5-100 min/i.v.	2-5 min	Cefalea, vómitos, tolerancia	Isquemia coronaria
Enalapril	1,25-5 mg/cada 6 h	15-30 min	Caída presión arterial si renina alta	IC aguda (no en IAM)
Labetalol	20-80 mg/bolo/i.v. cada 10 min 0,5-2 mg/min/i.v.	5-10 min	Vómitos, náuseas, hipotensión ortostática	La mayoría de emergencias hipertensivas (no en IC aguda)

TABLA 10. Clasificación y dosis de los diuréticos más utilizados en HTA

Nombre genérico	Dosis diaria (mg)
Tiazidas y similares	
Clorotiazida	125-500
Hidroclorotiazida	
Sulfonamidas	
Clortalidona	12,5-50
Indapamida	1,25-2,5
Xipamida	10-40
Diuréticos de asa	
Furosemida	10-80
Torasemida	5-20
Ácido etacrínico	12,5-100
Ahorradores de potasio	
Amilorida	2,5-20
Espironolactona	25-200
Triamtereno	25-200

DIURÉTICOS

Son, junto con los BB, los fármacos con los que más experiencia se ha acumulado. Son fármacos de primera línea por su coste, buena tolerancia, escasez de efectos metabólicos adversos a las dosis utilizadas actualmente, y por sus efectos beneficiosos sobre la morbilidad cerebrovascular y en menor medida sobre la cardiopatía isquémica^{34,35,46-48}.

Clasificación

Cuatro son las familias de diuréticos que se utilizan en el tratamiento de la HTA (tabla 10). Un quinto grupo, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, no tienen aplicación práctica en HTA.

Mecanismo de acción

En general actúan produciendo una natriuresis que depleciona el espacio intravascular. Las tiazidas y las sulfonamidas inhiben la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo distal, mientras que los diuréticos de asa inhiben el cotransporte específico de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ en la rama ascendente del asa de Henle. La amilorida y

triamtereno inhiben el intercambiador $\text{Na}^+/\text{protón}$ afectando a la reabsorción de sodio en el túbulo distal y túbulos colectores, mientras que la espironolactona actúa inhibiendo el intercambio Na^+/K^+ inducido por la aldosterona en el túbulo distal.

El efecto agudo sobre el volumen intravascular es compensado en parte por el estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), tanto más intenso cuanto más potente sea el efecto diurético, que restaura la situación inicial. Por ello, diuréticos potentes de acción corta tienen escasa aplicación en el tratamiento de la HTA a no ser en presencia de insuficiencia renal (creatinina sérica por encima de 2,5 mg/dl).

El efecto vasodilatador directo que producen está fuera de dudas, aunque su mecanismo no es bien conocido. Este mecanismo es considerado responsable en parte del mantenimiento a largo plazo del efecto hipotensor, una vez que la situación de la volemia ha vuelto a la situación basal.

Indicaciones

El informe del JNC-VI considera que son fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA no complicada puesto que reducen la morbimortalidad cardiovascular.

Monoterapia

Para comenzar un tratamiento diurético utilizaremos preferiblemente uno del grupo de tiazidas. Una sulfonamida o un ahorrador de potasio son también opciones válidas, mientras que los diuréticos de asa no son utilizados de primera elección a no ser que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o la creatinina sérica por encima de 2,5 mg/dl.

El uso en monoterapia controla entre un 45% y un 65% de los casos de HTA ligera dependiendo de las características demográficas de la población tratada. En el resto es preciso recurrir a un tratamiento combinado.

Asociaciones

Los diuréticos son el grupo farmacológico recomendado principalmente para utilizar en asociación con

otros fármacos. Las asociaciones recomendadas principalmente son con BB, IECA y ARAII (tabla 11).

Efectos secundarios

Las tiazidas pueden inducir hipopotasemia, alcalosis metabólica, gota, hipercalcemia, hiponatremia, aumentar la resistencia a la acción periférica de la insulina o las cifras de colesterol y triglicéridos. Estos efectos adversos potenciales disminuyen drásticamente cuando utilizamos dosis bajas (equivalentes a 12,5 mg/día de hidroclorotiazida). Su efecto secundario no metabólico más importante, aunque poco frecuente, es la impotencia. Los diuréticos de asa se asocian a riesgo elevado de hipopotasemia cuando son utilizados a dosis altas y requieren potasio suplementario o asociación con ahorradores de potasio, producen aumento del ácido úrico y el riesgo de dislipemia; no está tan bien documentado como con los tiazídicos. La hipovolemia secundaria a depleción de volumen es responsable de síntomas ortostáticos y eventualmente reducción de gasto cardíaco e hipoperfusión periférica y renal, predisponiendo a la insuficiencia renal prerrenal. Las sulfonamidas adolecen de los mismos problemas, además de la posibilidad de efectos relacionados con reacciones inmunes como ictericia, pancreatitis, discrasias sanguíneas, angeítis y nefritis intersticial, si bien todos ellos ocurren muy esporádicamente. Los ahorradores de potasio tienen escasos efectos secundarios una vez excluido el riesgo de hiperpotasemia, que ocurre sobre todo en presencia de disfunción renal asociada, diabetes o asociación con IECA. La ginecomastia es privativa de la espironolactona sobre todo si se utiliza a dosis elevadas.

Interacciones farmacológicas

La potencia antihipertensiva del diurético puede verse disminuida por la asociación con esteroides, estrógenos o AINE como indometacina. El litio o el probenecid interfieren en la excreción de tiazidas a la orina, disminuyendo así su efecto diurético. La asociación de tiazidas y litio potencia además el efecto tóxico de este último. La asociación de diuréticos de asa potencia la acción nefrotóxica de ciertos antibióticos como aminoglucósidos (tabla 12).

SIMPATICOLÍTICOS

Se dispone de un amplio grupo de fármacos heterogéneos que tienen en común inhibir el sistema nervioso adrenérgico ya sea central o periféricamente sobre la descarga catecolamínica o bloqueando los receptores alfa y/o betaadrenérgicos (tabla 13). Algunos de estos fármacos actúan a varios niveles y no conocemos en detalle todos los mecanismos por los que estos fármacos actúan reduciendo la presión arterial^{36,37}.

TABLA 11. Asociaciones «preferidas» en segundo escalón

Monoterapia	Asociaciones preferidas	
	Primera opción	Segunda opción
IECA	Diurético	ACa (DHP o no DHP)
ARA II	Diurético	ACa (DHP o no DHP)
ACa DHP	BB	IECA (ARA II [?])
ACa no DHP	IECA (ARA II [?])	Diurético
Diurético	BB	IECA (ARA II [?])
BB	Diurético	Aca no DHP
Alfa B	Diurético	IECA (ARA II [?])
	BB	ACa (DHP o no DHP)
		IECA (ARA II [?])

BB: betabloqueante; ACa: antagonistas del calcio; DHP: dihidropiridinas; IECA: inhibidores de la enzima de conversión; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; AlfaB: alfabetabloqueante.

TABLA 12. Interacciones farmacológicas

Grupo farmacológico	Interacciones	
	Fármaco	Efecto
Diuréticos	Esteroides	Descenso potencia anti-HTA
	Estrógenos	Descenso potencia anti-HTA
	Indometacina	Descenso potencia anti-HTA
	ATB nefrotóxicos	Toxicidad renal
	Probenecid	Descenso potencia anti-HTA
	Litio	Descenso potencia anti-HTA Toxicidad por litio-anti-HTA
Betabloqueantes	Cimetidina	Aumenta potencia anti-HTA
	Verapamilo	Aumenta potencia anti-HTA
Antagonistas del calcio	Anticonvulsiantes	Descenso potencia anti-HTA
	Fenitoína	Descenso potencia anti-HTA
	Barbitúricos	Descenso potencia anti-HTA
	Rifampicina	Descenso potencia anti-HTA
	Cimetidina	Aumenta potencia anti-HTA
	Omeprazol	Aumenta potencia anti-HTA
	Eritromicina	Aumenta potencia anti-HTA
	Claritromicina	Aumenta potencia anti-HTA
	Ketoconazol	Aumenta potencia anti-HTA
	Betabloqueantes	Aumenta potencia anti-HTA
	Digoxina	Sólo verapamilo aumenta niveles de digoxina
IECA	Antiácidos (Al o Mg)	Dificulta absorción (C)
	Propranolol	Altera biodisponibilidad (EC)
	Litio	Toxicidad por litio (todos)
	Ahorradores de K ⁺	Hiperpotasemia
	AINE	Hiperpotasemia Descenso potencia anti-HTA

C: captopril; E: enalapril; Al: aluminio; Mg: magnesio; ATB: antibióticos; anti-HTA: antihipertensiva; K⁺: potasio; AINE: antiinflamatorio no esteroide.

Simpaticolíticos de acción central

Hasta hace unas dos décadas eran los fármacos más utilizados, su utilización se ha reducido por los numerosos efectos secundarios que producen y por el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos.

TABLA 13. Clasificación de los principales agentes simpaticolíticos

<i>Inhibidores neuronales periféricos</i>	
Reserpina	
<i>Betabloqueantes no selectivos</i>	
Sin ISA	
	Propranolol
	Nadolol
	Sotalol
Con ISA	
	Pindolol
	Carteolol
	Penbutolol
	Alprenolol
	Oxprenolol
	Dilevalol
<i>Betabloqueantes selectivos</i>	
Sin ISA	
	Atenolol
	Metoprolol
	Bisoprolol
	Nebivolol
Con ISA	
	Acebutolol
	Celiprolol
<i>Con actividad alfa-bloqueante</i>	
Labetalol	
Carvedilol	
<i>Alfabloqueantes</i>	
Alfa-1 y alfa-2-bloqueantes	
	Fentolamina
Alfa-1-bloqueantes	
	Prazosin
	Doxazosin
<i>Bloqueantes adrenérgicos de acción central</i>	
	Metildopa
	Clonidina
	Moxonidina

ISA: actividad simpaticomimética intrínseca.

Mecanismo de acción

Su acción la realizan al estimular los receptores alfa-2-adrenérgicos en el sistema nervioso central, disminuyendo el tono simpático periférico⁶³. La reserpina tiene su acción preferencialmente en la periferia. Los fármacos más utilizados han sido la reserpina, la clonidina y la alfametildopa. Recientemente se ha sintetizado y está comercializada en nuestro país una nueva molécula, la moxonidina, que actúa estimulando los receptores imidazolínicos I₁, presentando menos efectos secundarios y mejor tolerancia⁶⁴. Actualmente sus indicaciones son muy limitadas, por sus efectos secundarios e interacciones farmacológicas importantes. La alfametildopa es de los fármacos que ha sido más utilizado en el tratamiento de la HTA de la embarazada.

ALFABLOQUEANTES

Mecanismo de acción

Los únicos utilizados en clínica hoy día son los selectivos que actúan solamente sobre receptores alfa-1 postsinápticos, bloqueando la vasoconstricción mediada por éstos. Al no bloquear al receptor alfa presináptico, se mantiene intacto el mecanismo de retroalimentación negativa para la liberación de noradrenalina en el extremo nervioso terminal, por lo que la acción antihipertensiva se potencia y no se producen taquicardia, tolerancia o sobreliberación de renina. El primero en estar disponible fue el prazosín. A éste han seguido otros cuyas diferencias con el primero son escasas si exceptuamos la mayor duración de acción; el más utilizado actualmente es la doxazosina.

Indicaciones

Monoterapia

Para muchos autores los AlfaB son fármacos válidos para el tratamiento inicial en régimen de monoterapia en la HTA⁴⁹. En el estudio TOHM⁵⁰ en hipertensión ligera, la doxazosina redujo la presión arterial tanto como cualquiera de los otros grupos farmacológicos utilizados. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes pueden desarrollar retención hidrosalina y requerir aumentar dosis o asociar diuréticos a largo plazo. Otro efecto secundario a tener en cuenta es la hipotensión postural, que constituye uno de los principales problemas para su administración en pacientes de edad que ya de por sí son propensos a este problema. Por lo demás, son excelentes fármacos, con efectos favorables sobre el perfil lipídico y el metabolismo de la glucosa que los hace muy atractivos. Finalmente tienen una indicación interesante en varones prostáticos al aliviar los síntomas obstructivos vía relajación de la musculatura lisa del cuello vesical y próstata (tabla 14).

Asociaciones

Son fármacos excelentes para utilizar en terapia múltiple. La asociación con un diurético puede ser una opción interesante. Se pueden asociar a BB, a ACA dihidropiridínicos (DHP) o no dihidropiridínicos (no DHP) y a IECA; son frecuentemente utilizados con aparente efecto aditivo sin poder concretar cuál pueda ser la asociación más potente (tabla 11).

BETABLOQUEANTES

Mecanismo de acción

Los BB ejercen su acción a través de diversos mecanismos^{36,37,51,52}. Su efecto principal se basa en la disminu-

TABLA 14. Guías de selección del fármaco en el paciente hipertenso con patología asociada

	Diuréticos	BB	IECA	ARAI	ACa	AlfaB
Evidencia Indicación I	IC, ancianos HTA sistólica	Angina, post-IAM Taquiarritmia MCH, prolapso	IC, disfunción VI Post-AM Nefropatía diabética	Intolerancia IECA	Angina. Ancianos HTA sistólica MCH*	Hipertrofia prostática
Posible Indicación IIa	Diabetes Osteoporosis	IC, embarazo, diabetes		IC	Enfermedad vascular periférica IC diastólica Migraña IC sistólica**	Dislipemia Intolerancia a la glucosa Hipotensión ortostática
Posible Contraindicación IIb	Dislipemia Actividad sexual	Dislipemia Deportistas Enfermedad vascular periférica				
Evidencia Contraindicación III	Gota	EPOC, asma BAV II-III	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis arterial bilateral	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis arterial renal bilateral	BAV II-III*	

IC: insuficiencia cardíaca; BAV: bloqueo auriculoventricular; *con verapamilo o diltiazem; **salvo amlodipino; IECA: inhibidor de la enzima de conversión; ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina II; ACa: antagonistas del calcio; BB: betabloqueantes; AlfaB: alfabloqueantes; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ción del gasto cardíaco a través de una reducción de la frecuencia y del inotropismo cardíaco, sobre todo los BB sin ASI (acción simpaticomimética intrínseca). El bloqueo beta deja a los receptores alfa sin oposición, por lo que inicialmente es común un aumento de resistencias periféricas que contrarresta en parte el efecto hipotensor. Este efecto es pasajero y desaparece tras un período de tratamiento. Sólo los BB con efecto bloqueante alfa simultáneo como el carvedilol⁵³ están exentos de este inconveniente. El bloqueo de la liberación de renina hasta en un 60% a nivel renal es otro de los mecanismos implicados en la acción antihipertensiva de los BB y justifica la inhibición parcial del eje RAA. Es importante la reducción de la descarga simpática central y periférica que llamativamente no depende del grado de liposolubilidad y, por tanto, de la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Otros mecanismos implicados incluyen la disminución de la liberación de renina mediada por receptores beta renales o la facilitación en la liberación de noradrenalina presináptica.

Indicaciones

Monoterapia

Los BB son tan potentes como cualquier otro grupo de agentes antihipertensivos controlando la HTA en un 50% de los casos aproximadamente. La indicación del BB se realiza por la presencia de condiciones mórbidas asociadas (tabla 15); el AlfaB carvedilol⁵⁴ y recientemente el bisoprolol⁵⁵ han demostrado su utilidad en la insuficiencia cardíaca en determinadas situaciones. En ausencia de contraindicaciones o de condiciones comórbidas que supongan una ventaja para el uso de otros grupos farmacológicos, el Joint National

TABLA 15. Clasificación de los antagonistas del calcio más utilizados

Grupo fenilalquilaminas
Verapamilo
Grupo dihidropiridinas
Nifedipino
Nitrendipino
Nicardipino
Nisoldipino
Nimodipino
Amlodipino
Felodipino
Lacidipino
Isradipino
Lercarnidipino
Grupo benzodiazepinas
Diltiazem

Committee (V y VI) recomienda iniciar el tratamiento con un diurético o un BB. Existen situaciones especiales en que el uso del BB está más aconsejado o, por el contrario, contraindicado (tabla 14).

Asociaciones

Asociar un diurético a dosis bajas es una excelente opción inicial que se sigue de una alta tasa de respuestas favorables y que probablemente deba ser la primera opción a intentar en ausencia de otras condiciones comórbidas que pudiesen hacer modificar nuestro criterio (tabla 11). Ésta es una asociación sobradamente demostrada en estudios prospectivos que ha dado resultados muy favorables. La segunda asociación lógica son los ACa dihidropiridínicos (DHP). El BB contrarresta

TABLA 16. **Mecanismos de acción antihipertensiva de los antagonistas del calcio**

	Verapamilo	Nifedipino	Diltiazem
Frecuencia cardíaca	–	–	–
Contractilidad	–	–/=	–
Conducción AV	–	=	–
Vasodilatación	+	++	+

–: disminuye; +, ++: aumenta; =: no modificado.

parte de los efectos hemodinámicos secundarios a estos ACA (taquicardia refleja) y sus mecanismos de acción son complementarios, por lo que se obtiene un buen efecto aditivo. Otras asociaciones son posibles aunque adolecen de algunos problemas. Los ACA no DHP gozan del mismo efecto aditivo que los no DHP aunque sus efectos negativos sobre el cronotropismo y el inotropismo se suman, pudiendo ocasionar problemas sobre todo en el hipertenso de edad, por lo que en caso de asociarlos es preciso un control especial. La asociación de un BB con un IECA no parece tan lógica puesto que parte de sus mecanismos de acción se solapan (acciones sobre el eje RAA), por lo que no se esperaría un efecto aditivo, sin embargo, éste se produce y la asociación suele funcionar adecuadamente. La sustitución del IECA por un ARA II probablemente dé resultados similares, aunque ello no está aún bien estudiado. La asociación con los AlfaB puede lograr una respuesta favorable.

Efectos secundarios

Por sus efectos sobre la contractilidad, automatismo y conducción, pueden empeorar o desencadenar la insuficiencia cardíaca preexistente, producir debilidad y fatiga secundaria a bajo gasto o síncope por bloqueo AV avanzado. Pueden favorecer la broncoconstricción en pacientes sensibles e inducir disfunción sexual, depresión, pesadillas. La hipoglucemia del diabético insulino dependiente y el enmascaramiento de síntomas de alarma una vez producida la hipoglucemia son también efectos secundarios no deseados. Metabólicamente, los BB tienen efectos dispares sobre el perfil lipídico. Mientras que los no selectivos aumentan los triglicéridos y reducen el colesterol HDL, los agentes con acción vasodilatadora, especialmente si tienen actividad ASI, pueden tener efectos ligeramente favorables.

Interacciones

Son escasas y fundamentalmente en el metabolismo hepático (tabla 12). Cimetidina y verapamilo aumentan los valores de BB por disminución de la metabolización hepática. El primero a través de disminución del flujo hepático y el segundo por interferencia en los

sistemas enzimáticos específicos. Los propios BB disminuyen el flujo hepático y pueden hacer aumentar las concentraciones de otros fármacos como lidocaína.

CALCIOANTAGONISTAS

Clasificación

Los ACA se subdividen en tres grupos (tabla 15):

1. Grupo fenilalquilaminas: prototipo verapamilo.
2. Grupo benzotiazepinas: prototipo diltiazem.
3. Grupo dihidropiridinas: prototipo nifedipino.

Mecanismo de acción

Los ACA son un grupo heterogéneo de fármacos que tienen en común la inhibición de las corrientes de calcio a través de la membrana por el bloqueo no competitivo de canales de calcio tipo L voltaje-dependientes. Bloquean la entrada de calcio a la célula y enlentecen la recuperación del canal de calcio a la situación de reposo. Los similares al verapamilo tienen un efecto importante sobre la recuperación del canal y por ello tienen potentes propiedades depresoras del automatismo, la conducción o la contractilidad. Los similares al nifedipino no alteran este mecanismo, por lo que sólo gozan del efecto vasodilatador periférico asociado al primer mecanismo (tabla 16). Existe otro grupo que bloquea los canales T (mibefradil) pero debido a ciertas interacciones no están disponibles para su utilización clínica.

Los efectos sistémicos se manifiestan en forma de vasodilatación potente a nivel vascular periférico y coronario al modificar las resistencias periféricas, sobre todo con los DHP. La vasodilatación producida estimula de forma refleja ejes neurohormonales como el sistema nervioso simpático o el RAA, si bien este efecto no es observado con formas de liberación sostenida o retardada o con los ACA de tercera generación como lacidipino, amlodipino, felodipino y lercanidipino.

Los ACA (sobre todo los DHP) ejercen un efecto natriurético por un mecanismo no aclarado que potencia su efecto antihipertensivo a largo plazo. Están por ello indicados en pacientes poco disciplinados que no siguen una dieta hiposódica⁵⁶.

Indicaciones

Monoterapia

Los ACA se han convertido en uno de los agentes más utilizados para el tratamiento de la HTA. Su potencia depende del grado de hipertensión preexistente siendo más potente cuanto mayores son las cifras de presión a tratar. Varios ensayos clínicos han puesto de manifiesto que un 55-65% de los pacientes con HTA

ligera son adecuadamente controlados con ACa. Aunque son eficaces en cualquier forma de HTA, sus indicaciones principales aparecen resumidas en la tabla 14.

Asociaciones

La asociación más lógica de una DHP será con un BB pues tienen mecanismos de acción aditivos y sus efectos secundarios se contrarrestan entre sí, mientras que en caso de un ACa no DHP recurriremos a un IECA y probablemente a un ARA II por los riesgos de la asociación con el BB. La asociación ACa DHP con IECA (y quizá con un ARA II) es también factible y eficaz. La asociación de cualquier ACa con diuréticos es controvertida según el resultado de algunos estudios que, contrariamente a otros trabajos, no han encontrado efecto aditivo con esta asociación.

Efectos secundarios

Son frecuentes, aunque en escasas ocasiones obligan a la suspensión del fármaco. La mayoría son derivados de su potente efecto vasodilatador periférico y son minimizados mediante la utilización de formas de liberación sostenida o con vida media larga. En la tabla 17 se exponen los efectos secundarios más comunes.

Interacciones

Los efectos esperados tras la administración de ACa pueden verse alterados por la disminución de las concentraciones plasmáticas inducidas por agentes que aceleran su metabolismo hepático (inductores enzimáticos) o por agentes que lo retardan dando como resultado un descenso de los valores esperados. Los principales se exponen en la tabla 12.

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Farmacológicamente podemos actuar bloqueando diferentes pasos intermedios del eje RAA:

1. Bloqueantes de la renina: ejercen un bloqueo competitivo de la acción de la renina sobre su sustrato, el angiotensinógeno. Poseen efecto anhipertensivo demostrado en estudios en humanos aunque su indicación en el campo de la HTA no está aún bien establecida y no han sido aún comercializados.

2. Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina: son los más utilizados en la clínica diaria y los que desarrollaremos en mayor extensión.

3. Antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II: son los más recientemente incorporados a la terapéutica antihipertensiva. Algunas de sus indicaciones no están aún bien definidas.

TABLA 17. Efectos secundarios de los antagonistas del calcio

	Verapamilo	Nifedipino	Diltiazem
Hipotensión	+	+	+
Rubor facial	+/-	++	+/-
Cefalea	+	++	+
Edema	+	++	+
Palpitaciones	+/-	++	+/-
Bloqueos de conducción	++	-	+
Insuficiencia cardíaca	+	+/-	+/-
Bradicardia	++	-	+
Estreñimiento	++	-	+/-

Efectos observados con formas de liberación rápida.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

Clasificación

Los IECA pueden clasificarse en función del ligando presente que le confiere propiedades farmacocinéticas diferentes. Los que tienen grupo sulfhidrilo (prototipo captopril) poseen una vida media corta, ya que se oxidan con facilidad y presentan reacciones adversas que les son propias y no ocurren en los otros dos grupos. En un intento de evitar estos inconvenientes se sintetizaron IECA en los que el grupo sulfhidrilo fue sustituido por un grupo carboxilo (prototipo enalapril) o por un grupo fosfonilo (prototipo fosinopril) (tabla 18).

Mecanismo de acción

Bloquean de forma competitiva la enzima que convierte angiotensina I en angiotensina II, por lo que su acción es mayor en presencia de un sistema RAA estimulado. Tras su administración aguda se produce una disminución importante de los valores de angiotensina II y aldosterona, con estímulo secundario de la síntesis de renina. Tras varias semanas de tratamiento se comienzan a sintetizar cantidades crecientes de estos péptidos por vías metabólicas diferentes (catepsina, tonina, cimasa cardíaca, etc.). Aunque los valores de angiotensina II y aldosterona se recuperan parcialmente, los efectos vasodilatadores se mantienen, en parte debido a otros mecanismos de acción implicados. Éstos incluyen el aumento de los valores de bradicininas vasodilatadoras por bloqueo en su degradación (bloqueo de la cininasa II). Su acumulación produce el efecto colateral no deseado más frecuente, la tos irritativa. Secundariamente, el estímulo de receptores β_2 por las bradicininas estimula la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. El producto final de esta cadena de estímulos encadenados es la liberación de NO, con efectos vasodilatador y antiprolifera-

TABLA 18. Clasificación de los IECA

Con grupo sulfhidrilo
Captopril
Zofenopril
Con grupo carboxilo
Quinapril
Ramipril
Benazepril
Enalapril
Perindopril
Espirapril
Lisinopril
Cilazapril
Con grupo fosfonilo
Fosinopril

ferativo potentes. Otros mecanismos antihipertensivos implicados son la reducción en los valores plasmáticos de vasopresina, si bien éste es un mecanismo tardío y que no parece justificar los efectos agudos del fármaco y la inhibición de las acciones centrales de angiotensina II y del tono simpático tanto a nivel central como periféricamente⁵⁷.

Indicaciones

Monoterapia

Son una excelente opción antihipertensiva de primera línea, que puede ser utilizada en cualquier paciente hipertenso. Cuando iniciamos un tratamiento con IECA en el conjunto de la población globalmente considerada podemos esperar un porcentaje de respuestas favorables próxima al 50-60%, una potencia parecida a la de los demás grupos farmacológicos. Por ello, la elección del tratamiento nuevamente habrá de ser individualizada según factores demográficos que hacen aumentar las posibilidades de un efecto más favorable en términos de potencia antihipertensiva y a la presencia de patología concomitante^{58,59} (tabla 14).

Asociaciones

En caso de precisar asociar un segundo fármaco recurriremos, en ausencia de contraindicaciones, a un diurético a dosis bajas (tabla 10). Ya sabemos que esta asociación goza de un efecto sinérgico muy potente. Con ella hasta un 80% de pacientes verán sus cifras de presión arterial controladas. En ausencia del efecto esperado, alergia conocida al fármaco o en presencia de enfermedades concomitantes que así lo requieran, podemos recurrir a la asociación con un ACa tanto del tipo DHP como no DHP, asociación que también goza de un efecto sinérgico importante. La asociación con BB está poco estudiada en HTA aun-

que en el campo de la cardiopatía isquémica ha dado excelentes resultados en la prevención de eventos y progresión de la insuficiencia cardíaca. La asociación con AlfaB está aún menos estudiada, aunque a priori parece que pueda ser eficaz por tener mecanismos de acción complementarios.

Efectos secundarios

Podemos diferenciar dos tipos: los inherentes a su mecanismo de acción, que aparecen en todos los IECA y que son hipotensión (hasta en un 20%), tos (entre un 10 y un 20% de los casos) e hiperpotasemia (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, diabéticos, asociación con AINE o en presencia de tratamiento concomitante con ahorradores de potasio). En segundo lugar, los inherentes a la estructura química del IECA y que, por tanto, pueden ser evitados sustituyendo un IECA por otro. Los IECA con grupo sulfhidrilo se acompañan con más frecuencia de erupciones cutáneas y angioedema, disgeusia, neutropenia y molestias digestivas.

Interacciones farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas aparecen en la tabla 12. La menor biodisponibilidad de captopril es cuando se administra con alimentos o con antiácidos que tengan aluminio o magnesio y de enalapril o lisinopril en presencia de BB. La administración simultánea de litio hace aumentar los valores de éste aumentando las posibilidades de intoxicación. Es bien conocida la hiperpotasemia cuando se administran asociados a ahorradores de potasio o a AINE, sobre todo en presencia de insuficiencia renal. Los AINE pueden restar parte del efecto antihipertensivo de los IECA cuando son administrados simultáneamente.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT₁

Es el último grupo farmacológico que se ha incorporado al arsenal de fármacos antihipertensivos⁶⁰. Consiguen un control adecuado en un porcentaje de pacientes similar a los IECA y pudieran ser más efectivos en un subgrupo de pacientes con un perfil clínico similar al de éstos⁶¹, aunque faltan estudios comparativos (tabla 13).

Mecanismo de acción

Ejercen un bloqueo competitivo uniéndose al receptor AT₁ y evitando las acciones derivadas del estímulo de éste⁶². No interfiere en el metabolismo de las bradisininas, por lo que están exentos de los efectos positivos o adversos que son propios de los IECA, al au-

mentar las concentraciones de estos efectos metabólicos intermedios. El receptor AT1 está implicado en la vasoconstricción, aumento del volumen intravascular (a través de la liberación de aldosterona, renina y vasopresina y la ingesta líquida), en la remodelación cardíaca y vascular, y en la liberación de catecolaminas. Los ARA II dejan sin bloquear el receptor AT₂, cuyos efectos no bien conocidos y parecen relacionados con actividad antiproliferativa y vasodilatadora.

El primero de este grupo fue el losartán, al que han seguido valsartán, irbesartán y candesartán y, recientemente, telmisartán.

Indicaciones

Monoterapia

La experiencia acumulada con ARA II es menor que con los demás. Por este motivo no son fármacos que hayan sido aún aconsejados para utilización en primer escalón. Sus características son a priori las de un excelente agente antihipertensivo con propiedades beneficiosas, en muchos aspectos superponibles a las de los IECA y aparentemente con menos efectos adversos. Sin embargo, hoy día no se les ha asignado un lugar concreto en el algoritmo de utilización de la medicación antihipertensiva. Ante intolerancia a los IECA en general recurrimos a un ARA II. Muchos autores están ya utilizando indistintamente IECA o ARA II aunque persisten interrogantes respecto a su utilización en diversas situaciones clínicas concretas (tabla 14).

Asociaciones

Las asociaciones previstas para los ARA II ante falta de control tensional en monoterapia son las mismas que las indicadas para los IECA. Allí donde pensamos que podríamos utilizar un IECA probablemente podamos indicar un ARA II, aunque la experiencia con los mismos no es aún suficiente para poder asegurarlo. La asociación con un diurético a dosis bajas es particularmente efectiva, aumentando la tasa de respuestas hasta el 70% aproximadamente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COEXISTENTE

Pacientes con enfermedad cerebrovascular

Los pacientes con antecedentes de accidentes cerebrovasculares o accidente isquémico transitorio presentan un riesgo muy alto, del 4% o más al año⁴, de sufrir nuevos episodios vasculares cerebrales, de episodios de cardiopatía isquémica y parecen estar directamente relacionados con las cifras de presión arterial. El tratamiento antihipertensivo en estos pacientes produjo una disminución del 29% en el riesgo de nuevos

accidentes cerebrovasculares y una tendencia a disminuir los episodios de isquemia miocárdica⁶⁵.

Si un paciente hipertenso presenta un ictus isquémico se debe retirar el tratamiento antihipertensivo hasta que la situación clínica se estabilice, salvo que la presión arterial esté excesivamente elevada. Al reiniciar el tratamiento, la presión arterial se debe bajar de una forma gradual, evitando la hipotensión ortostática. Los pacientes con ictus agudo tratados con fibrinólisis requieren un control cuidadoso de la presión arterial, especialmente durante las primeras 24 h de iniciar el tratamiento. Si la PAS es superior a 180 mmHg o la PAD es mayor de 105 mmHg, se pueden utilizar fármacos intravenosos, con un minucioso control para evitar que empeore la situación neurológica⁶⁶.

Pacientes con enfermedad coronaria

Los pacientes con cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio (IAM) o angina inestable presentan un riesgo elevado de padecer eventos coronarios, siendo el riesgo de muerte por enfermedad coronaria del 5% o más al año⁴, lo que se relaciona directamente con las cifras de presión arterial⁶⁷. El beneficio y seguridad de la terapia antihipertensiva en estos pacientes se ha demostrado con claridad^{68,69}. La presión arterial debe disminuirse hasta valores inferiores a 140/90 mmHg y si la angina persiste se debe descender aún más. Se debe evitar un descenso demasiado rápido de la presión arterial, principalmente si ocasiona taquicardia refleja y activación del sistema nervioso simpático.

Los BB o los ACa pueden ser específicamente útiles en los pacientes con HTA y angina, evitándose los ACa de vida media corta⁷⁰⁻⁷². Post-IAM, deben administrarse BB sin ASI ya que reducen el riesgo de un nuevo IAM o de muerte súbita³. Si existe contraindicación a los BB o son ineficaces se pueden utilizar como alternativa verapamilo o diltiazem, que han demostrado una reducción de los eventos cardíacos y la mortalidad, post-IAM sin onda Q y tras IAM con función ventricular preservada⁷³⁻⁷⁵. Los IECA también son útiles tras un IAM, principalmente con disfunción ventricular, para prevenir la insuficiencia cardíaca y la mortalidad⁷⁶.

Algunos pacientes con HTA, en especial si se acompañan de HVI importante, pueden experimentar angina sin evidencia de lesiones ateroscleróticas coronarias. En estos casos el tratamiento debe dirigirse a controlar la presión arterial, revertir la HVI y evitar la taquicardia, que puede acentuar el desequilibrio oferta/demanda causante de la angina.

Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda

La HVI permite la adaptación del corazón al aumento de la poscarga secundaria a la HTA, sin embargo la

HVI es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular^{77,78}. Se ha demostrado que los fármacos antihipertensivos (excepto vasodilatadores directos como la hidralazina o minoxidil), la reducción de peso y la disminución de consumo de sal son capaces de reducir la masa ventricular izquierda. Se ha descrito que la disminución o la desaparición de los criterios electrocardiográficos de HVI se asocian a una reducción del riesgo cardiovascular. Recientemente se ha demostrado también que la regresión de HVI por ecocardiografía se acompaña de un mejor pronóstico cardiovascular⁷⁹.

Para el diagnóstico de HVI se sigue reconociendo la utilidad práctica del ECG para el diagnóstico de la HVI (JNC) y de problemas asociados como isquemia y arritmias⁸⁰. La ecocardiografía es un método más sensible y específico pero, de acuerdo con el informe JNC-VI, no debe recomendarse su utilización indiscriminada. La resonancia magnética parece aportar una mayor precisión y reproducibilidad para la detección de HVI, pero es aún mucho más inaccesible que la ecocardiografía.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) presentan un riesgo especialmente elevado de muerte cardiovascular. El paciente hipertenso puede desarrollar ICC, por la propia HTA, por las alteraciones estructurales del ventrículo (HVI, remodelado o dilatación) o por la isquemia debida a la aterosclerosis coronaria. Datos del estudio Framingham han demostrado que la HTA sigue siendo una de las causas más frecuentes de ICC⁸¹. El control de la presión arterial elevada mediante cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico puede mejorar la función ventricular, prevenir la ICC y reducir la mortalidad cardiovascular⁷³; sin embargo, se dispone de pocos datos en relación a la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos con ICC.

Los IECA han demostrado que, utilizados post-IAM, previenen la aparición de ICC y reducen la morbimortalidad⁸² y si la ICC está presente también reducen la morbimortalidad⁸³. Si los IECA están contraindicados o no se toleran la combinación de un vasodilatador como la hidralazina y un nitrato también han demostrado su eficacia⁸⁴. Recientes estudios han demostrado que los BB pueden disminuir la mortalidad cardiovascular y los ingresos hospitalarios⁸⁷, siendo el AlfaB carvedilol^{85,86} y muy recientemente el bisoprolol⁵⁵ los que han demostrado ser de utilidad en la ICC. En un ensayo losartán, un bloqueante de los receptores de AT₁ de angiotensina II, mostró una mayor reducción de la mortalidad que captopril⁸⁸. Los ACa amlodipino y felodipino han demostrado ser seguros para el tratamiento de pacientes con ICC^{89,90}. Por el contrario, otros ACa no son recomendables para estos pacientes.

Pacientes con enfermedad arterial periférica

La HTA es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis en distintos niveles: carótida o arterias periféricas, aunque no hay datos disponibles para determinar si la terapia antihipertensiva alterará el curso de dicha patología. Hay ensayos que han demostrado una reducción en el número de muertes por disección aórtica⁹¹.

HIPERTENSO CON AFECTACIÓN RENAL

La nefropatía diabética, la nefropatía hipertensiva y la glomerulonefritis primaria son la causas más frecuentes de insuficiencia renal. La hipertensión establecida ya sea secundaria a enfermedad renal, o sea su causa, es un factor determinante en la progresión de la insuficiencia renal^{92,93}.

La detección de la afectación renal en un paciente hipertenso debe realizarse precozmente. La elevación de ligeros valores de creatinina es la expresión de la alteración de la filtración glomerular. Se puede diagnosticar precozmente con la detección en el análisis de orina de proteinuria o hematuria. La presión arterial debe disminuirse hasta valores inferiores a 130/80 mmHg (125/75) en pacientes con proteinuria superiores a 1 g en orina de 24 h, con tratamiento dietético y farmacológico. La cifra objetivo en los que tienen una proteinuria algo menor será de 130/85 mmHg.

Todos los fármacos son, en principio, efectivos, pues la acción más importante para enlentecer el deterioro de la función renal es el descenso y control de la presión arterial hasta la cifras adecuadas. Con frecuencia es necesaria la utilización de varios fármacos asociados. Los IECA han demostrado ser los más eficaces tanto en la nefropatía diabética como en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria elevada en orina de 24 h. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal deben recibir tratamiento con IECA (salvo contraindicación) para el control de la presión arterial y para frenar la progresión de la insuficiencia renal. Si es necesario pueden asociarse diuréticos. En los casos de elevación de la creatinina a valores superiores a 3 mg/dl deben utilizarse con cuidado. Así mismo, con elevaciones superiores a 2,5 mg/dl no se deben utilizar tiazidas, debiendo sustituirse por diuréticos de asa y con frecuencia a grandes dosis. En ocasiones la asociación a una tiazida puede aumentar la respuesta diurética^{94,95}.

Hipertensión vasculorrenal

Se debe establecer la sospecha de afectación vasculorrenal en las siguientes circunstancias: *a)* inicio de HTA antes de los 30 años de edad sin historia familiar de HTA; *b)* inicio brusco de HTA después de los 55 años; *c)* HTA resistente o acelerada; *d)* insuficiencia

renal de origen no determinado, con sedimento normal; *e*) enfermedad vascular-aterosclerosis difusa; *f*) edema agudo de pulmón de repetición; *g*) insuficiencia renal desencadenada por administración de IECA o ARAII, y *h*) hallazgo de soplo abdominal (continuo).

Las pruebas diagnósticas a realizar son: 1) uso habitual: *a*) renograma isotópico (basal y después de administrar 50 mg de captopril), y *b*) eco-Doppler de arterias renales; 2) pruebas de imagen menos desarrolladas: resonancia magnética o angiografía por TAC espiral de alta velocidad (requiere contraste).

La angiografía aortorrenal se realizará en pacientes que tienen positivas las pruebas anteriores o en el caso de HTA severa con alta sospecha clínica de HTA vasculorrenal, si no existe contraindicación del uso de contraste. Si la creatinina es superior a 2 mg/dl, se puede realizar una angiografía digital con CO₂. Esta técnica puede ser diagnóstica y terapéutica si se realiza una angioplastia con colocación de *stent*, siendo en la actualidad el tratamiento de elección. Si existen reestenosis repetidas o no es realizable la angioplastia está indicada la cirugía. El grado de éxito o fracaso se relaciona con la etiología de la lesión. Si la estenosis es por displasia fibromuscular tiene éxito en un 90% de los casos, bajando al 70-75% si es ateromatosa, con una tasa de reestenosis del 30% principalmente en el primer año⁹⁶⁻⁹⁸.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES

La prevalencia de HTA es mayor en los pacientes diabéticos⁹⁹. La diabetes tipo II y la HTA están asociadas en un estado de resistencia a la insulina (síndrome X), caracterizado por la asociación de hiperinsulinemia, dislipemia y obesidad, aunque no está establecida la relación de causalidad entre la resistencia a la insulina e hipertensión¹⁰⁰. La asociación de diabetes y HTA aumenta importantemente el riesgo cardiovascular, siendo las complicaciones macrovasculares la causa más frecuente de fallecimiento de los diabéticos¹⁰¹.

La detección de microalbuminuria en los pacientes diabéticos es un marcador pronóstico de riesgo cardiovascular y renal. El control de la presión arterial con fármacos reduce la progresión de la insuficiencia renal^{102,103}. Se ha demostrado que la utilización de IECA en hipertensos diabéticos con albuminuria reduce la progresión de la insuficiencia renal y en los normotensos previene la aparición de la nefropatía diabética¹⁰⁴ y también reduce la progresión de la retinopatía diabética¹⁰⁵.

Las medidas no farmacológicas son muy eficaces en el síndrome X y en la asociación diabetes-HTA¹⁰⁶. En la elección del fármaco se considerará su influencia sobre los lípidos, sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado recientemente en el estudio CAPPP⁴⁰ que la administración de captopril a pacientes hipertensos previene el

riesgo de aparición de diabetes, si se les comparaba a los pacientes tratados con BB o diuréticos. El estudio UKPDS^{32,108} ha demostrado resultados similares. Los antagonistas del calcio tienen un efecto neutro sobre los lípidos y la sensibilidad a la insulina, por lo que pueden ser utilizados en esta población¹⁰⁷. Los diuréticos y BB aunque tienen en principio un perfil metabólico inadecuado. La utilización de estos fármacos en pacientes diabéticos e hipertensos han demostrado su beneficio

Los resultados del estudio HOT y del UKPDS han demostrado el beneficio de la mayor reducción de la HTA en pacientes diabéticos, logrando una reducción significativa del riesgo cardiovascular^{31,108}, por lo que se confirman los datos clínicos de que en los diabéticos normo o hipertensos la reducción de la presión arterial debe alcanzar unos niveles más bajos (130/85 mmHg) que en la población general¹⁰⁹.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN OTRAS SITUACIONES

Dislipemia

La asociación de dislipemia y HTA aumenta importantemente el riesgo cardiovascular. La elección del fármaco antihipertensivo debería no alterar el metabolismo lipídico. Fármacos como los diuréticos de asa tiene un efecto negativo sobre los lípidos; sin embargo, no ocurre así con dosis bajas de tiazidas, que han demostrado que reducen el riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares tanto en pacientes hipertensos con lípidos normales como con lípidos elevados. Los BB, aunque pueden aumentar los triglicéridos y reducir las HDL, han demostrado su beneficio en pacientes con infarto de miocardio previo. Los AlfaB reducen el colesterol total y aumentan los HDL; los IECA, ARAII, ACa y agonistas centrales tienen un efecto neutro. La eficacia de las estatinas las hace recomendables en los pacientes con FRCV asociados y alto riesgo cardiovascular, habiendo demostrado su utilidad tanto en prevención primaria como secundaria^{110,111}.

Otros

1. En la enfermedad respiratoria crónica no deben utilizarse BB o AlfaB; los IECA son seguros en la mayoría de los pacientes, aunque en casos de tos pueden utilizarse como alternativa los antagonistas de los receptores de angiotensina.

2. En presencia de gota deben evitarse los diuréticos que la aumentan en mayor o menor medida.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA INFANCIA

La definición de la HTA en la infancia es diferente a la del adulto, considerándose hipertenso si las cifras de

la presión arterial son iguales o superiores al percentil 95 de la distribución por edad y sexo, valorándose la influencia del peso y la talla. Se debe descartar la existencia de HTA secundaria, siendo más probable, cuanto menor sea la edad de inicio de la HTA, cuanto más severa sea la HTA y si tiene mala respuesta al tratamiento.

El tratamiento debe iniciarse siempre con medidas no farmacológicas, especialmente disminuyendo el peso y aumentando el nivel de ejercicio, limitando solamente la práctica de deportes en los casos con HTA severa o sintomática. El inicio del tratamiento farmacológico debe realizarse después de un período prolongado de medidas no farmacológicas, ante la ausencia de respuesta o en situación de HTA severa, de afectación de los órganos diana, o en presencia de síntomas.

Las recomendaciones generales de estrategia terapéutica serán similares a las del adulto, iniciándolo con dosis menores y con ajuste de dosificación muy progresivo¹¹².

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO

La prevalencia de la HTA es muy elevada en el anciano, principalmente la HTAS que es mejor predictor que la HTAD, de eventos cardiovasculares, de afectación renal terminal y de mortalidad global¹¹³. La alteración de la distensibilidad arterial en las grandes arterias, presente en el anciano y expresada como un aumento de la presión de pulso, puede ser un excelente marcador de riesgo cardiovascular¹¹⁴. Al realizar el diagnóstico de la HTA en el anciano se deben descartar situaciones de falsa hipertensión como la seudohipertensión, debida al aumento de la rigidez arterial con la edad, o a elevaciones transitorias de la presión arterial por labilidad tensional o HTA de «bata blanca».

La hipertensión esencial es la más frecuente en el anciano, pero si la HTA se presenta tardíamente en la sexta o séptima década, de forma brusca y/o refractaria al tratamiento farmacológico, deben descartarse formas de HTA secundaria, como la vasculorrenal, insuficiencia renal, hipotiroidismo primario, etc., que pueden ser corregibles¹¹⁵.

El tratamiento de la HTA del anciano, al ser la población de más riesgo, ha demostrado su efecto beneficioso, con una reducción mayor del riesgo absoluto, disminuyendo los episodios de accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad total¹¹⁹. La estrategia terapéutica será similar a la del adulto, aunque debe plantearse con las siguientes matizaciones: la dosis inicial debe ser inferior (la mitad) a la del adulto, eligiendo la dosis eficaz más baja posible por el deterioro secundario a la edad de la función hepática y renal. Los incrementos de dosis deben realizarse gradualmente hasta lograr el control de la presión arterial y se debe considerar la mayor tendencia a la hipotensión ortostática del anciano por la

alteración de la sensibilidad de los barorreceptores. Es frecuente que el anciano presente pluripatología asociada, por lo que se debe valorar que el fármaco elegido no sea perjudicial para otras enfermedades, ni interaccione negativamente con otros fármacos¹¹³.

El tratamiento inicial de la HTA sistólica ligera será con medidas no farmacológicas en ausencia de otros FRCV. Si la HTAS es superior a 160 mmHg y no responde a las medidas no farmacológicas se comenzará con tratamiento farmacológico. La presión arterial objetivo será la misma que en los adultos, inferior a 140/90 mmHg, habiéndose demostrado en los estudios, SHEP, SYST-EUR y HOT^{31,116,117}, que el efecto beneficioso se mantiene con mayores descensos de la presión arterial. En los casos en que la HTAS sea severa y/o exista patología coronaria o vasculocerebral, el descenso debería ser más paulatino, buscando como primer objetivo una PAS inferior a 160 mmHg.

Todos los grupos farmacológicos pueden ser eficaces en el tratamiento de la HTA, siendo recomendados preferencialmente los diuréticos y los ACa al haber demostrado tanto en el SHEP¹¹⁷ como en el SYST-EUR¹¹⁶ la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Los estudios que ha demostrado beneficios como el STOP³⁶ y el SYST-EUR¹¹⁶ incluyen a pacientes con edades superiores a 80 años, pero la población es escasa para que los datos sean concluyentes en la demostración del beneficio de este subgrupo de pacientes. Estudios como el Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) intentan demostrar el beneficio en los pacientes de más de 80 años, que son el grupo con mayor riesgo¹²⁰.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MUJER

Embarazo

La HTA del embarazo se define con criterios similares a la población general o bien por una elevación de la misma con respecto a la basal o a la del primer trimestre en 25 mmHg o más de la PAS y/o de 15 mmHg de la PAD^{121,122}.

La HTA en el embarazo se puede clasificar según las distintas situaciones: *a*) HTA crónica, preexistente al embarazo, esencial o secundaria; *b*) gestacional o desarrollada con el embarazo (preclampsia), y *c*) hipertensión crónica a la que se añade la preclampsia.

En la mujer previamente hipertensa, si no toma medicación previa, debe realizarse una estricta reducción de la ingesta de sal y control de la presión arterial dos veces por semana y analítica mensual. Si precisa tratamiento farmacológico o bien ya estaba en tratamiento, los fármacos recomendados son alfametildopa, labetalol e hidralazina, que son los fármacos clásicos y con amplia experiencia. Los diuréticos, si se tomaban previamente, pueden ser mantenidos pero no usarlos en situación de preclampsia, y no deben

producir diuresis importantes. Los BB son eficaces pero debe utilizarse en la parte final de la gestación pues pueden producir retraso en el crecimiento fetal. El nifedipino es eficaz y seguro, pudiendo ser utilizado como dosis única con la formulación GITS de liberación retardada; sin embargo, potencia los efectos secundarios del sulfato de magnesio, por lo que no se debe utilizar en situación de preeclampsia. Los IECA y ARAII están contraindicados por producir malformaciones, insuficiencia renal y accidentes cerebrovasculares¹²³.

La situación de preeclampsia es un trastorno multisistémico, donde la elevación de la presión arterial es una parte del problema que requiere un tratamiento multidisciplinario. En la mujer previamente normotensa que desarrolla HTA ligera con el embarazo, si tiene proteinuria negativa y ausencia de signos de preeclampsia, no requiere tratamiento farmacológico, aunque sí un control estricto de presión arterial tres días a la semana y proteinurias semanales. En presencia de proteinuria y sin otros datos de preeclampsia se puede iniciar tratamiento farmacológico (si se tiene amplia experiencia y posibilidad de un control estricto se podría continuar con vigilancia médica). En caso de HTA severa y/o preeclampsia grave se debe tratar farmacológicamente con labetalol (50 mg cada 6 h) o hidralazina (10 mg cada 6 h), o bien metildopa 250 mg cada 12 h inicialmente aumentando dosis hasta el control de la presión arterial. Se deben evitar hipotensiones bruscas. Se puede utilizar nifedipino pero con la salvedad de que potencia los efectos secundarios del sulfato de magnesio. Aunque se han recomendado para la prevención de la preeclampsia, no está demostrada la eficacia de la utilización de ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio¹²⁴⁻¹²⁶.

Utilización de anticonceptivos

Están descritas elevaciones de la presión arterial en mujeres que utilizan anticonceptivos, preferentemente si la edad es superior a 35 años y son obesas. Si además fuman y/o tienen otros FRCV, se debería suspender la administración de anticonceptivos por vía oral. En general la suspensión va seguida de una normalización de las cifras de la presión arterial en pocos meses. Si el riesgo de embarazo es mayor que el riesgo derivado de la HTA y no existen métodos alternativos anticonceptivos, se pueden mantener e iniciar tratamiento farmacológico de la HTA¹²⁷.

Terapia hormonal sustitutiva

Aunque se ha descrito que en algunas mujeres la terapia hormonal puede producir una elevación de la presión arterial, en general no se produce un aumento, y los beneficios obtenidos sobre el riesgo cardiovascular global permiten su utilización incluso en pacientes

con HTA previa. Sí es aconsejable un control estricto de la presión arterial en pacientes en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva¹²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Wilson WF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995; 79: 951-957.
2. Stamler I, Stamler R, Neaton ID. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
3. Joint National Committee. The Sixth. Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2.413-2.445.
4. Guidelines Subcommittee WHO. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Hypertension* 1999; 17: 151-183.
5. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialised Countries since 1950. *World Health Stat Q* 1998; 41: 155-168.
6. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-69.
7. Marqués-Vidal P, Tuomilinen J. Hypertension awareness, treatment and control in the community; is the «rule of halves» still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213-220.
8. Banegas JR, Villar F, Pérez de Andrés C, Jiménez R, Gil López E, Muñoz J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35-54 años. *Rev San Hig Publ* 1993; 67: 419-446.
9. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than dose screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-975.
10. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al, for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1.464-1.470.
11. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pasquale JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-718.
12. Sierra A, Coca A. Evaluación clínica y diagnóstico diferencial del paciente hipertenso. En: Coca A, Sierra A, editores. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, 1998; 59-80.
13. Asín Cardiel E, Lombera F, Barrios V. Ecocardiografía en la hipertensión arterial. En: Palma JC, Alegría E, Lombera F, editores. Hipertensión y cardiopatía hipertensiva. Madrid, 1996; 58-66.
14. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey LP, Sacks FK et al, for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.117-1.124.
15. Singer DRJ, Markandu ND, Cappuccio FP, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor GA. Reduction of salt intake during converting enzyme inhibitor treatment compared with addition of a thiazide. *Hypertension* 1995; 25: 1.042-1.044.
16. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction interven-

- tion on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-667.
17. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis J et al, for TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the Elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839-846.
 18. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.117-1.124.
 19. Puddey IB, Beilin NJ, Rakic V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159-170.
 20. Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Supl): 42-45.
 21. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (2 Supl S): 643S- 651S.
 22. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancatti FL, Appel LJ, Follman D et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1.624-1.632.
 23. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124: 825-831.
 24. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Supl 8): 338-365.
 25. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
 26. Jennings GLR. Exercise and blood pressure: walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15: 567-569.
 27. Lindquist TL, Beilin LJ, Knuiman MW. Influence of lifestyle, coping and job stress on blood pressure in men and women. *Hypertension* 1997; 29: 1-7.
 28. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
 29. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1.214-1.218.
 30. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-978.
 31. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dalhof B, Elmfeldt D, Menard J et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1.755-1.762.
 32. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
 33. Kaplan NM, Gifford RW Jr. Choice of initial therapy for hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1.577-1.580.
 34. Control de la Hipertensión Arterial en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Española de Hipertensión. Madrid: IDEPSA, 1996; 1-99.
 35. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
 36. Dahlöf B, Lindholnn LH, Hansson L, Schersten B, Ekbon T, Webster PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP- Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1.281-1.285.
 37. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular Risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-392.
 38. Wikstrand J, Warnold J, Olsson G, Tuomiletho J, Elmfeldt D, Berglund G, on behalf of the Advisory Committee. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY Study. *JAMA* 1998; 259: 1.976-1.982.
 39. Zanchetti A, Mancia G. Strategies for antihypertensive treatment decisions: how to assess benefits? *J Hypertens* 1997; 15: 215-216.
 40. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A 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.
 41. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WCF, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
 42. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, De Quatro VL, Vlackkakis ND, Mroczek et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1.461-1.468.
 43. Epstein M, Bakris G. Newer approaches antihypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1.969-1.978.
 44. Mann SJ, Blumenfeld JD, Laragh JH. Issues, goals, and guidelines for choosing firstline and combination antihypertensive drug therapy. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press, 1995; 2.531-2.542.
 45. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl Med* 1992; 327: 543-547.
 46. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276: 1.328-1.331.
 47. Siscovick D, Raghunathan T, Psaty B, Keopsell T, Wicklund K, Xiphong Lin M et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.852-1.857.
 48. Hoes A, Grobbee D, Lubsen J, Man in't Veld A, Van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123: 481-187.
 49. Kokko JP. Site and mechanism of action of diuretics. *Am J Med* 1984; 77 (Supl 5A): 11-17.
 50. Van Zwieten PA. Alpha-adrenergic blocking agents in the treatment of hypertension. En: Lavagh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press, 1995; 2.917-2.935.
 51. Neaton JD, Grimm RH, Trimas RJ, et al, for the Treatment of Mild Hypertension (TOMH). Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 1.270: 713-724.
 52. Prichard NBC, Cruickshand JM. Beta-blockade in hypertension: past, present and future. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press, 1995; 2.827-2.859.
 53. Schnurr E, Widdman L, Glocke M. Efficacy and safety of carvedilol in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Supl 11): 101-107.

54. Packer M, Briston MR, Lohn JN. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.349-1.355.
55. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
56. Bühler FR. Calcium antagonists. En: Laragh JH, Brenner BH, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press, 1995; 2.801-2.814.
57. Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Angiotensin converting enzyme inhibitions in hypertension. En: Laragh JH, Bremmen BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press, 1995; 2.861-2.875.
58. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1.450-1.456.
59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Ohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of the angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.456-1.462.
60. Johnston C. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1.403-1.407.
61. Pitt B, Segal R, Martínez FA. Randomised trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
62. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Drug therapy: angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.649-1.654.
63. Weben MA, Graettinger WF, Cheung DG. Centrally acting antihypertensive agents. En: Kaplan NM, Brenner BM, Laragh JH, editores. *New therapeutic strategies in hypertension*. Nueva York: Raven Press, 1989; 33-50.
64. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15 (Supl 1): 3-8.
65. The INDIANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive interventional trials) Project Collaborators, Gueyffier F, Boissel J-P, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. *Stroke* 1997; 28: 2.557-2.562.
66. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grima RH, Berge KG, Cohen JD et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
67. Flack J, Neaton J, Grimm R, Shih J, Cutler J, Ensrud K et al, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2.437-2.445.
68. Ritz E, Rambauek M, Hasslacher C, Mann J. Pathogenesis of hypertension in renal disease. *Am J Nephrol* 1989; 9: 85-90.
69. Krolewski AS, Canessa M, Warran JH, Laffel LMB, Christlich AR, Knowler WC et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-145.
70. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1.326-1.331.
71. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349: 594-598.
72. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell T. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
73. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1.214-1.218.
74. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Nraniff BA, Brooks NH, Califf RM et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 1.328-1.428.
75. Gibson RS, Boden WE. Calcium channel antagonists: friend or foe in postinfarction patients? *Am J Hypertens* 1996; 9 (Supl): 172-176.
76. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Graziano JM, Buring JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction-evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.660-1.667.
77. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
78. Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Gall JK. The relative effects of left ventricular hypertension, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995; 273: 1.592-1.597.
79. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni G, Ciucci D, Gattobigio R, Zampi et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
80. Frohlich DE. Pathophysiology of systemic arterial hypertension. En: Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH, editores. *Hurst's. The Heart* (8.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1993; 1.391-1.401.
81. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1.789-1.796.
82. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy T et al, for 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 Trials. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
83. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1.450-1.456.
84. Cohn JN, Archivald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.547-1.542.
85. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci NS, Fowler MB, Gilbert EM et al, for the US 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: 1.349-1.355.
86. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
87. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-565.
88. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurer G, Cowley AJ, Thomas I et al, for the ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
89. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Presser L, Carson P, Belkin R et al, for the Prospective Randomized Amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.107-1.114.
90. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand J, Dunkman B, Loeb H et al, for the Vasodilator-Heart Failure Trial. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96: 856-863.

91. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1.028-1.034.
92. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156: 602-611.
93. Klag MJ, Helton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE et al. Blood pressure and stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
94. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VW. The modification of diet in renal disease study group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease; the modification of diet in renal disease study group. *Hypertension* 1997; 29: 641-650.
95. National High Blood Pressure Education Program Working Group. 1995 Update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1.938-1.947.
96. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1.041-1.052.
97. Harden PN, MacLeod MJ, Rodgers RSC. Effect of renal artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997; 349: 1.133-1.136.
98. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1.055-1.061.
99. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11: 821-827.
100. Haffner SM. Insulin and blood pressure: fat or fantasy? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 541-542.
101. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304-310.
102. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685-688.
103. Ruilope LM, Rodicio JL. Microalbuminuria in clinical practice. A current survey of world literature. *Kidney* 1995; 4: 211-216.
104. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the collaborative study group. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.456-1.462.
105. Charurvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A et al, and The Euclid Study group. Effect of Lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
106. Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1.067-1.071.
107. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler RM, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1.641-1.650.
108. UK Prospective diabetes study group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713-720.
109. Ruilope LM, García-Robles R. How far should blood pressure be reduced in diabetic hypertensive patients? *J Hypertens* 1997; 15 (Supl 2): 63-65.
110. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ for the Systolic Hypertension in the Elderly research group. Serum lipids and incidence of coronary heart disease: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly. *Circulation* 1996; 94: 2.381-2.388.
111. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313-321.
112. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658.
113. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23: 275-285.
114. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
115. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 543-547.
116. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al, for the Systolic Hypertension–Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European trial on isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 360: 757.
117. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3.255-3.264.
118. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults; principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
119. Hostis JB, Davis BR, Cutler J. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
120. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure lowering treatment. *J Hypertens* 1998; 16: 127-137.
121. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education program Working Group Report on High Blood pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1.689-1.712.
122. Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Management of Hypertension in pregnancy: executive summary. *Med J Aust* 1993; 158: 700-702.
123. Sibal BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-265.
124. Lindheimer MD. Pre-eclampsia-eclampsia 1996: preventable? Have disputes on its treatment been resolved? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 452-458.
125. Levine RJ, for the CPEP Study group. Calcium for preeclampsia (CPEP): a double blind placebo controlled trial in healthy nulliparas. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.
126. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-629.
127. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (Supl 2): 11-15.
128. Writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risks factors in postmenopausal women: the postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. PEPI trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.