



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 105

Hipertensión arterial

mayo 2016

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Sumario

- ¿Qué es la hipertensión arterial?
 - o Definición de hipertensión arterial
 - o Hipertensión de “bata blanca” y “enmascarada”
 - o Hipertensión perioperatoria
- La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular
- Epidemiología e impacto económico
 - o Epidemiología y control de la hipertensión
 - o ¿Cuánto cuesta la hipertensión?
- Etiopatogenia
- Determinación de la presión arterial
 - o Condiciones dependientes del paciente
 - o Condiciones dependientes del equipo de medida a utilizar
 - o Condiciones dependientes de la técnica de medida
- Prevención y tratamiento
 - o Objetivos generales
 - o Intervenciones sobre el estilo de vida (tratamiento no farmacológico)
 - Alimentación
 - Sobrepeso y sedentarismo
 - Abuso de bebidas alcohólicas
 - Tabaquismo
 - o Tratamiento farmacológico
 - Aspectos generales
 - Fármacos antihipertensivos
 - Criterios de selección
 - Monoterapia vs. tratamiento combinado
 - Tratamiento antihipertensivo en poblaciones especiales
 - Urgencias y emergencias antihipertensivas
- Hipertensión resistente
- El papel del farmacéutico
 - o La hipertensión y la Atención Farmacéutica
 - o La importancia de la adherencia al tratamiento en la hipertensión
- Bibliografía



Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 9,4 millones de personas mueren cada año y 1.500 millones de personas en todo el mundo padecen hipertensión. Es, sin duda, el mayor factor de riesgo de muerte en todo el mundo, responsable de patologías cardíacas, accidentes cerebrovasculares y otras muchas enfermedades. Por ello, desde hace años se viene celebrando, a instancias de la OMS, el **día 14 de mayo** como el **Día Mundial de la Hipertensión Arterial**, con el fin de concienciar sobre ella a la población, así como a los profesionales y autoridades sanitarias.

Hace tres años (2013), el **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** publicó una extensa revisión monográfica sobre la hipertensión arterial que, dada su extraordinaria importancia patológica y elevada prevalencia, hoy procede a actualizar con nuevos datos, especialmente de tipo de epidemiológico, que refuerzan la idea de que la hipertensión incontrolada es un factor fundamental y determinante del empeoramiento de la salud y de la calidad de vida humanas. Por ello, la lucha contra la hipertensión tiene que convertirse en un elemento central de cualquier política sanitaria realista, con independencia del estatus social, económico, educativo, étnico, etario, etc. de la población. En esa lucha global contra la hipertensión, el farmacéutico tiene un papel relevante dentro del equipo multidisciplinar de salud.

¿Qué es la hipertensión arterial?

Definición de hipertensión arterial

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión arterial		
Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión		
Grado 1 (ligera)	140-159	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (grave)	> 180	> 110
Sistólica aislada	≥ 140	< 90

Siendo la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) del paciente caen dentro de categorías diferentes, se debería aplicar la categoría más alta.

Los grados 1, 2 y 3 responden a HTA ligera, moderada y grave. La HTA sistólica aislada se clasificará también en 1, 2 o 3.

La hipertensión arterial puede ser definida como una elevación persistente de la presión arterial **sistólica** (PAS o “máxima”) o **diastólica** (PAD o “mínima”) por encima de unos límites determinado de acuerdo a criterios estadísticos poblacionales. Asimismo, la **presión del pulso** (PP) se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica (PP= PAS-PAD) y supone un indicador de la **distensibilidad arterial**.

En general, se considera que hay hipertensión arterial en una persona adulta las cifras de PAS/PAD son $\geq 140/90$ mmHg. En pacientes diabéticos o de alto riesgo cardiovascular (historial de ictus o infarto de miocardio), los valores deberían ser $< 130/80$ mmHg, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria importante (> 1 g/24 h), las cifras idóneas deberían ser $< 125/75$ mmHg (Tabla 1). Los ancianos pueden presentar una elevación

selectiva de la presión sistólica PAS; sin embargo, en general, el aumento de la presión del pulso (que refleja el aumento de la PAS) es mejor factor predictivo de riesgo cardiovascular (*Tamargo, 2012*).

La presión del pulso (PP) tiende a aumentar con la edad tanto en hombres como en mujeres, de forma paralela a como lo hace la PAS, especialmente a partir de los 60 años. En este sentido, el componente sistólico de la presión arterial aumenta lentamente entre los 50 y 59 años y muy rápidamente después, mientras que el componente diastólico aumenta hasta los 50 años y posteriormente tiende a disminuir. Aunque no hay definido un estándar universal para la presión del pulso, valores superiores a 65 mm Hg son asociados con una mayor morbimortalidad cardiovascular.

Hipertensión “de bata blanca” y “enmascarada”

La obtención de cifras tensionales normales en casa y elevadas en la consulta, siempre que sean obtenidas en las mismas condiciones, es lo que se denomina “hipertensión de bata blanca”; es decir, el efecto que provoca la presencia del profesional sanitario sobre el paciente y la respuesta experimentada por éste en términos de incremento de su presión arterial. Se estima que la hipertensión arterial de bata blanca aparece en el 15-20% de los pacientes y, curiosamente, solo pueden ser correctamente tratados gracias a los datos que recogen a través de las mediciones de presión arterial que realizan ellos mismos en sus domicilios (*Divison, 2015*).

Sin embargo, en ocasiones, el efecto “bata blanca” se lo produce a sí mismo el propio paciente cuando es él quien realiza la medida; es decir, el simple hecho de que el paciente se vaya a medir a sí mismo la presión arterial hace que ésta aumente. Esta “hipertensión autoinducida”, típica de personas muy sugestionables, puede ser paliada realizando varias medidas consecutivas, espaciándolas al menos 2-3 minutos.

Casi siempre, cuando se produce una elevación tensional autoinducida, el efecto se debe a una descarga adrenérgica de mayor o menor intensidad, que incrementa el ritmo cardíaco y provoca vasoconstricción periférica. Ambos mecanismos son, como veremos posteriormente, típicamente hipertensores.

La situación inversa a la hipertensión “de bata blanca” es la hipertensión “enmascarada”, que corresponde a la obtención de cifras tensionales altas en casa y normales en la consulta. Su incidencia es similar a la hipertensión de bata blanca (10-20% de los pacientes).

En cualquier caso, debe tenerse muy en cuenta que la presión arterial presenta importantes cambios a lo largo del día (*ritmo circadiano*), disminuyendo habitualmente entre las 6 de la tarde y las 2 de la madrugada. A este fenómeno se le conoce como *reserva hemodinámica*, que indica la capacidad de adaptación del sistema cardiovascular a las condiciones específicas del descanso nocturno: a menos actividad metabólica y muscular, menor exigencia de demanda de riego sanguíneo. Así pues, la reserva

hemodinámica es un indicador favorable, en el sentido de que los pacientes con poca o nula reserva hemodinámica – que son denominados *nondippers* – presentan un mayor riesgo cardiovascular que aquellos – *dippers* – con una reserva elevada.

En condiciones normales, la reducción de la presión arterial nocturna va seguida de un rápido incremento – así como de la frecuencia cardíaca y de la agregabilidad plaquetaria – entre 2 horas antes de despertar y hasta las 12 de la mañana. Dado que estas condiciones se asocian a una mayor incidencia de ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y muerte súbita, esto pone de relieve la importancia de utilizar medicamentos antihipertensivos que permitan controlar la presión arterial durante las 24 horas o administrar, al menos, uno de los fármacos antihipertensivos antes de acostarse, lo que permite, además, disminuir la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el ortostatismo.

Hipertensión perioperatoria

La hipertensión arterial tiene una elevada prevalencia en la población quirúrgica y es una de las causas más frecuentes de cancelación de una intervención. Se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones perioperatorias, especialmente relacionado con la repercusión sistémica de la hipertensión y con oscilaciones importantes de la presión arterial durante la cirugía. Por otro lado, el aumento de la edad media de la población y la cada vez más frecuente indicación quirúrgica para el tratamiento de los pacientes de edad avanzada – en los que la hipertensión arterial es especialmente frecuente – hace que los anestesiólogos se encuentren frecuentemente con este problema (*Sierra, 2008*).

La prevalencia de hipertensión arterial en la población que se somete a una intervención quirúrgica es muy alta, estimándose globalmente entre un 30% y 40%, porcentajes que llegan a doblarse en los pacientes de edad avanzada. En este sentido, en estudio realizado en Cataluña (*Sabaté, 2007*), encontró una prevalencia general del 33,6%, siendo superior al 60% en los pacientes mayores de 70 años.

La *hipertensión perioperatoria* se define como la elevación sostenida de la presión arterial media superior al 20% de la presión habitual, mientras que la hipotensión perioperatoria como un descenso de más de un 20% de la presión arterial habitual con una duración suficiente como para comprometer la perfusión de órganos.

La hipertensión arterial es una de las causas más frecuentes de aplazamiento de una cirugía; sin embargo, la presión arterial no es necesariamente la misma cuando es registrada inmediatamente antes de la inducción anestésica que en períodos previos. De hecho, la ansiedad o el ayuno, entre otros factores, pueden aumentar la presión arterial en el ante-quirófano. Por ello, se suele utilizar como valores de referencia de la presión arterial, a efectos de

preparación quirúrgica, la mínima registrada el día anterior a la intervención o la registrada en la visita preoperatoria.

Durante el período perioperatorio, una de las misiones de los anestesiólogos mantener la presión arterial lo más próxima posible a la habitual, teniendo en cuenta que los pacientes con hipertensión crónica presentan con más frecuencia inestabilidad hemodinámica, arritmias, cardiopatía isquémica, complicaciones neurológicas y fracaso renal durante el postoperatorio. En general, el riesgo de complicaciones perioperatorias parece estar especialmente relacionado con las repercusiones sistémicas de la hipertensión; un riesgo que es superior en pacientes que presentan lesión de órgano diana: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal e ictus. Además, es frecuente que la hipertensión esté acompañada de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, obesidad, diabetes, etc.; de hecho, sólo se presenta aislada en un 20% de los casos (Cuéllar, 2014).

La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular

Las pruebas clínicas y epidemiológicas disponibles son abrumadoras en el sentido de que la elevación persistente de la presión arterial por encima de los valores de referencia mencionados, aumenta de forma lineal y continua la incidencia de enfermedades cerebrovasculares, de cardiopatía isquémica (angina de pecho e infarto de miocardio), de insuficiencia cardíaca, de vasculopatías periféricas y de enfermedad renal, así como de muerte súbita. En concreto, existe una relación lineal, continua e independiente entre el aumento de las cifras tensionales y la incidencia de complicaciones cardiovasculares derivadas del propio incremento de la presión arterial:

- Infartos cerebrales lacunares
- Encefalopatía hipertensiva
- Insuficiencia cardíaca
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Hemorragia intracraneal
- Hipertensión arterial maligna
- Disección aórtica
- Nefrosclerosis

Por su parte, existen otras patologías en las que la hipertensión arterial puede incrementar su riesgo como consecuencia de la aceleración de la aterosclerosis:

- Accidente cerebrovascular agudo
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad arterial periférica

Por otro lado, es muy frecuente la coexistencia de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo, tales como obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, sedentarismo, etc., lo que produce un incremento exponencial del riesgo cardiovascular y hace obliga a un esfuerzo preventivo importante. En concreto, la población diabética tiene entre 2 y 3 veces más de probabilidades de desarrollar un evento cardiovascular o ictus (González, 2014). La

hipertensión en presencia de diabetes incrementa las complicaciones microvasculares que afectan al riñón, la retina y las arterias. Este es el motivo, por el que se recomienda que los diabéticos hipertensos tengan un nivel de presión arterial inferior a 130/85-80mmHg.

Sea como fuere, su elevada prevalencia en la población general, unida al mayor riesgo (2-8 veces) de morbitmortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos, convierte a la hipertensión arterial en el principal factor de riesgo para la morbitmortalidad cardiovascular en pacientes mayores de 50 años.

Un metanálisis de grandes estudios que incluían 420.000 pacientes seguidos durante 10 años demostró la existencia de una asociación entre cifras de PAD comprendidas entre 76 y 105 mmHg y el riesgo de **cardiopatía coronaria e ictus**, que era 10-12 veces superior en individuos con cifras de PAD de 105 mmHg que en normotensos. En otro metanálisis de estudios que incluían a más de un millón de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, se demostró que en individuos con cifras de PAS/PAD>115/75 mmHg el riesgo cardiovascular se duplica con cada incremento de 20/10 mmHg. El riesgo de muerte cardiovascular es al menos el doble en ancianos (>70 años) con hipertensión arterial sistólica aislada que en normotensos.

Un estudio realizado sobre una cohorte de 4,1 millones de adultos sin diabetes ni enfermedades cardiovasculares (*Emdin, 2015*), mostró que unos incrementos de 20 mm Hg en la presión sistólica y de 10 mm Hg en la diastólica se asociaron con un aumento del 58% y del 52% en el riesgo de **diabetes de nueva aparición** (razón de riesgo, HR=1,58; IC_{95%} 1,56 a 1,59; HR=1,52; IC_{95%} 1,51 a 1,54, respectivamente). La robustez estadística de la asociación del incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica disminuyó con la edad pero aumentó con el índice de masa corporal (IMC). Estas estimaciones se mantuvieron incluso después de excluir a las personas tratadas con antihipertensivos o con hipolipemiantes.

A partir de la misma población de estudio, un grupo encabezado por el mismo autor anterior (*Emdin, 2015b*), confirmó que la tensión arterial elevada es un factor de riesgo importante para la **enfermedad arterial periférica**, hasta el punto que un incremento de 20 mm Hg por encima de los valores normales de presión arterial sistólica supone un incremento del 63% de padecer una enfermedad arterial periférica (HR=1,63; IC_{95%} 1,59 a 1,66), siendo el evento vascular inicial más común la enfermedad renal crónica (24,4% de los eventos iniciales).

Se estima que en 2050 un 27% de la población europea y un 30% de la española tendrá más de 65 años, lo que da una idea muy precisa de la importancia que tiene la detección, el diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado de la hipertensión en este grupo etario. En este sentido, la versión española del *European Health Interview Survey (EHIS)*, encontró que el 86% de la población española mayor de 75 años declaran padecer al menos una enfermedad o condición clínica crónica (*Gómez-Huelgas, 2014*).

La hipertensión también ha sido asociada con un incremento del riesgo de **depresión**. Una revisión sistemática con metanálisis (*Li, 2015*) encontró que la prevalencia de la depresión entre pacientes hipertensos es del 26,8% (IC_{95%} 21,7 a 32,3), de forma prácticamente idéntica para varones y mujeres. Tal incidencia fue solo levemente mayor en el ámbito hospitalario (27,2%; IC_{95%} 20,6 a 34,5) que en el comunitario (26,3%; IC_{95%} 17,7 a 36,0).

El **aumento de la presión de pulso** (PP), especialmente cuando se debe a un incremento de la presión arterial sistólica (PAS) y reducción de la diastólica (PAD) se asocia a un mayor riesgo cardiovascular **aun cuando los valores de la PAS y de la PAD se encuentren en cifras normales**. En un estudio epidemiológico realizado en más de 19.000 pacientes varones de 40-69 años de edad, seguidos durante un periodo medio de 19,5 años (*Benetos, 1997*), se observó que la PP elevada fue un factor predictivo independiente y significativo de la mortalidad total, de la cardiovascular y de la coronaria; en concreto, los varones *normotensos* con PP más elevada (>55 mm Hg) presentaron un aumento del riesgo cardiovascular del 40% en comparación con los *normotensos* con PP más bajas (<45 mm Hg).

Epidemiología e impacto socioeconómico

Epidemiología y control de la hipertensión

Globalmente, según la *Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial* (SEH-LELHA, 2015), en España más de un 40% de la población entre 35 y 64 años presenta hipertensión arterial; ese porcentaje supera el 65% entre los mayores de 65 años. De hecho, la hipertensión ocupa el primer puesto entre los 25 problemas de salud más frecuentes en mayores de 65 años, tanto hombres como mujeres. En los últimos 20 años, esta patología ha ido escalando puestos en el ranking de factores implicados en mortalidad hasta situarse también en el primer puesto. (SEH-LELHA, 2016).

En un amplio estudio multicéntrico de corte transversal en el que participaron aproximadamente 2.900 médicos generales, estos incluyeron, siempre en el mismo mes, cuatro enfermos hipertensos consecutivos que acudieron a la consulta ambulatoria, entre 2002 y 2010 (*Llisterri, 2012*). En total se examinaron 12.754 pacientes en 2002 (edad media 63 años, 57% mujeres); en 2006, 10.520 (64,5 años, 52 % mujeres) y en 2010, 12.961 (66 años, 52 % mujeres). De acuerdo con los datos registrado, se obtuvo un control adecuado de la presión arterial en el 36 %, 41 % y 46 % respectivamente, que en el caso del control de la presión arterial asistólica (PAS) fue del 39%, 46% y 52% respectivamente, mientras que el de la diastólica (PAD) se alcanzó en el 73%, 67% y 71%. En diabéticos se obtuvo un control adecuado en el 9%, 15% y 20% respectivamente. Considerando los casos tratados con dos o más fármacos pasaron del 44% en 2002, al 56% en 2006 y al 64% en 2010. En definitiva, parece que en nuestro país el control de la hipertensión arterial en pacientes tratados farmacológicamente y que acuden a la consulta de sus

médicos de atención primaria, ha mejorado notoriamente entre los años 2002 y 2010, coincidiendo dicha mejoría con el mayor uso de combinaciones terapéuticas.

Otros estudios, sin embargo, concluyen que el control de la hipertensión está lejos de ser óptimo y no parece haber mejorado en los últimos años a pesar del aumento de la intensidad de la terapia; incluso los pacientes de riesgo con comorbilidad parecen estar controlados peor (*Catalá, 2012*). En este metanálisis se revisaron de forma sistemática 76 estudios de evaluación que incluían a 341.632 pacientes (79% con hipertensión). En los pacientes hipertensos, la frecuencia global combinado de la hipertensión no controlada ($\geq 140/90$ mmHg) fue 67,0% (IC_{95%} 64,1 a 69,9%), pero fue 87,6% (IC_{95%} 86,2 a 89,0%) cuando se utilizó una definición de hipertensión más estricta ($\geq 130/80-85$ mmHg) en pacientes en riesgo. Utilizando análisis de metarregresión, se observó que la prevalencia de la hipertensión no controlada no ha cambiado significativamente con el tiempo y que incluso el porcentaje de pacientes que recibieron al menos dos fármacos antihipertensivos aumentó significativamente.

Globalmente, la SEH-LEHLA considera que de los 14 millones de personas con hipertensión que existen actualmente en España, 9,5 millones no están controlados y que de ellos, 4 están sin diagnosticar (*Segura, 2015*). En este sentido, un 30-35% de los casos de hipertensión que son difíciles de localizar, ya que se dan principalmente en personas jóvenes que se sienten físicamente bien, que carecen de revisiones médicas en sus empresas o que no acuden habitualmente a su médico (*Segura, 2015*).

Por lo que respecta a la prevalencia de la **presión del pulso elevada** (>65 mmHg) en España, es del 14% entre los 35 y los 64 años.

Aunque tradicionalmente se asocia hipertensión con edad avanzada, en realidad los jóvenes también presentan tasas importantes de hipertensión; se hecho, un amplio estudio mundial, incluyendo a más de 122.000 adolescentes (10-19 años) encontró que la prevalencia de la **hipertensión arterial en adolescentes** a nivel mundial, podría estar en torno al 11,2%, correspondiendo un 13% a los muchachos y un 10% a las chicas, aunque con importantes diferencias geográficas y socioeconómicas (*Ferreira, 2014*). Así, las áreas geográficas con mayores tasas de hipertensión en adolescentes son África (25,5%; 24% en varones vs. 29,0% en chicas) y en Oceanía (24,6%; 24,7 vs. 24,6%); con valores intermedios están Europa (16,2%; 17,5 vs. 11,2%) y Asia (12,4%; 13,9 vs. 11,5%); finalmente, las áreas geográficas con menor prevalencia son Norteamérica (7,3%; 7,1 vs. 5,85%), Latinoamérica (6,2%; 7,4 vs. 4,8%) y Oriente Medio (5,3%; 6,4 vs. 5,0%). Desde el punto de vista socioeconómico, en los países con altos ingresos la tasa de hipertensión fue inferior que en aquellos de ingresos medios o bajos (8,3 vs. 9,8%; 9,0 vs 11,5% para los chicos y 7,8 vs. 9,1% para las chicas).

¿Cuánto cuesta la hipertensión?

A nivel mundial, cerca de 1.600 millones de habitantes del planeta tendrán hipertensión en 2025, lo que supone un incremento del 60% desde el año 2000. Se estima (*Jarari, 2016*) que las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión harán perder alrededor del 4% del producto interior bruto (PIB) en los países de ingresos medios y bajos, lo que viene a suponer en torno a 500.000 millones de dólares USA (\$).

Hace más 20 años, concretamente en 1994, el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo ya estimaba¹ el coste anual de los recursos utilizados en el tratamiento y en los efectos de la hipertensión entre 1.200 y 1.700 millones €. Una cohorte de 57.025 individuos mayores de 30 años, que demandaron asistencia sanitaria en 2006, fueron analizados en un estudio transversal en cinco centros de atención primaria en Cataluña (*Sicras, 2009*), con el fin de hacer una estimación del uso de los recursos sanitarios y los costes incurridos por los pacientes hipertensos, en función de la presencia o ausencia de patología cardiovascular, considerando las consultas de atención primaria, las derivaciones a atención especializada, las pruebas complementarias de soporte y la prestación farmacéutica.

El coste total en atención primaria por paciente fue de 457,90 € en aquellos sin hipertensión y de 1.171,80 € en los hipertensos; entre estos últimos, el coste medio por paciente fue de 1.048,88 € en aquellos sin patología cardiovascular asociada y de 1.757,09 € con dicha patología. Tanto la utilización de recursos asistenciales en Atención Primaria como el coste medio total fueron aumentando a medida que lo hacía la edad del paciente hipertenso. En definitiva, parece que los pacientes hipertensos presentan un elevado consumo de recursos sanitarios en comparación a los utilizados por la población general. Asimismo, se observa que el coste medio por paciente es superior en aquellos hipertensos que presentan patología cardiovascular que entre los que no la presentan; finalmente, la utilización de recursos sanitarios en los hipertensos aumenta con la edad. Sin embargo, el grado de control óptimo de la hipertensión, queda lejos de ser mayoritario en este tipo de pacientes, como ya vimos anteriormente.

En 2010 se publicó un interesante estudio (*Wille, 2010*), diseñado para modelar la carga económica que suponía el **síndrome metabólico en pacientes hipertensos** para el Sistema Nacional de Salud durante el año 2008 y la correspondiente previsión para el 2020. En él se consideraron el coste farmacológico de la hipertensión, las consultas médicas para su manejo y el tratamiento de los eventos cardiovasculares potenciales (infarto agudo de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular y muerte), así como el de la diabetes tipo 2.

¹ La estimación era en pesetas. El valor expresado en € se consigna de acuerdo al cambio de 1 € = 166,386 pesetas.

Los resultados mostraron que el 22% de los hipertensos españoles presentaban síndrome metabólico concomitante. Además, las previsiones para 2020 son de crecimientos importantes (hasta el 45% en nuestro país), previéndose que casi una cuarta parte de la población española presentaría hipertensión más síndrome metabólico en 2020. Por este motivo, el coste total, que se estimó en más de 4.500 millones de euros en 2008, ascendería hasta algo más de los 8.000 en 2020, y ello debido principalmente al coste del manejo de la diabetes tipo 2, seguido del manejo de los eventos cardiovasculares. De estos datos se deduce que el coste medio anual por paciente en España fue 2,4 veces superior con presencia de síndrome metabólico en pacientes hipertensos respecto de cuando no se halla asociado (643 vs. 263 €), en 2008. A precios constantes (sin tener en cuenta la inflación), estos valores serán de 677 vs. 263 € en 2020, según la extrapolación.

Determinación de la presión arterial

Los valores de la presión arterial no se mantienen constantes, ni siquiera en las personas formalmente consideradas formalmente como *normotensas*. Dicha variabilidad es, sin duda, un fenómeno complejo que no solo incluye las variaciones adaptativas a las condiciones fisiológicas de cada momento, sino también, fluctuaciones estacionales y variabilidad a largo plazo.

Un análisis (Rothwell, 2010) de estudios basados en la variabilidad a largo plazo de la presión arterial, observó que tal variabilidad visita a visita y la PAS máxima alcanzada fueron fuertes predictores de la aparición de ictus, y que la variabilidad residual de la PAS se asoció a un incremento de dicho riesgo. Estos hallazgos apoyarian la hipótesis de que la variabilidad residual de la PAS comporta un mayor riesgo vascular y de que la hipertensión arterial estable tiene un mejor pronóstico que la episódica.

La medida de la presión arterial es seguramente una de las exploraciones clínicas convencionales más comúnmente realizadas y, a pesar de ello, es una de las que se lleva a cabo de forma menos fiable; de hecho, cabe indicar que más de la mitad de los aparatos de medida de AMPA disponibles en España no han sido clínicamente validados (Coca, 2006).

A la medida tradicional en la consulta médica (medida clínica) hay que agregar la incorporación de otros procedimientos, cada vez más generalizados, tales como la **Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 24 horas** (MAPA) y la **Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial** (AMPA).

Todo ello determina la evidente necesidad de unificar criterios en este tipo de mediciones para que, con independencia del profesional que realiza su indicación (médico, farmacéutico, enfermero) o incluso el propio paciente que realiza una automedida, el aparataje y la metodología sean homogéneos. En definitiva, el objetivo es obtener una medida basal estandarizada de la presión arterial en reposo psicofísico.

Condiciones dependientes del paciente

- Relajación física:
 - o Evitar el ejercicio físico previo a la determinación.
 - o Reposar durante 5 minutos antes de la medida.
 - o Posición sentada, con la espalda y el brazo en la que se va a medir la tensión apoyados, piernas rectas (no cruzadas).
 - o Evitar estados de incomodidad (ganás de orinar, ansiedad, sentir apetito intenso, etc.).
- Relajación mental:
 - o Ambiente tranquilo y confortable en el local de la medida.
 - o Relajación previa
 - o Reducir la ansiedad o la expectación por pruebas diagnósticas
 - o Minimizar la actividad mental: no hablar ni preguntar mientras se realiza la determinación
- Circunstancias a evitar:
 - o Consumo de cafeína o tabaco en los 15 minutos previos.
 - o Administración reciente (1-2 h) de fármacos con efecto potencial sobre la presión arterial (incluyendo, obviamente, los antihipertensivos)
 - o Agitación psíquica y/o emocional
 - o Tiempo prologado de espera antes de la determinación
- Aspectos a considerar:
 - o Efecto "bata blanca". La reacción de alerta es variable (menor con la enfermera que ante el médico, mayor frente a personal no conocido que con el habitual, mayor en especialidades invasivas o quirúrgicas o área de Urgencias, etc.).

Condiciones dependientes del equipo de medida a utilizar

- Dispositivos preferidos:
 - o Esfigmomanómetro de mercurio mantenido de forma adecuada
 - o Manómetro aneroide calibrado en los últimos 6 meses
 - o Aparato automático validado y calibrado en el último año
- Manguito
 - o Adecuado al tamaño del brazo; la cámara debe cubrir al menos un 80% del perímetro.
 - o Disponer de manguitos de diferentes tamaños, según el tipo de paciente: delgado, normal, obeso.
 - o Velcro o sistema de cierre que sujeté con firmeza
 - o Estanqueidad en el sistema de aire

Condiciones dependientes de la técnica de medida

- Colocación del manguito:
 - o Seleccionar el brazo con presión arterial más elevada, si lo hubiese (en el caso de que en ocasiones anteriores se hubiera manifestado esta diversidad)
 - o Ajustar sin holgura y sin que comprima
 - o Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman el brazo

- Dejar libre la *fosa antecubital* (el reverso del codo) para que no toque el fonendoscopio; también los tubos pueden colocarse hacia arriba si se prefiere.
- El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria braquial
- El manguito debe quedar a la altura del corazón; no así el aparato, que debe ser bien visible para el explorador.
- Técnica:
 - Establecer primero la PAS por palpación de la arteria radial
 - Inflar el manguito 20 mmHg por encima de la PAS estimada
 - Desinflar a ritmo de 2-3 mmHg/segundo
 - Usar la fase I de Korotkoff para la PAS y la V (desaparición) para la PAD; si no es clara (niños, embarazadas), la fase IV (amortiguación)
 - Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo, que abra y cierre la mano 5-10 veces; después, insuflar el manguito rápidamente
 - Ajustar a 2 mmHg, no redondear las cifras a los dígitos 0 ó 5
- Medidas:
 - Realizar un mínimo de dos medidas (promediadas); realizar tomas adicionales si hay cambios >5 mmHg (hasta 4 tomas, que deben promediarse juntas)
 - Para diagnóstico: tres series de medidas en semanas diferentes.
 - La primera vez medir ambos brazos: series alternativas si hay diferencia.
 - En ancianos: hacer una toma en ortostatismo tras 1 minuto en bipedestación
 - En jóvenes: hacer una medida en la pierna (para excluir coartación)

Es de interés especial para el farmacéutico tomar correctamente la medida de la tensión arterial, en la farmacia y, en determinados casos, aconsejar al paciente la medida en su propio domicilio. Sin embargo, aunque la *Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial (AMPA)* tiene incuestionables ventajas, no es recomendable para todos los pacientes:

- **Pacientes a los que *se puede recomendar AMPA*:**
 - Con visión y audición suficiente
 - Con capacidad intelectual suficiente
 - Con motivación para su autocontrol
 - Con buen cumplimiento de las prescripciones
 - Cuando exista un cuidador que se responsabilice de las medidas si no se dan las circunstancias previas.
- **Pacientes a los que *no se debe recomendar AMPA*:**
 - Con déficits físicos y/o psíquicos que dificulten la práctica de la técnica, salvo que exista un cuidador responsable y fiable
 - Con personalidad obsesivo-compulsiva
 - Sin motivación para su autocontrol
 - Con sospecha de manipulación de las lecturas
 - Con tendencia a la automedicación según los resultados

- Con arritmias y temblor importante (es recomendable una valoración individual)
- Los afectos de pseudohipertensión con rigidez arterial extrema

Etiopatogenia

La hipertensión arterial es un proceso de origen multiétnico y multifactorial, razón por la que el 90-95% de los pacientes presenta una hipertensión arterial *idiopática o esencial*, es decir, de etiología desconocida.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la *presión arterial (PA)* es el producto resultante del *volumen minuto² (VM)* cardíaco y las *resistencias vasculares periféricas (RVP)*: $PA = VM \times RVP$. Es decir, el aumento de cualquiera de estos dos factores incrementa la presión arterial del paciente (Tamargo, 2012). Las RVP están elevadas en la mayoría de los hipertensos y los fármacos antihipertensivos las disminuyen a través de mecanismos distintos pero complementarios. En un 5-6% de los pacientes, la hipertensión arterial tiene una etiología conocida (enfermedad vascular renal, hiperaldosteronismo secundario, fármacos, etc.); en este caso, se habla de *hipertensión arterial secundaria*.

Una posible causa del aumento de la presión arterial es el aumento del *volumen minuto (VM)* como consecuencia de una hiperactividad simpática o un incremento de la sensibilidad cardíaca a diversos reguladores neurohumorales (catecolaminas, angiotensina II, endotelina 1) que elevan la frecuencia y la contractilidad. El patrón de hipertensión arterial asociado a un aumento del VM con RVP normales aparece en jóvenes con hipertensión esencial.

Por su parte, las *resistencias vasculares periféricas (RVP)* dependen del tono vegetativo (la estimulación de receptores α-adrenérgicos, con efecto vasoconstrictores) y de los niveles de mediadores vasoconstrictores circulantes (catecolaminas, angiotensina II, aldosterona, vasopresina) y locales, principalmente endoteliales (óxido nítrico, prostaglandina I₂, endotelina-1, angiotensina II, adenosina, radicales libres de O₂).

El riñón juega un papel central en el origen de la hipertensión arterial, fundamentalmente a través de la retención de sodio (Na⁺) y agua, la liberación de renina y la activación del sistema nervioso simpático. Diversas anomalías de la función renal causadas por lesiones parenquimatosas (p. ej., glomeruloesclerosis, reducción de nefronas funcionantes), alteraciones genéticas de los canales/transportadores que regulan el transporte iónico a nivel tubular y alteraciones vasculares (estenosis de la arteria renal por una placa de ateroma, embolias, vasculitis o displasia fibromuscular), también contribuyen al desarrollo de la hipertensión a través de una excesiva retención de Na⁺ y agua. Por otro lado, la disminución del flujo sanguíneo renal secundario a una reducción de la presión de perfusión facilita la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y aumenta la producción de

² El término **volumen minuto** es lo que se conoce como **gasto cardíaco** o **débito cardíaco**, que hace referencia al volumen de sangre expulsada por un ventrículo durante un minuto.

angiotensina II y aldosterona que, a su vez, producen un efecto vasoconstrictor, aumentan el tono simpático y facilitan la retención de Na^+ y agua, produciendo al final un aumento tanto del VM como de las RVP.

Finalmente, la hipertensión arterial también puede ser consecuencia de alteraciones neuroendocrinas, que incluyen un aumento del tono simpático, alteraciones de los barorreceptores y un aumento en la liberación de catecolaminas (feocromocitoma), aldosterona (hiperaldosteronismo) o de hormonas tiroideas.

Por su parte, el aumento de la **presión del pulso** está ligado al envejecimiento, debido al progresivo endurecimiento de las arterias principales, el cual es consecuencia de la sustitución de la elastina por colágeno y calcio, originando hipertrofia y fibrosis de la capa muscular. Otros mecanismos que pueden estar implicados son el exceso de actividad simpática (especialmente en sujetos jóvenes), la insuficiencia aórtica y la tiroidotoxicosis. En definitiva, tales cambios estructurales vasculares disminuyen de la distensibilidad de la aorta y de los otros grandes vasos. Un parámetro que informa de los cambios experimentados en las grandes arterias y el estado de rigidez arterial es la **velocidad de la onda del pulso**, que aumenta desde 6 m/s a los 20 años hasta 12 m/s a los 80. Actualmente se considera que una velocidad de onda superior a 13 m/s predice un mayor riesgo cardiovascular.

Prevención y tratamiento

Objetivos generales

El objetivo principal del tratamiento antihipertensivo no solo es controlar las cifras de la PAS/PAD, sino también y sobre todo la protección de los órganos diana (corazón, riñones, hígado, cerebro, etc.) y prevenir la morbilidad asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda, accidentes cerebrovasculares, retinopatía hipertensiva e insuficiencia renal crónica. Por tanto, el tratamiento del paciente hipertenso debe entenderse como parte del manejo integral del riesgo cardiovascular, siendo necesaria con frecuencia su combinación con otros tratamientos encaminados a reducir dicho riesgo.

El tratamiento de la hipertensión implica medidas tanto de carácter no farmacológico (fundamentalmente, cambios del estilo de vida del paciente) como farmacológico.

Sin duda alguno, un paso previo absolutamente imprescindible es **detectar** la hipertensión. Y es, justamente, uno de los retos más difíciles de cumplir, teniendo en cuenta que la mayor parte de las personas que presentan hipertensión arterial, no experimentan ningún síntoma. No en balde, la hipertensión es denominada como **la muerte silenciosa**; por tanto, el principal reto es identificar lo más temprano posible a los pacientes hipertensos y conseguir que el paciente siga de forma correcta el tratamiento



prescrito, especialmente si existen factores de riesgo cardiovascular coexistentes.

Justamente, es la combinación del grado de hipertensión y la coexistencia de estos factores de riesgo los que determinan el nivel de riesgo cardiovascular. Su estimación a 10 años está reflejada en la siguiente tabla³, en la que los términos de riesgo bajo, moderado, elevado y muy elevado hacen referencia a un riesgo absoluto aproximado de enfermedad cardiovascular a los 10 años < 15%, 15-20%, 20-30% y > 30%.

		Presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD), mmHg				
		Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Otros FRCV, LOS o enfermedad						
Sin otros FRCV		Sin riesgo añadido	Sin riesgo añadido	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
1-2 FRCV		Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy elevado
3 o más FRCV, SM, LOS o DM		Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
Enfermedad CV o renal establecida		Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

El término “añadido” indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio, mientras que la línea discontinua indica la manera en la que puede variar la definición de la hipertensión en función del grado de riesgo cardiovascular total. *Sin riesgo añadido* implica que no es precisa ninguna intervención; con *riesgo añadido bajo*, se recomiendan cambios en el estilo de vida; un *riesgo añadido moderado* sugiere la necesidad de realizar cambios en el estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico; un *riesgo añadido elevado* supone llevar a cabo cambios en el estilo de vida y, al mismo tiempo, someterse a un tratamiento farmacológico; finalmente, la existencia de un *riesgo añadido muy elevado* supone que deben realizarse cambios en el estilo de vida y el inicio inmediato de un tratamiento farmacológico.

Aunque los beneficios de la reducción presión arterial en el tratamiento para la prevención de las enfermedades cardiovasculares están bien establecidos, el grado en que estos efectos se diferencian por la presión arterial basal, la presencia de comorbilidades o el tipo de tratamiento farmacológico es menos claro. Por este motivo, se ha llevado a cabo recientemente una amplia revisión sistemática y metanálisis (*Ettehad*, 2016) para aclarar tales diferencias. La revisión incluyó a 123 estudios, totalizando 613.815 pacientes.

³ Las iniciales utilizadas en la tabla son **CV**: cardiovascular; **DM**: diabetes mellitus; **FRCV**: factores de riesgo cardiovascular; **HTA**: hipertensión arterial; **LOS**: lesión orgánica subclínica; **PAD**: presión arterial diastólica; **PAS**: presión arterial sistólica; **SM**: síndrome metabólico.

Los resultados mostraron que por 10 mm Hg de reducción de la presión arterial sistólica, se redujo significativamente en un 20% el riesgo de episodios de enfermedad cardiovascular (riesgo relativo; RR=0,80; IC_{95%} 0,77 a 0,83), en un 17% la cardiopatía coronaria (RR=0,83; IC_{95%} 0,78 a 0,88), en un 27% los accidentes cerebrovasculares (RR=0,73; IC_{95%} 0,68 a 0,77) y en un 28% la insuficiencia cardíaca (RR=0,72; IC_{95%} 0,67 a 0,78; todo ello, supuso en las poblaciones estudiadas una reducción significativa del 13% en la mortalidad por todas las causas (RR=0,87; IC_{95%} 0,84 a 0,91). Sin embargo, el efecto sobre la insuficiencia renal no fue significativa (RR=0,95; IC_{95%} 0,84 a 1,07).

Considerando el tipo de tratamientos farmacológicos, los betabloqueantes mostraron ser inferiores a otros fármacos para la prevención de eventos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia renal. Los bloqueantes de los canales de calcio fueron superiores a otros fármacos para la prevención del ictus, pero fueron inferiores para la prevención de la insuficiencia cardíaca, mientras que los diuréticos fueron superiores a otras clases de fármacos para esta última.

Intervenciones sobre el estilo de vida (tratamiento no farmacológico)

Cualquier intervención en un paciente diagnosticado de hipertensión debe pasar por la modificación de algunos elementos que forma parte de los hábitos vitales del paciente y que se identifican como nocivos para el control de la tensión arterial o para otros aspectos de la salud directa o indirectamente relacionados. Se trata de prácticas cotidianas que no están relacionadas con el empleo de medicamentos, sino que constituyen el *estilo habitual de vida del paciente*. No obstante, es importante no confundir el *estilo de vida* (la repetición cotidiana de determinados comportamientos) con actividades puntuales que solo se producen de forma aislada. No es lo mismo disfrutar de un postre “energético” en una celebración puntual, que estar abusando de forma continuada de un exceso de azúcares simples.

Alimentación

En general, la **ingesta de sal** produce una respuesta hipertensiva. Un metanálisis (He, 2013) de varios estudios observó que un cambio en el sodio urinario de -75 mmol/24 h, equivalente a reducir el consumo de sal en una media de 4,4 g/día de sal, produce una variación estadísticamente significativa de la presión arterial de -4,18/-20,6 mmHg; asimismo, una reducción de 100 mmol (6 g/día de sal) se asocia con una disminución global de la PAS de 5,8 mmHg. En los pacientes hipertensos, el efecto medio es de -5,39/-28,2, mientras que en los sujetos normotensos el efecto medio fue de -2,42/-1,00 mm Hg.

En definitiva, una reducción moderada en la ingesta de sal durante cuatro o más semanas produce una disminución significativa e importante, desde el punto de vista poblacional, en la presión arterial, tanto en pacientes hipertensos como en sujetos normotensos, independientemente del sexo y el grupo étnico. Las recomendaciones actuales de reducir la ingesta de sal de 9-

12 a 5-6 g/día tienen un efecto importante, pero no es lo ideal; una reducción a 3 g/día tendría un efecto mayor y debería ser el objetivo a largo plazo para la ingesta de sal a nivel poblacional.

El método más eficaz para restringir la ingesta de sodio es reducir la de alimentos ricos en sal (embutidos, conservas, salazones, alimentos precocinados, etc.) y su uso en la preparación culinaria de los alimentos. Obviamente, restringir la sal en la mesa no es efectivo si se ha utilizado un exceso de sal en la preparación de los alimentos. También se aconseja que el hipertenso incremente la ingesta de calcio, potasio y magnesio y que siga una dieta rica en verduras, hortalizas, pescado, aves, nueces y fibra, y pobre en comidas precocinadas, grasas (preferentemente las saturadas), dulces y bebidas azucaradas.

Una de las cuestiones que más han llamado la atención es el papel relativo de la **calidad de la dieta** en los pacientes con hipertensión. Más allá de la obesidad o del sobrepeso, la composición y los hábitos dietéticos parecen determinantes, y aunque son numerosas las publicaciones sobre esta materia, lo cierto es que no hay demasiados datos científicamente contrastados.

Como es bien sabido, la **dieta mediterránea** se caracteriza por una ingesta elevada de aceite de oliva, fruta, frutos secos, verduras y cereales; una ingesta baja de productos lácteos, dulces y carnes rojas o procesadas; un consumo moderado de legumbres, pescado y carne de ave e incluso de vino en las comidas.

El estudio *PREDIMED* (*Prevención con Dieta Mediterránea*) analizó los posibles beneficios de esta dieta sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (Estruch, 2013). Se trata de un estudio multicéntrico desarrollado en diversas regiones de España en la que participaron personas con un alto riesgo cardiovascular: diabéticos tipo 2 o con tres o más factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, niveles altos de LDL-colesterol alto o bajo de HDL-colesterol, sobrepeso o historia familiar de enfermedad coronaria precoz), pero ninguna de ellos tenía ninguna enfermedad cardiovascular previa. Se incluyeron en el estudio a 7.447 personas con edad media de 67 años (55-80), 57 % mujeres, con sobrepeso u obesidad (valor medio del IMC de 30 kg/m²); el 82% eran hipertensos, un 50% eran diabéticos y un 72% dislipémicos. Estos pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir uno de los siguientes tres tipos de dieta:

- 1) Dieta mediterránea suplementada con 50 cc/día de aceite de oliva extra virgen.
- 2) Dieta mediterránea suplementada con 30 g/día de frutos secos (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras).
- 3) Dieta control, con la advertencia de que suprimieran los alimentos ricos en grasa incluidos el aceite de oliva y los frutos secos.

No se promovió la realización de ejercicio físico, ni tampoco la restricción de calorías. Para mantener el cumplimiento todos recibieron, trimestralmente,

sesiones dietéticas de apoyo. Fue gratuita la provisión de aceite oliva extra virgen o de frutos secos. Además, para verificar la adherencia a la dieta se analizaron dos biomarcadores, el nivel urinario de hidroxitirosol⁴ en los que recibían suplementos de aceite de oliva y los niveles plasmáticos de ácido alfa-linolénico en los que recibían frutos secos.

Aunque el objetivo era realizar un estudio a muy largo plazo, dados los resultados positivos obtenidos de un análisis intermedio, el estudio fue interrumpido tras un seguimiento de 4,8 años. Como variable primaria de eficacia se definió un parámetro compuesto por la incidencia de infarto agudo de miocardio, de ictus y muerte de origen cardiovascular.

Los resultado mostraron que la incidencia del evento primario (el parámetro combinado) se produjo en el 2,8% del conjunto de participantes en el estudio, observándose una reducción significativa del 30% en el riesgo relativo ($rr=0,70$; IC_{95%} 0,54 a 0,92; $p=0,01$) en el grupo de dieta mediterránea con suplemento de aceite de oliva y del 28% ($rr=0,72$; IC_{95%} 0,54 a 0,96; $p=0,03$) con frutos secos, en relación al grupo que utilizó la dieta control. Entre los objetivos secundarios sólo el ictus mantuvo una diferencia significativa para la dieta con aceite para los frutos secos. No hubo efectos adversos en relación con las dietas.

En definitiva, puede afirmarse de forma científicamente rigurosa que la dieta mediterránea suplementada con aceite virgen de oliva extra o frutos secos reduce, en sujetos con riesgo CV elevado, la incidencia de los principales eventos cardiovasculares. Todo ello, viene a indicar, asimismo, que la mayor parte de los beneficios aportados por la dieta mediterránea se deben al aceite de oliva y a los frutos secos, tan típicamente mediterráneos. Estos datos son importantes por sí mismos, en tanto que la calidad de la dieta es determinante (incluso a igualdad de calorías consumidas), pero también por el hecho de que el nivel de beneficio clínico obtenido con la dieta mediterránea es como mínimo equiparable al producido por el tratamiento farmacológico, pero sin el perfil toxicológico de éste.

Obviamente, no se trata de sustituir a los medicamentos por dieta, sino de empezar primero por un asesoramiento dietético adecuado como primer escalón y mantenerlo cuando es preciso recurrir a los medicamentos, cuando la dieta y otros cambios en el estilo de vida no son suficientes para normalizar la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular.

Algunos estudios han intentado reproducir los efectos favorables de la dieta mediterránea en los pacientes hipertensos, pero utilizando solo algunos elementos aislados de dicha dieta, como los **ácidos grasos poliinsaturados** (como el ácido linoleico y otros). Sin embargo, un análisis combinado de varios

⁴ El **hidroxitirosol** es el 3,4-dihidroxifeniletanol (DOPET). Se trata de un producto de naturaleza polifenólica y es considerado como uno de los antioxidantes naturales más potentes.

estudios clínicos realizados en personas que utilizaron suplementos con ácido lineoleico (2,0 a 6,8 g/día), mostró que dicho uso produjo un cambio medio de -0,03 mm Hg (IC_{95%} -2,29 a 2,24; p=0,98) en la presión arterial sistólica y +0,69 mm Hg (IC_{95%} -1,41 a 2,80; p=0,52) en la diastólica (Yang, 2015).

Algunos **suplementos nutricionales** han sido objeto de estudio, atendiendo a su supuesto potencial antihipertensivo. Uno de los más difundidos es la **coenzima Q₁₀** (ubiquinona o ubidecarenona), una sustancia presente en prácticamente todas las células eucariotas y, en particular, dentro de las mitocondrias donde está implicada en los procesos de respiración aeróbica; participa en la cadena de transporte electrónico, dentro del proceso de generación de energía en forma de ATP. Dado este papel bioquímico, la relevancia de su déficit puede ser significativa en órganos que requieren un gran aporte energético, como el corazón, los riñones o el hígado.

Algunos datos preliminares habían sugerido que su suplementación podría reducir de forma efectiva la presión arterial, al mejorar el rendimiento metabólico de los órganos antes mencionados. Sin embargo, una reciente revisión (Ho, 2016) no ha encontrado ningún efecto clínicamente significativo sobre la presión arterial, aunque sí fue bien tolerada.

Asimismo, varios estudios han mostrado una asociación inversa entre la ingesta de **calcio** y la presión arterial. Una revisión sistemática de estudios clínicos (Cormick, 2015) encontró que el efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica en personas normotensas fue de -1,43 y -0,98 mmHg (IC_{95%} -1,46 a -0,50), respectivamente. Los efectos en las personas menores de 35 años fue de -2,11/-2,61 mmHg, mientras en mayores de fue de -0,96/-0,59 mmHg. Asimismo, en las mujeres fue de -1,45/-0,92 mmHg, mientras que en varones fue de -2,07/-1,91. El efecto de la dosis también se determinó, encontrándose un efecto de 0,08/-0,54 mm Hg con menos de 1000 mg, -1,14/-0,71 mmHg con 1000 a 1500 mg y -2,79/-1,43 mmHg con más de 1500 mg. En definitiva, parece que un aumento en la ingesta de calcio reduce ligeramente la presión arterial sistólica y diastólica en las personas normotensas, en particular en los jóvenes, lo que sugiere un cierto papel en la prevención de la hipertensión.

Sobrepeso y sedentarismo

Casi un 35% de los hipertensos son obesos y la prevalencia de hipertensión arterial supera el 50% en la población obesa. Por tanto, la reducción del sobrepeso es imprescindible e implica tanto una reducción de la ingesta calórica como un aumento del gasto energético realizando ejercicio físico moderado pero constante. En este sentido, andar o nadar en sesiones de 30 minutos repetidas 3 veces a la semana ayuda a controlar el sobrepeso, reduce la presión arterial y mejora la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina. Aunque las técnicas de relajación podrían producir un cierto efecto beneficioso a corto plazo, parecen ser de escasa utilidad como tratamiento a largo plazo.

La importancia de la lucha contra el sedentarismo es tal que se ha estimado (*Abellán, 2016*) que el 15% de los hipertensos españoles podrían prescindir de sus tratamientos farmacológicos si realizaran con regularidad ejercicio físico pautado por su médico. De hecho, para algunos expertos, el ejercicio físico podría ser la piedra angular de cualquier tratamiento para pacientes hipertensos en España; no el balde, el 47 % de la población es España sedentaria, es decir, camina menos de 10.000 pasos al día o realiza menos de 150 minutos de ejercicio a la semana, si es adulto, y menos de 420 minutos, si es menor. El ejercicio aeróbico realizado en sesiones de unos 30-45 minutos durante 3 o 4 días a la semana, reduce de 4 a 7 miligramos de mercurio la presión arterial, es decir, tiene el mismo efecto que determinados fármacos.

El consumo elevado de **bebidas con alto contenido en azúcar** ha sido identificado como uno de los elementos relevantes en incremento del sobrepeso y la obesidad entre la población occidental. Este factor también ha sido objeto de análisis epidemiológico en relación con la hipertensión; en este sentido, un metanálisis de seis estudios prospectivos de cohortes que incluyeron a 240.508 personas y, entre ellas, 79.251 casos de hipertensión (totalizando cerca de 3,2 millones de personas-año de seguimiento), mostró que el consumo de bebidas azucaradas incrementaba significativamente en un 12% el riesgo de desarrollar hipertensión (HR=1,12; IC_{95%} 1,06 a 1,17) (*Jayalatah, 2015*).

Abuso de bebidas alcohólicas

La ingesta de alcohol debe ser inferior a 30 g/día, equivalentes a 250 mL/día de vino y a 600 mL/día de cerveza (estas cifras deben reducirse a la mitad en las mujeres).

Tabaquismo

Varias sustancias presentes en el humo del tabaco producen disfunción endotelial, facilitan el desarrollo de la placa de ateroma, aumentan las demandas miocárdicas de O₂ y facilitan la agregación plaquetaria, efectos que facilitan la progresión de la hipertensión arterial y sus complicaciones ateroscleróticas. Además, el tabaco puede reducir la eficacia de algunos antihipertensivos (betabloqueantes y algunos calcioantagonistas).

En este sentido, el abandono del tabaco por parte de personas con hipertensión es la medida aislada más eficaz para prevenir las enfermedades tanto cardiovasculares, como no cardiovasculares. Además, aquellas personas hipertensas que dejan de fumar antes de los 40 o 50 años tienen una expectativa de vida similar a los no fumadores, ya que el abandono del tabaco reduce claramente el riesgo cardiovascular (*Segura, 2015*). Por tanto, el paciente hipertenso debe dejar de fumar.

Tratamiento farmacológico

Aspectos generales

Como ya se ha indicado, el criterio para iniciar un tratamiento antihipertensivo debe fundamentarse en dos elementos: los valores de PAS/PAD y el grado de riesgo cardiovascular total. Como punto de partida, se



suele considerar el tratamiento farmacológico – siempre además de la modificación del estilo de vida – cuando el paciente presente una presión arterial sistólica (PAS) mantenida ≥ 140 mmHg o una diastólica (PAD) mantenida ≥ 90 mmHg, después de haber ensayado las medidas no farmacológicas. También debe considerarse cuando los valores de PAS/PAD superen en $>20/10$ mmHg a los valores considerados como idóneos en un determinado paciente o cuando se trate de una hipertensión arterial de grado 2 o 3.

Cuando la presión arterial inicial está en valores normales altos (130-139/85-89 mmHg), la decisión de iniciar tratamiento farmacológico depende del grado de riesgo y, en consecuencia, en función de la presencia de otras comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardiaca, accidentes cardiovasculares). Recordando las características que condicionan un *riesgo cardiovascular alto o muy alto*, pueden ser agrupadas como sigue:

- PAS ≥ 180 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg
- PAS >160 mmHg con PAD baja (< 70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular
- Una o más de las siguientes lesiones orgánicas subclínicas:
 - o Hipertrofia del ventrículo izquierdo electrocardiográfica (en especial con sobrecarga) o ecocardiografía (en especial concéntrica)
 - o Signos ecocardiográficos de engrosamiento de la pared o presencia de placa en la arteria carótida
 - o Aumento de la rigidez arterial
 - o Aumento moderado en los niveles plasmáticos de creatinina
 - o Microalbuminuria o proteinuria
- Enfermedad cardiovascular o renal establecida
- En la embarazada hipertensa debe considerarse el inicio del tratamiento farmacológico si la PAD supera los 100 mmHg o cuando la PAS/PAD sea $\geq 160/110$ mmHg.

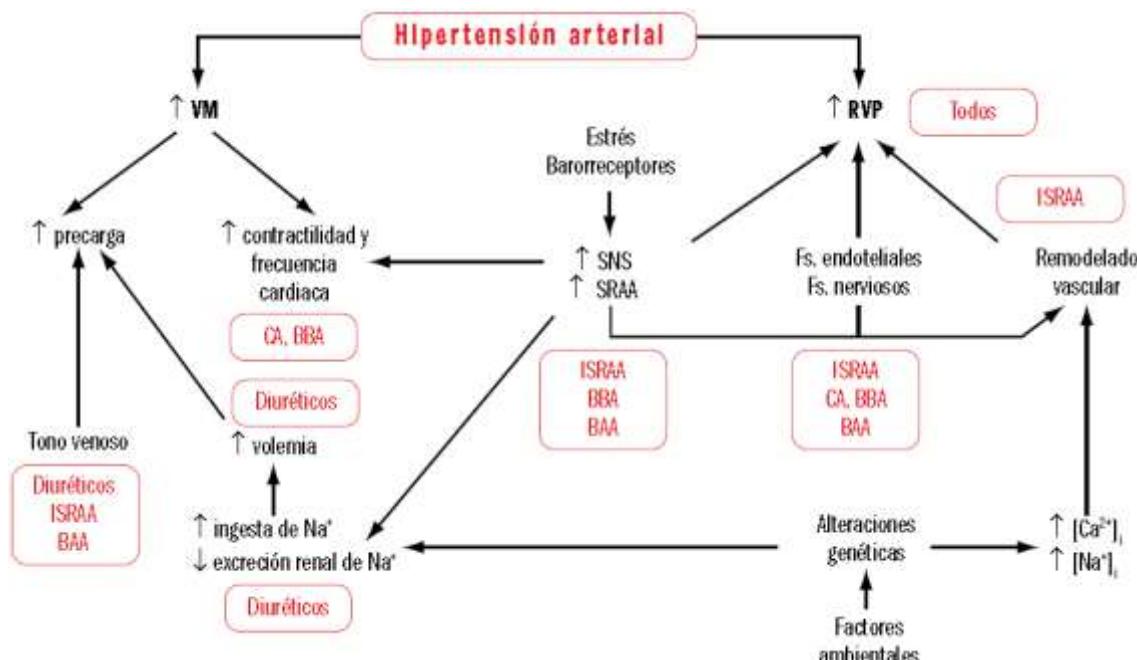
Es importante tener en cuenta que la reducción de la presión arterial no debe ser ilimitada, toda vez que se crearían problemas adicionales para el paciente. Por tanto, el objetivo es *normalizar* la tensión arterial; es decir, ajustar las cifras tensionales a niveles considerados *normales* para la edad y el sexo del paciente en cuestión. De hecho, algunos estudios sugieren que la incidencia de cardiopatía isquémica podría aumentar cuando la PAD disminuye por debajo de 70 mmHg; asimismo, en pacientes mayores de 65 años, la reducción de la PAD a <65 mmHg aumenta el riesgo de ictus y de cardiopatía isquémica. Por otro lado, los pacientes con nefropatías crónicas son particularmente sensibles a una reducción de la PAS <130 mmHg.

Fármacos antihipertensivos

Cinco grupos de fármacos han demostrado de forma consistente que pueden controlar las cifras de PAS/PAD y reducen de forma significativa las complicaciones cardiovasculares: inhibidores del sistema renina-angiotensina-



aldosterona (ISRAA), calcioantagonistas (CA), betabloqueantes adrenérgicos (BBA), diuréticos y un amplio y heterogéneo grupo de sustancias con mecanismos diversos, incluyendo a los bloqueantes alfa-adrenérgicos (BAA). En general, todos ellos reducen las resistencias vasculares periféricas (RVP), aunque lo hacen a través de diferentes mecanismos. Además, los diuréticos disminuyen la volemia y el volumen minuto (VM), y los betabloqueantes (BBA) reducen la frecuencia, la contractilidad y el VM cardiacos.



Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA)

IECA (INHIBIDORES DEL ENZIMA CONVERTIDOR DE ANGIOtENSINA)

El *enzima convertidor de angiotensina* (ECA) es responsable de la transformación de la angiotensina I en angiotensina II; por lo tanto, su inhibición impide los efectos de la angiotensina II, lo que da lugar a una disminución de la presión arterial a través de un doble mecanismo: vasodilatación arteriovenosa (con la consiguiente reducción de la resistencia periférica) y disminución de la producción de aldosterona (y, por lo tanto, de la reabsorción de sodio y agua, con la consiguiente disminución de la volemia). Además, se barajan otros mecanismos, como el incremento de los niveles de la bradicinina, un potente vasodilatador sustrato también de la ECA que incrementa la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y la producción endotelial de óxido nítrico (NO); la inhibición del tono simpático central y periférico; la reducción de los niveles de aldosterona y vasopresina; o la inhibición de las acciones centrales de la aldosterona II. Además de este efecto

antihipertensivo, los IECA reducen la *precarga*⁵, al producir vasodilatación venosa y disminuir la presión telediastólica, y la *poscarga*⁶, por la vasodilatación arterial, disminuyendo las resistencias periféricas. Incrementa por lo tanto el gasto cardíaco en el corazón insuficiente, a la vez que reducen el tono simpático que parece estar aumentado en este cuadro. Asimismo, muestran una interesante actividad cardioprotectora, debido a las siguientes causas:

1. Reducen la hipertrofia ventricular y de la lámina media vascular debido a la disminución de la presión arterial y al bloquear los efectos proliferativos de la angiotensina II.
2. Presentan un efecto antiarrítmico al reducir el tono simpático y las demandas miocárdicas de oxígeno, y al aumentar el flujo coronario y la potasemia (kalemia).
3. Muestran una actividad antiaterogénica debido a la reducción de la presión arterial, a sus efectos antiproliferativos e inhibidores de la adhesión endotelial de los monocitos.
4. Disminuyen la agregación plaquetaria, con el consiguiente efecto antitrombótico.

Los IECA se han mostrado poco eficaces para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes de raza negra, debido probablemente a que en estos se suelen encontrar cifras de renina muy bajas. En España están comercializados benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, espirapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.

ARA II (ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II)

Se trata de agentes que actúan como antagonistas competitivos del receptor AT₁ de la angiotensina II, que está presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal. Existen también receptores AT₂, pero los ARA II son mucho más selectivos frente a los AT₁ que sobre los AT₂. El efecto producido implica el bloqueo de los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona. La consiguiente reducción de las resistencias periféricas, así como la disminución de la volemia, da lugar a la reducción de la presión arterial.

En pacientes tratados con ARA II se ha observado un incremento de los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor AT₁ favorecería la unión de la angiotensina II al receptor AT₂, que se ha asociado a efectos vasodilatadores, antiproliferativos, diuréticos y natriuréticos, aunque este punto no está esclarecido totalmente.

Los ARA II se oponen a los efectos hipertensivos tanto de la angiotensina II como de otras angiotensinas producidas por rutas enzimáticas diferentes de la ECA. De igual manera, no afecta a los niveles de bradicinina como los IECA,

⁵ Presión que distiende al ventrículo al finalizar el llenado pasivo y la contracción auricular.

⁶ Fuerza mecánica almacenada en las arterias, que se opone a la eyeción de la sangre desde los ventrículos durante la sístole.

por lo que no dan lugar a la tos ni al angioedema de éstos. Se ha sugerido que debido a que no disminuyen los niveles de angiotensina II, sus efectos protectores del corazón y los riñones se podrían ver disminuidos, en relación a los IECA. No obstante, en varios ensayos clínicos se ha comprobado que los ARA II no muestran diferencias significativas frente a IECA en la disminución de la mortalidad en insuficiencia cardíaca, e igualmente mejoran la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En España están comercializados candesartán, irbesartán, eprosartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

Los ARA II, como los IECA, muestran ventajas importantes frente a otros tratamientos, como la menor hipotensión ortostática, taquicardia refleja, retención hidrosalina, intolerancia a la glucosa, cambios en el perfil lipídico o hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Los efectos de los ARA II son de desarrollo algo más lento que los de los IECA, por lo que la incidencia de hipotensión es menos frecuente.

En una reciente revisión sistemática y metanálisis (Xue, 2015) de ensayos clínicos, se han comparado los efectos de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) con otros agentes antihipertensivos. En comparación con los **bloqueantes de los canales de calcio** (BCC) o **calcioantagonistas** (CA) de primera línea, los **inhibidores del SRA** de primera línea redujeron la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 17% (estadísticamente significativa, es), pero aumentaron en un 19% la de accidente cerebrovascular. Tuvieron efectos similares sobre la muerte por cualquier causa (+3%, no significativo, ns), los eventos cardiovasculares totales (-2%; ns) y el infarto de miocardio (+1%, ns). En comparación con los **diuréticos tiazídicos**, los ISRAA aumentaron la insuficiencia cardíaca en un 19% (es) y el accidente cerebrovascular en un 14% (es); tuvieron efectos similares sobre la muerte por cualquier causa (0% diferencia), los eventos cardiovasculares totales (+5%; ns) y el infarto de miocardio (-7%; ns). En comparación con los **betabloqueantes**, los ISRAA redujeron los eventos cardiovasculares totales en un 12% (es) y el accidente cerebrovascular en un 25% (es); la reducción de la mortalidad por cualquier causa no fue estadísticamente significativa (-11%; ns), ni la de la insuficiencia cardíaca (-5%; ns) y del infarto de miocardio (+5%; ns).

En definitiva, la mortalidad por cualquier causa parece ser similar usando ISRAA u otros agentes hipotensores de primera línea, aunque las tiazidas se asocian con una menor incidencia de insuficiencia cardíaca y de accidente cerebrovascular que los ISRAA. En comparación con los bloqueantes de canales de calcio, los ISRAA de primera línea reducen la insuficiencia cardíaca pero aumentaron el accidente cerebrovascular. En cualquier caso, no parece que las pequeñas diferencias encontradas en el efecto sobre la presión arterial entre las diferentes clases de fármacos antihipertensivos se correlacionaron con las diferencias en los resultados primarios de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Según un metanálisis realizado sobre 17 estudios controlados y aleatorizados incluyendo a 18.000 pacientes (Xu, 2015), tanto IECA como ARA II pueden reducir la excreción urinaria de proteínas (proteinuria) en términos similares.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA

El único fármaco comercializado de este grupo es el **aliskirén**. Actúa inhibiendo la renina de forma directa, selectiva y potente. La renina es el enzima del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) que activa la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. Al inhibir a la renina, el aliskirén disminuye la formación de angiotensina I, y por tanto, de angiotensina II, con el consiguiente efecto antihipertensivo. Otros inhibidores ISRAA causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP) que podría estar asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (tanto en hipertensos como normotensos); por el contrario, aliskiren disminuye (50-80%) la ARP en pacientes hipertensos.

Aliskirén en monoterapia parece tener un efecto hipotensor comparable al de los IECA y los ARA II y ligeramente mayor que los diuréticos tiazídicos. Tiene un efecto hipotensor aditivo en combinación con hidroclorotiazida, con ramipril y con valsartan. En casos que no respondían adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la coadministración de aliskiren 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipino a 10 mg. En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a hidroclorotiazida 25 mg, la adición de aliskirén 300 mg indujo una reducción adicional de la presión arterial comparable a la obtenida con la adición de irbesartán 300 mg o amlodipino 10 mg. En pacientes hipertensos diabéticos, la combinación con ramipril indujo una reducción adicional de la presión arterial, a la vez que una menor incidencia de tos.

Sin embargo, algunos datos recientes han llevado a que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios obligase al laboratorio titular a incluir en la ficha técnica del medicamento, algunas recomendaciones adicionales de prescripción. En concreto, los medicamentos que contiene aliskirén están ahora contraindicados en asociación con IECA o con ARA-II en pacientes con diabetes mellitus (tipo I o tipo II) o insuficiencia renal. E incluso en el resto de pacientes, no se recomienda el uso de medicamentos que contienen aliskirén en asociación con IECA o ARA II. El motivo de ello es el riesgo de acontecimientos adversos (hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia, y cambios en la función renal incluida la insuficiencia renal aguda) cuando aliskirén se asocia con IECA o ARA II, especialmente en pacientes diabéticos o aquellos con deterioro de la función renal.

Bloqueantes de los canales lentos del calcio, BCC)

Actualmente, se prefiere utilizar el término de bloqueantes de los canales (lentos) del calcio (BCC) al de calcioantagonista (CA), ya que este último no es correcto en términos estrictamente farmacológicos, puesto que estos fármacos no antagonizan directamente el calcio.

DIHIDROPIRIDINAS (DHP)

Se trata de un amplio grupo de fármacos con acción antihipertensiva y antiangionsa. El término *dihidropiridina* hace alusión a la estructura química común de estos fármacos. Actúan bloqueando los canales lentos del calcio voltaje-dependientes de tipo L, mostrando una especial afinidad por los canales presentes en músculo liso vascular. Dicho bloqueo conduce a una intensa vasodilatación arteriolar al disminuir los niveles intracitoplasmáticos de calcio. Al contrario que otros bloqueantes de calcio como verapamilo o diltiazem, las dihidropiridinas apenas presentan efectos depresores sobre la conducción cardíaca y, de hecho, suele dar lugar a cierta taquicardia refleja. Su acción antihipertensiva es debida fundamentalmente a la vasodilatación, que ocasiona una reducción de la resistencia periférica y de la presión arterial. Las diferencias entre las dihidropiridinas disponibles se relacionan con aspectos físico-químicos, fundamentalmente la liposolubilidad, que determina la distribución del fármaco por el organismo y su permanencia en éste; tales diferencias, sin embargo, pueden tener importantes repercusiones clínicas. Así, por ejemplo, amlodipino tiene unos efectos más lentos y prolongados que la mayor parte de las dihidropiridinas, por lo que la reducción de la presión arterial puede tardar unas 10 h en hacerse manifiesta, pero el efecto hipotensor se mantiene hasta 24 h, con mínimo riesgo de hipotensión ortostática.

Su acción antianginosa deriva también de la vasodilatación, que disminuye la resistencia periférica y la poscarga, reduciendo el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno. Además, ocasiona un aumento del flujo sanguíneo al área isquémica a través de la circulación colateral, especialmente en pacientes con espasmos coronarios, como la angina de Prinzmetal. En España están comercializados amlodipino, barnidipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino.

OTROS BLOQUEANTES DE CANALES DEL CALCIO (DILTAZEM, VERAPAMILO)

Tienen acciones parecidas a las desarrolladas por las dihidropiridinas, aunque sus efectos no son superponibles. En cualquier caso, los efectos antihipertensivos y antianginosos también derivan fundamentalmente de su efecto vasodilatador primario.

El **verapamilo** actúa sobre la circulación coronaria provocando una dilatación generalizada, lo que determina un incremento del flujo sanguíneo y por consiguiente de la oxigenación miocárdica, de donde deriva su uso como antianginoso. La acción preferente del verapamilo sobre el músculo cardíaco disminuye la contractibilidad e inhibe y retraza de forma sustancial la conductividad cardíaca, lo que constituye el fundamento de su actividad antiarrítmica. Deprime los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, y aunque normalmente no altera la frecuencia cardíaca, puede provocar bradicardia; la disminución de la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo) se compensa mediante una reducción de la poscarga.

Como en el resto de los BCC, su acción antihipertensiva se debe a la inhibición del proceso contráctil de la musculatura lisa vascular, lo que se traduce en una vasodilatación arteriolar con una reducción de la resistencia periférica (poscarga). Debido a sus efectos inotrópicos negativos bloquea los mecanismos reflejos que conducen a un aumento de la presión sanguínea. El verapamilo reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la disfunción diastólica tanto en la hipertensión arterial como en la cardiopatía isquémica. El **diltiazem** presenta propiedades que pueden situarse a mitad de camino entre el verapamilo y las dihidropiridinas, con propiedades antiarrítmicas, antihipertensivas, antianginosa y vasodilatadoras periféricas clínicamente útiles.

Betabloqueantes (BBA, bloqueantes beta-adrenérgicos)

Todos los fármacos de este grupo actúan bloqueando los receptores beta (β) de la noradrenalina, con especial énfasis en los situados a nivel vascular y cardíaco. No obstante, dado que estos receptores (de los que existen tres variedades; β_1 , β_2 y β_3) están presentes en numerosos tejidos y órganos, su bloqueo puede conducir a un amplio conjunto de efectos, tanto clínicamente favorables como desfavorables. Por este motivo, fueron desarrollados los betabloqueantes β_1 selectivos, que evitan o reducen determinados efectos adversos potencialmente asociados a los no selectivos (como la broncoconstricción).

Teóricamente, todos los betabloqueantes adrenérgicos pueden desarrollar acciones antihipertensivas, antianginosa y antiarrítmicas. La acción antihipertensiva se debe a que reducen el gasto cardíaco (disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardíaca), reducen el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina (con la disminución consecuente de la angiotensina II), ejercen un efecto simpaticolítico central y estimulan la liberación del péptido natriurético auricular.

Por su parte, la acción antianginosa se debe a que inhiben de forma competitiva y reversible las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos. El aumento del tono simpático produce cardiopatía isquémica, ya que aumenta la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2 y disminuye el flujo coronario subendocárdico (la taquicardia reduce el intervalo diastólico, y el aumento de la contractilidad incrementa la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos por el músculo cardíaco). Los betabloqueantes disminuyen la frecuencia y la contractilidad cardíacas, la poscarga (disminuyen las resistencias vasculares periféricas) y las demandas miocárdicas de oxígeno.

Finalmente, la acción antiarrítmica se debe a que los betabloqueantes apllanan la inclinación de la fase 4 de las células automáticas disminuyendo la frecuencia sinusal y suprimiendo los marcapasos ectópicos. La reducción de la frecuencia es tanto más marcada cuanto mayor es el tono simpático. Contrarrestan todos los efectos proarritmogénicos de las catecolaminas, que son consecuencia de un aumento de la entrada de Ca^{2+} a través de canales

tipo L estimulada por el agonismo beta-adrenérgico. Disminuyen la conducción y prolongan el periodo refractario del nodo AV (tejido Ca^{2+} dependiente). Se ha demostrado que su administración en las primeras 24 horas posinfarto de miocardio reduce la muerte súbita, el área de infarto y la incidencia de fibrilación ventricular.

- *Betabloqueantes no selectivos*: nadolol, oxprenolol, propranolol, sotalol, timolol.
- *Betabloqueantes selectivos (β_1)*: atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol.
- Junto con los anteriores, hay algunos fármacos con propiedades mixtas *alfa* y *betabloqueantes adrenérgicos*. Se trata del carvedilol y del labetalol.

En los pacientes con hipertensión leve a moderada, los **betabloqueantes no selectivos** disminuyen la presión arterial en -8/-5 mmHg (sistólica/diastólica), pero sin mostrar una dosis-respuesta gradual, aunque sí global (Wong, 2014); por ello, se estima que el uso de una dosis mayor de betabloqueantes no selectivos podría causar más efectos secundarios, como bradicardia, sin producir un efecto adicional de disminución de la presión arterial.

En general, los **betabloqueantes selectivos** reducen la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada en una media de -10/-8 mm Hg y en 11 latidos por minuto el ritmo cardíaco, en comparación con placebo. El efecto antihipertensivo es mayor que el de los betabloqueantes duales (alfa y beta) y similar que el de los no selectivos. Asimismo, reducen la presión sistólica de forma similar a diuréticos, IECA y ARA II (ISRAA); sin embargo, su efecto sobre la presión diastólica es más potente. Dado que los betabloqueantes selectivos reducen con la misma magnitud las presiones sistólica y diastólica, no producen ningún efecto sobre la presión del pulso (Wong, 2016).

El **carvedilol** es un antagonista alfa y beta-adrenérgico de tipo no selectivo, con propiedades antioxidantes. Como el resto de los betabloqueantes, el efecto beneficioso es consecuencia de su capacidad para bloquear las acciones cardiotóxicas de las catecolaminas e inhibir la activación neurohumoral. Por su parte, el bloqueo de receptores α_1 -adrenérgicos produce sus principales efectos farmacológicos sobre las fibras musculares lisas de las arteriolas y las venas. Esto conduce a una reducción adicional de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso hacia el corazón. No obstante, es preciso indicar que la acción betabloqueante del carvedilol es mucho más pronunciada que la alfabloqueante. De hecho, la relación alfa:beta está entre 1:10 y 1:100.

El carvedilol es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosa que se mantenían durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares. En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardiaca

congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El **labetalol** es mucho más antiguo y está indicado en hipertensión, incluyendo la hipertensión del embarazo, la asociada a angina o la que sigue a un infarto de miocardio. En forma inyectable, está indicado en cuadros de hipertensión grave, incluyendo la del embarazo, cuando sea esencial un rápido control de la presión sanguínea, así como en episodios hipertensivos tras infarto agudo de miocardio, siempre que no haya vasoconstricción periférica que sugiera un bajo gasto cardíaco. También se emplea en anestesia basal, cuando está indicada una técnica hipotensora (vía iv). No ejerce acción perjudicial sobre la función renal y es particularmente adecuado para ser utilizado en pacientes hipertensos con disfunción renal.

Globalmente, los **bloqueantes adrenérgicos duales** disminuyen la presión arterial como promedio en -6/-4 mmHg y la frecuencia cardíaca en cinco latidos por minuto. En general, dosis mayores que las recomendadas no proporcionaron una reducción adicional de la presión arterial y suelen causar más bradicardia proporcionalmente. Según la comparación indirecta con otras clases de fármacos, el efecto hipotensor de los betabloqueantes de receptores duales alfa y beta es menor que el de los betabloqueantes no selectivos, β_1 selectivos y agonistas parciales, así como las tiazidas y los ISRAA. Los bloqueantes duales tampoco tienen un efecto significativo sobre la reducción de la presión de pulso, como ocurre con las otras clases de betabloqueantes; en cualquier caso, es menor que la reducción promedio de la presión de pulso observada con las tiazidas y los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina (Wong, 2015).

Diuréticos

Los diuréticos reducen inicialmente la presión arterial al provocar un incremento de la excreción de sodio y reducir el volumen de plasma, el volumen extracelular y el gasto cardíaco, proceso que tiene lugar durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento. Tras este periodo, el efecto antihipertensivo depende cada vez más de la disminución de la resistencia periférica. El efecto vasodilatador de los diuréticos está relacionado con la pérdida de sodio y agua desde la pared del vaso, así como la mediación de la prostaciclina (PGI_2) y por el factor relajante derivado del endotelio. El mecanismo responsable de la menor resistencia periférica probablemente involucre además a los canales de potasio.

El principal inconveniente de los diuréticos es la depleción electrolítica, especialmente de potasio (salvo, obviamente, en los diuréticos *ahorradores de potasio*). La necesidad de minimizar el riesgo aconseja elegir un diurético de potencia y dosis proporcionales a la naturaleza del cuadro, en lugar de seleccionar el más potente disponible.

Hay dos posibilidades de reducir el riesgo de hipopotasemia: dar aportes de potasio o añadir al tratamiento diurético ahorrador de potasio. En cualquier caso, es preciso tener en cuenta que no todos los enfermos tienen problemas de hipopotasemia. El riesgo es mínimo en general en hipertensos y en tratamientos intermitentes o con dosis bajas. Por el contrario es necesaria gran precaución en pacientes digitalizados con insuficiencia cardíaca congestiva. Sea como fuere, no se aconseja el uso rutinario sistemático de suplementos de potasio, y desde luego debe evitarse el uso simultáneo de suplementos con diuréticos ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperpotasemia.

La hipercolesterolemia e hiperinsulinemia y también el agravamiento de la intolerancia a la glucosa son los efectos adversos más frecuentes que suelen aparecer en el contexto del tratamiento prolongado con diuréticos, especialmente con los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, dosis bajas suelen ser tan eficaces como las más altas y se toleran mejor.

DIURÉTICOS DEL ASA (DE ALTO TECHO)

Se trata de los diuréticos más potentes disponibles actualmente. Provocan la excreción del 20-25% del sodio (Na^+) filtrado por los riñones, de ahí que también se les conozca como *diuréticos de alto techo*. Actúan fundamentalmente sobre la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona, inhibiendo el transporte de sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-) desde el túbulito renal hacia el tejido intersticial (reabsorción tubular). Esto tiene un efecto adicional, ya que al llegar más electrólitos a la parte distal de la nefrona, también se reduce la reabsorción de agua, como consecuencia del aumento de la presión osmótica de la orina. Los diuréticos del asa inhiben el *sistema co-transporte sodio-potasio-cloruro*, situado en la membrana luminal de las células del asa gruesa ascendente, esencial para la reabsorción fisiológica de estos electrólitos. Los diuréticos del asa parecen ser responsables del desarrollo de una acción *venodilatadora*, debida – posiblemente – a la liberación de prostaglandinas. El efecto venodilatador podría contribuir significativamente al efecto diurético de estos fármacos.

Los datos clínicos agregados indican (Musini, 2015) que los diuréticos de alto techo reducen la presión arterial sistólica/diastólica en una media de -7,9/-4,4 mm Hg. Por ello, los diuréticos de alto techo no parecen ser más eficaces como antihipertensivos que las tiazidas y, además, suelen producir más problemas de desequilibrio electrolítico; no obstante, si hay nefropatía terminal o insuficiencia cardíaca pueden ser una buena elección de tratamiento. En España están comercializados bumetanida, furosemida, piretanida y torasemida; todos ellos muy parecidos entre sí.

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Tienen un efecto diurético más moderado que los del asa. Producen una excreción del 5-10% del sodio filtrado. También, como los diuréticos del asa, bloquean el sistema de cotransporte de sodio y cloruro, pero en este caso

sobre el situado en las membranas luminales de las células del túbulo contorneado distal (no del asa de Henle); con ello se impide la reabsorción de sodio y cloruro. También hay una pérdida de potasio (K^+), que puede ser intensa, probablemente debido a un fenómeno secretor intensificado por el aumento de la concentración de sodio en el filtrado.

Los diuréticos tiazídicos también tienen efectos vasodilatadores directos, así como una cierta acción hiperglucemiante (como ocurre con otros vasodilatadores, como el diazóxido), amén de otros efectos metabólicos, como hipertrigliceridemiante, hiperuricemiante, hipercalcemiante, etc.

Son especialmente útiles en pacientes con hipertensión sistólica aislada (ancianos), en pacientes con insuficiencia cardíaca o en hipertensión arterial en pacientes de raza negra. Los diuréticos tiazídicos, en especial en combinación con betabloqueantes, no deben utilizarse en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo alto de diabetes de nueva aparición.

La acción de casi todos los compuestos del grupo es la misma, diferenciándose principalmente en la duración de acción. En España están comercializados altizida, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida y teclotiazida, aunque el fármaco de referencia del grupo es la **hidroclorotiazida**. Adicionalmente, hay otro grupo de fármacos que, aunque no son en términos químicos auténticas tiazidas, se comportan farmacológicamente de forma muy próxima a éstas. Se trata de clortalidona, indapamida y xipamida. La **clortalidona** tiene la semivida más larga, pudiendo darse en días alternos. La **indapamida** tiene acción hipotensora a dosis que no producen diuresis y la **xipamida** tiene propiedades intermedias entre las tiazidas y los diuréticos de alto techo; es más potente como hipotensor y diurético que el resto de los medicamentos del grupo, pero la hipopotasemia puede también ser mayor.

En una revisión sistemática realizada sobre **hidroclorotiazida** (Musini, 2015), este fármaco reduce en término medio la presión arterial de 4/2 mm Hg (6,25 mg/día), 6/3 mmHg (12,5), 8/3 mmHg (25) y 11/5 mmHg (50). Debido al mayor efecto en la presión arterial sistólica que en la diastólica, las tiazidas disminuyen la presión de pulso entre 4 mmHg y 6 mmHg, por encima de la lograda con ISRAA (3 mmHg) y betabloqueantes no selectivos (2 mmHg).

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

El agente de referencia del grupo es la **espironolactona**, que ejerce un efecto diurético más moderado que el de los otros grupos de diuréticos mencionados anteriormente; en este sentido, provoca la excreción de menos del 5% del sodio filtrado. Actúa antagonizando a la aldosterona, la principal hormona mineralcorticoide endógena, con la que compite por sus receptores intracelulares, en las células del túbulo distal. Esto provoca una inhibición de la síntesis de los péptidos que gobiernan los procesos de retención de sodio, típicos de la acción aldosterónica, así como los de la secreción de potasio. El resultado es una pérdida moderada de sodio con la orina, reduciendo la de potasio.

La **amilorida** y el **triamtereno** son algo más potentes que la espironolactona, aunque menos que los diuréticos del asa y las tiazidas. Actúan sobre el túbulo contorneado distal y los túbulos colectores, inhibiendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Parece actuar bloqueando los canales del sodio presentes en la membrana luminal, mediante los cuales la aldosterona ejerce sus efectos antidiuréticos. Asimismo, inhiben el intercambio sodio/potasio en los túbulos proximales.

Los diuréticos ahorradores de potasio se utilizan habitualmente asociados a tiazidas y/o diuréticos de alto techo para minimizar pérdidas de potasio, relacionada con la administración de tiazidas, previene la intolerancia a la glucosa y disminuye la incidencia de diabetes asociada a hipopotasemia por tiazidas y potenciar la acción.

La **eplerenona** es el primer antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, lo que hace que la incidencia de ginecomastia, mastalgia e impotencia sexual sea inferior que con espironolactona. Está indicada específicamente como tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes infartados. Concretamente, añadido a la terapia estándar incluyendo betabloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con insuficiencia ventricular izquierda (con una fracción eyectora $\leq 40\%$) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente.

Adicionalmente, los **antagonistas de la aldosterona** (AA; espironolactona, eplerenona) se emplean en hiperaldosteronismo primario (enfermedad de Conn) o en edemas asociados con nivel alto de aldosterona: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ciertos casos refractarios de insuficiencia cardíaca, tal como se ha indicado.

Otros antihipertensivos

BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS (BAA)

Reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos como resultado de una disminución en la resistencia vascular sistémica, debido a un bloqueo selectivo de los receptores α_1 adrenérgicos situados en la pared vascular. A las dosis terapéuticas tienen poco o ningún efecto sobre la tensión arterial de pacientes normotensos. Mejoran la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma; asimismo, han demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos sobre los lípidos y sobre el metabolismo de la glucosa y son apropiados en pacientes con diabetes.

En pacientes con hiperplasia prostática benigna sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto parece ser el resultado del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa-1 localizados en el estroma muscular prostático, en la

cápsula y en el cuello vesical. En España están comercializados doxazosina, prazosina, terazosina⁷ y urapidilo.

FÁRMACOS DE ACCIÓN CENTRAL

Son fármacos muy antiguos, pese a lo cual todavía mantienen cierto interés en situaciones muy específicas. La **clonidina** actúa estimulando los receptores α_2 adrenérgicos presinápticos a nivel central, lo que disminuye la liberación de noradrenalina en el SNC y la descarga simpática periférica provocando una disminución de la resistencia periférica y con ello de la presión arterial. También inhibe la liberación de renina. Por su parte, la **metildopa** es un agonista α_2 adrenérgico que está estructuralmente relacionado con las catecolaminas; actúa reduciendo el tono simpático y puede actuar como falso neurotransmisor.

La **moxonidina** es un agonista específico de los receptores imidazolínicos I₁, situados en la médula ventrolateral, zona involucrada en el control del sistema simpático. Actúa disminuyendo la actividad simpática periférica y la resistencia periférica, lo que origina una disminución de la presión arterial. También posee acción sobre los receptores α_2 adrenérgicos, aunque con menor afinidad que otros antihipertensivos de acción central.

VASODILATADORES ARTERIALES

Se trata de un colectivo heterogéneo de fármacos que comparten un efecto común: son potentes vasodilatadores arteriales y se utilizan fundamentalmente en cuadros urgencia o emergencia hipertensiva.

La hidralazina actúa relajando la musculatura lisa vascular, principalmente a nivel arteriolar. Disminuye la presión sanguínea (más la diastólica que la sistólica). La dilatación preferente de las arteriolas, en comparación con la de las venas, minimiza la hipotensión postural pero promueve el aumento de gasto cardíaco. Por lo general aumenta la actividad de la renina en plasma como respuesta simpático-refleja, por lo que se estimula la aldosterona y, en consecuencia, la reabsorción de sodio.

El diazóxido relaja el músculo liso de las arteriolas periféricas, mediante la activación de los canales de potasio de las membranas, lo que conduce a un cambio en los canales iónicos voltaje-dependientes de calcio, lo que inhibe la generación de un potencial de acción. Tienen efectos hiperglucemiantes, ya que inhibe la secreción de insulina pancreática, lo cual es utilizado terapéuticamente en cuadros de insulinomas o de hiperinsulinismo congénito. Farmacológicamente relacionado con el anterior es el minoxidilo, un potente vasodilatador que activa los canales de potasio regulados por ATP, cuya apertura en las células musculares lisas permite el flujo de salida de ese elemento, dando lugar a una hiperpolarización del músculo liso y la relajación del mismo. Su acción consiste especialmente en una vasodilatación arteriolar,

⁷ Indicado solo en hiperplasia prostática benigna.

que incrementa el flujo sanguíneo hacia piel, músculo estriado, tubo digestivo y corazón. El principal determinante del aumento del gasto cardíaco es el efecto del minoxidilo sobre la resistencia vascular periférica para incrementar la circulación venosa hacia el corazón. También es un vasodilatador renal y estimulador potente de la secreción de renina.

El nitroprusíato sódico es un complejo de hierro (nitroferricianuro sódico) que viene utilizándose en clínica desde hace más de seis décadas. Antihipertensivo y vasodilatador periférico de corta duración de acción, actúa relajando la musculatura lisa vascular de arterolas y venas, reduciendo en consecuencia la resistencia periférica. Aumenta el gasto cardíaco al disminuir la poscarga cardiaca. Se le considera como uno de los fármacos de elección en crisis hipertensivas asociadas a hipertensión maligna, feocromocitoma, insuficiencia cardiaca izquierda, shock cardiogénico, crisis en el periodo de recuperación tras infarto agudo de miocardio y aneurisma disecante de la aorta.

Actúa aumentando los niveles de GMPc como consecuencia de la activación de la forma soluble de la guanilatociclasa, lo que conduce a una ulterior activación de la proteína cinasa dependiente de GMPc, la cual a su vez fosforila a cierto número de proteínas del músculo liso, inclusive a la cadena de miosina. Todo ello parece ser responsable de la relajación del músculo liso y, en definitiva, de la vasodilatación.

Su potente acción venodilatadora provoca una importante reducción de la presión de la aurícula derecha, capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo (precarga), mejorando los signos de congestión pulmonar. Asimismo, su también potente acción vasodilatadora arteriolar reduce las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y la presión arterial, y aumenta el volumen minuto (VM), sin afectar significativamente a la frecuencia cardíaca; como consecuencia, el nitroprusíato reduce la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de oxígeno. También produce una dilatación de las arterias pulmonares, reduciendo la poscarga del ventrículo derecho.

Criterios de selección de medicamentos antihipertensivos

Consideraciones generales

Pese a disponer de alrededor de medio centenar de fármacos antihipertensivos, todavía un importante porcentaje de pacientes hipertensos tratados no llega a rebajar sus cifras tensionales por debajo de 140/90 mmHg. En otros casos, los pacientes que responden a un determinado grupo de fármacos antihipertensivos no responden a otros, sin que parezca existir una razón para ello. Sea como fuere, estas circunstancias manifiestan un hecho bien conocido por el especialistas: no existe el antihipertensivo óptimo, capaz de satisfacer las necesidades de la toda la población hipertensa. Esta variabilidad en la respuesta no debe ser una sorpresa ya que la etiopatogenia de la hipertensión arterial es multifactorial. En definitiva, todo ello nos lleva a que, en la práctica clínica, la selección del fármaco debe ser individualizada,

eliendo el o los fármacos más eficaces y con perfil farmacológico más benigno, *en el contexto específico del paciente*. Para ello, se deben considerar diversos factores.

Edad

En hipertensos ancianos, varios metanálisis han confirmado un efecto diferenciado de los fármacos antihipertensivos sobre la mortalidad y la morbilidad en relación a la edad (65-79 vs. 80 o más). En los ancianos hipertensos de más de 79 años, los medicamentos antihipertensivos reducen la incidencia de eventos vasculares no mortales (fundamentalmente, ictus), pero incrementan la mortalidad total cuando la presión diastólica es inferior a 70 mm Hg (Gómez-Huelgas, 2014). En cualquier caso, actualmente se considera que los objetivos terapéuticos antihipertensivos deben fijarse más en función del estatus funcional de cada persona más que solo en la edad, ajustando el objetivo a 140/90 mm Hg y evitando siempre reducir la diastólica por debajo de 80 mm Hg.

Considerando conjuntamente su eficacia y su perfil de seguridad, las mejores opciones iniciales son, probablemente, los IECA y los bloqueantes de canales de calcio o sus combinaciones. En hipertensos de entre 70 y 84 años, el tratamiento durante 25 meses con un BCC, un IECA, un diurético o un betabloqueante (BBA) reduce la incidencia de ictus, fatal o no, de infarto de miocardio y la mortalidad más que en pacientes jóvenes. En los ancianos las *tiazidas* ayudan a prevenir la osteoporosis y la demencia, y los *calcioantagonistas* (particularmente, las *dihidropiridinas* de larga duración) reducen el deterioro cognitivo y la morbimortalidad. Sin embargo, los *betabloqueantes* producen una mayor incidencia de bradicardia y bloqueo auriculoventricular en la población anciana. Asimismo, los ancianos tienen menores niveles de renina circulante y pueden responder peor a un IECA o un ARA II. En cualquier caso, en ancianos se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas para evitar problemas derivados del ortostatismo (mareos, debilidad, caídas, sincope, etc.).

Sexo

Los *betabloqueantes* y los *IECA* son menos efectivos y peor tolerados por las mujeres, que sin embargo responden bien a *diuréticos* y *bloqueantes de canales de calcio*. Los IECA y ARA II pueden producir malformaciones fetales, por lo que están contraindicados durante el embarazo, debiendo las mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos eficaces si reciben estos fármacos.

Raza

Los varones blancos jóvenes responden mejor a fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) y a los betabloqueantes, mientras que los hipertensos afroamericanos responden mal a estos fármacos y bien a *diuréticos* (*tiazidas*), *bloqueantes alfa-adrenérgicos* (BAA) y *bloqueantes de canales de calcio* (BCC). Además, la incidencia de angioedema

inducida por los IECA es 2-4 veces más frecuente en hipertensos afroamericanos que en otros grupos raciales.

Características del fármaco

Los diversos grupos de fármacos antihipertensivos, e incluso los fármacos de una misma familia, difieren en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Experiencia previa del paciente con un grupo de fármacos

No debe administrarse un IECA en un paciente en el que otro IECA haya producido tos ni un IECA o un ARA II en pacientes con historia de angioedema.

Coste del tratamiento

El coste no debe predominar nunca sobre la eficacia, la tolerabilidad y la protección del paciente, pero es un factor importante a considerar a efectos de favorecer la sostenibilidad de los sistemas públicos de protección de la salud y el acceso de los pacientes de bajos ingresos al tratamiento más adecuado. En cualquier caso, debe tenerse presente que el coste directo del tratamiento (precio de medicamento y coste por unidad de tiempo) suele ser solo una fracción del coste total, considerando las necesidades asistenciales, la detección y tratamiento de efectos adversos, etc.

Características del paciente

Embarazo, deportistas y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (hiperlipidemia, diabetes, microalbuminuria, obesidad) y de otras patologías (ictus, nefropatías, hipertrofia e insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular) determinan la elección del fármaco a utilizar. No todos los fármacos antihipertensivos producen un grado similar de protección de los órganos diana.

Criterios farmacológicos

Hasta no hace muchos años, los diuréticos y los betabloqueantes eran considerados como los fármacos de elección en el paciente hipertenso, pero presentan varias limitaciones. Los diuréticos tiazídicos son los fármacos antihipertensivos más utilizados, generalmente en combinación con otros antihipertensivos, pero en monoterapia presentan una limitada eficacia debido a que:

- a) presentan una curva dosis-respuesta plana, por lo que a partir de una determinada dosis su eficacia antihipertensiva no aumenta, pero si la incidencia de reacciones adversas (hiperglucemias, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y aumento en la incidencia de diabetes de reciente comienzo, hipopotasemia, hiperuricemia);
- b) reducen la volemia y el volumen-minuto cardíaco, lo que activa el tono simpático y el SRAA, que aumentan las resistencias vasculares periféricas y producen retención hidrosalina, contrarrestándose así su acción antihipertensiva. La hipopotasemia puede controlarse administrando suplementos de potasio o administrando un diurético

ahorrador de potasio. Sin embargo, a dosis bajas, los diuréticos tiazídicos siguen siendo fármacos idóneos para combinar con otros antihipertensivos, en especial en ancianos, obesos y pacientes de raza negra.

Por su parte, los *betabloqueantes* enmascaran los signos de hipoglucemia (taquicardia, temblor), aumentan la resistencia a la insulina y la incidencia de nuevos casos de diabetes y empeoran el perfil lipídico (disminuyen los niveles de lipoproteínas de alta densidad – HDL – y aumentan los de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad – VLDL –). Además, reducen la tolerancia al ejercicio, lo que limita su utilidad en deportistas de competición y son los antihipertensivos que más pueden agravar la disfunción sexual.

Por el contrario, los IECA, los ARA II y los *bloqueantes alfa-adrenérgicos* mejoran el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, mientras que los *calcioantagonistas* son neutros en este sentido. Los *betabloqueantes* son de primera elección en pacientes con angina de esfuerzo, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, taquiarritmias supraventriculares (para controlar la frecuencia ventricular) y ventriculares o glaucoma. También son de elección, asociados o no a amiodarona, en las arritmias ventriculares que aparecen frecuentemente asociadas a hipertrofia cardiaca, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.

En general, el tratamiento antihipertensivo reduce de forma modesta (en torno al 10%) el riesgo de padecer una **fibrilación auricular**, aunque los beneficiarios principales de este efecto preventivo son los pacientes con insuficiencia cardíaca previa, sin que haya una evidencia clara de beneficio en los pacientes sin ella (*Emdin, 2015*).

Los *bloqueantes de canales de calcio* son adecuados en hipertensos ancianos con hipertensión sistólica aislada, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, aterosclerosis carotidea o coronaria, embarazo o enfermedad arterial periférica. Además, el verapamilo y el diltiazem, pero no las *dihidropiridinas*, deprimen la conducción a través del nódulo AV, siendo de elección para controlar la frecuencia ventricular en pacientes hipertensos con fibrilación auricular. Los *bloqueantes de canales de calcio* también reducen la incidencia de ictus en ancianos con hipertensión sistólica aislada.

Los IECA y ARA II son los fármacos antihipertensivos que mejor previenen o revierten la progresión de la hipertrofia cardiaca y son de elección (al igual que diuréticos, antagonistas de la aldosterona y betabloqueantes) en pacientes con **insuficiencia cardíaca**. En pacientes con nefropatía diabética y proteinuria, los IECA y ARA II dilatan las arteriolas glomerulares eferentes y disminuyen la presión intraglomerular, previenen la progresión de la nefropatía diabética, evitan o reducen la proteinuria (albuminuria) y retrasan la progresión del deterioro renal en pacientes con nefropatía establecida. El efecto de los IECA ha sido estudiado en pacientes con diabetes de tipo 1 y el de los ARA II en pacientes con diabetes de tipo 2. El estudio ONTARGET (*Mann, 2008*) analizó

si el bloqueo simultáneo del SRAA con IECA y ARA II podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica o diabetes con lesión orgánica). La combinación no producía un efecto superior al de cada fármaco por separado, pero ocasionaba una mayor incidencia de hipotensión, sincope, deterioro de la función renal (como consecuencia de una reducción excesiva de la presión arterial), diarrea e hiperpotasemia. En pacientes con fibrilación auricular, los IECA y ARA II pueden reducir la recurrencia de la arritmia (Tamargo, 2012).

Tabla 1. Indicaciones, precauciones y contraindicaciones de los antihipertensivos.

Condición	Elección recomendada	Uso Precautorio	Contraindicado
Accidente cerebrovascular	Diuréticos/IECA/ARA II		
Ancianos	Tiazidas/DHP		
Ansiedad	BBA		
Asma/EPOC	IECA/ARA II/CA/ Diuréticos/BAA	BBA (EPOC)	BBA (asma)
Aterosclerosis carotídea	IECA		
Aterosclerosis coronaria	CA		
Bloqueo aurículo-ventricular			BBA/Diltiazem/Verap.
Deportistas			BBA
Diabetes tipo 1	IECA	Tiazidas/BBA	
Diabetes tipo 2	IECA/ARA II	Tiazidas/BBA	
Disfunción eréctil	BAA (doxazosina)	Tiazidas/BBA	
Disfunción ventrículo izdo.	IECA		
Dislipemia	IECA/ARA II/BAA	Diuréticos	
Edema angioneurótico			IECA
Embarazo	BBA, DHP, metildopa	Tiazidas	IECA/ARA II
Enfermedad arterial periférica	CA		
Estenosis renal bilateral			IECA/ARA II
Fibrilación auricular: control	BBA/Diuréticos/Verapamil o		
Fibrilación auricular: profilaxis	IECA/ARA II		
Glaucoma	BBA		Tiazidas
Gota			
Hiperaldosteronism	AA		



mo			
Hiperpotasemia			IECA/ARA II/AA
Hipertrofia cardiaca		IECA/ARA II/CA	
Hipertrofia prostática		BAA	
Hipertensión sistólica aislada		DHP/Diuréticos	
Ictus		DHP/IECA	
Infarto agudo de miocardio		IECA/BBA/ARA II/AA	
Insuficiencia cardiaca		Diuréticos/AA/IECA/BBA/ ARA II	Diltiazem, Verap.
Insuficiencia renal		IECA/ARA II/Diuréticos Asa	AA
Obesidad		Diuréticos	
Nefropatías diabéticas	no	IECA/ARA II	
Raza negra		Tiazidas/DHP	
Síndrome metabólico		CA/IECA/ARA II	Tiazidas/BBA
Taquiarritmias		BBA	DHP
Vasculopatías periféricas		CA	BBA

Los *bloqueantes alfa-adrenérgicos*, como la doxazosina, son fármacos de elección en varones con disfunción sexual o hipertrofia benigna de próstata y en pacientes con dislipemias o feocromocitoma. Sin embargo, producen hipotensión postural y retención hidrosalina, y están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Durante las primeras semanas de un **embarazo** normal, la presión arterial disminuye y aumenta lentamente en las fases posteriores, hasta alcanzar al término niveles similares a los de antes del embarazo. No obstante, la hipertensión de leve a moderada es frecuente durante el embarazo y en algunas pacientes puede ser grave y llevar a la hospitalización, preeclampsia y un eventual parto prematuro.

En mujeres embarazadas, si la hipertensión no es muy grave, se pueden utilizar metildopa, labetalol, nifedipino o betabloqueantes, pero están contraindicados los inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRAA) y no deben utilizarse las tiazidas. En la preeclampsia con edema pulmonar se recomienda la nitroglicerina intravenosa. En situaciones de urgencia se administra labetalol iv o metildopa o nifedipino por vía oral; la hidralazina no se recomienda por el riesgo de reacciones adversas perinatales.

En general, el riesgo de desarrollar hipertensión grave se reduce a la mitad con el uso de medicamentos antihipertensivos (cociente de riesgos, CR=0,49;

IC_{95%} 0,40 a 0,60), con un número necesario a tratar para provocar daño (NNTD) de 10; sin embargo, la diferencia en el riesgo de preeclampsia no es significativa (CR=0,93; IC_{95%} 0,80 a 1,08), ni hay un efecto claro sobre el riesgo de muerte del feto (CR=0,71; IC_{95%} 0,49 a 1,02), el de parto prematuro (CR=0,96; IC_{95%} 0,85 a 1,10) o de bajo peso neonatal en relación a la edad gestacional (CR=0,97; IC_{95%} 0,80 a 1,17). En cualquier caso, los fármacos alternativos parecen ser mejores que la metildopa para reducir el riesgo de hipertensión grave (CR=0,54; IC_{95%} 0,30 a 0,95). Hay también una reducción del riesgo general de proteinuria / preeclampsia con los betabloqueantes y los bloqueantes de canales del calcio, en comparación con la metildopa (CR=0,73; IC_{95%}: 0,54 a 0,99). En definitiva, todavía sigue sin poder precisarse la utilidad de los medicamentos antihipertensivos para tratar la hipertensión leve a moderada durante el embarazo (Abalos, 2014).

La terapia antihipertensiva óptima en pacientes con **síndrome metabólico** aún no ha sido claramente establecida. Aunque existe la precaución con respecto al uso de diuréticos tiazídicos debido a los posibles trastornos metabólicos, no hay datos suficientes para mostrar empeoraron los resultados cardiovasculares o renales en los pacientes tratados con estos fármacos. En lo que respecta a los betabloqueantes, el riesgo de acelerar la conversión a la diabetes y el empeoramiento de mediadores inflamatorios descritos en pacientes tratados con los betabloqueantes tradicionales son mucho menos pronunciados o están ausentes cuando se utilizan los betabloqueantes vasodilatadores, como el carvedilol. Por su parte, los fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA II) y el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio parecen ser seguros y bien tolerados en la hipertensión relacionada con la obesidad y en pacientes con síndrome metabólico (Owen, 2015).

Criterios de eficiencia

Ya se ha comentado que el **coste** es uno de los factores a considerar en la selección del tratamiento farmacológico. Existe una cierta controversia en este sentido, debida en parte al precio de los diferentes fármacos y en parte a las evidencias disponibles sobre la efectividad de éstos. Por todo ello, se ha estudiado (Wisloff, 2012) el ratio coste efectividad incremental, a lo largo de toda la vida, de diversas opciones terapéuticas de la hipertensión arterial con el fin de proponer cuál es la primera elección y cuáles son las adiciones que se instaurarían, en caso de necesidad de más de un fármaco, teniendo en cuenta que los pacientes no han sufrido nunca ningún evento cardiovascular, es decir, en prevención primaria.

Se estimó el **beneficio sanitario neto incremental** (BSNI), definido como EI – (CI/U), siendo EI la *efectividad incremental*, CI el *coste incremental* y U el *umbral de eficiencia*. De esta forma, las opciones eficientes tendrán un resultado positivo, siendo más eficiente la que obtenga un mayor valor de dicho parámetro. El resultado mostró que los bloqueantes de canales de calcio fueron más eficientes en todos los grupos de edad y sexo, ligeramente por encima de IECA y tiazidas pero claramente superiores a los ARA II y

betabloqueantes. Al analizar las combinaciones de medicamentos, la adición de tiazidas fue la asociación más eficiente, seguida de la adición de un IECA. Entre las combinaciones de tres medicamentos, se observó que la combinación de tiazida con antagonista del calcio e IECA fue la más eficiente.

En pacientes con hipertensión ligera o grado 1 (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg) que no tienen patología cardiovascular previa, el beneficio del tratamiento farmacológico no está plenamente demostrado. Para intentar aclarar esta cuestión, se ha llevado a cabo metaanálisis de los estudios aleatorizados que se han publicado sobre el tema (Diao, 2012). En concreto, se cuantificó el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la mortalidad total y la morbilidad cardiovascular (ictus, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca) en hipertensos grado 1 y sin enfermedad cardiovascular previa (infarto, angina, angioplastia coronaria, ictus establecido o transitorio, endarterectomía carotidea, arteriopatía periférica o insuficiencia renal definida por una creatinina 1,5 veces superior al límite normal). Tras un tiempo de seguimiento de cinco años se verificó que el tratamiento antihipertensivo, en relación al placebo, no reducía la mortalidad total en este tipo de pacientes (riesgo relativo, $rr=0,85$; IC_{95%} 0,63 a 1,15); tampoco la enfermedad coronaria ($rr=1,12$; IC_{95%} 0,80 a 1,57), ni el ictus ($rr=0,51$; IC_{95%} 0,24 a 1,08), ni los eventos cardiovasculares totales ($rr=0,97$; IC_{95%} 0,72 a 1,32). Por el contrario, la suspensión del tratamiento por efectos adversos fue significativamente mayor ($rr=4,80$; IC_{95%} 4,14 a 5,57). En definitiva, **en pacientes con hipertensión leve y sin patología cardiovascular previa, los fármacos antihipertensivos no parecen disminuir la mortalidad total ni los eventos cardiovasculares, incrementando eso sí los efectos secundarios**. Por ello, parece razonable que, en este tipo de pacientes, hacer especial énfasis en las medidas no farmacológicas, es decir, en los cambios en su estilo de vida (reducción de peso en pacientes obesos o con sobrepeso, abandono del tabaquismo, ejercicio físico moderado y constante, dieta sana, etc.).

Monoterapia vs. tratamiento combinado

Cuando, a pesar de haber insistido en las medidas extrafarmacológicas, los resultados no son satisfactorios en la normalización de la presión arterial, el tratamiento puede iniciarse con una dosis baja del fármaco seleccionado, que se podrá irse aumentando progresivamente hasta alcanzar el objetivo, es decir, cifras de PAS/PAD <140/90 mmHg. Si la presión arterial aun así no se controla, puede utilizarse un fármaco de una clase diferente siguiendo la pauta indicada. Este proceso se puede repetir hasta conseguir el control buscado. A este proceso se le denomina como *monoterapia secuencial*. Sin embargo, es importante tener en cuenta que:

- Sea cual sea el fármaco antihipertensivo empleado, la experiencia clínica demuestra que la monoterapia controla la presión arterial tan solo en el 40-60% de los pacientes con hipertensión leve-moderada.
- Cuando la monoterapia implica incrementar las dosis de un fármaco, ello conlleva frecuentemente un aumento inaceptable en la incidencia de

reacciones adversas. Esto ocurre prácticamente en todos los grupos de agentes antihipertensivos, quizás con la excepción de IECA y ARA II.

- La monoterapia secuencial requiere periodos de tiempo largos para comprobar la eficacia de cualquier cambio introducido, lo que puede reducir el grado de confianza del paciente y su adherencia al tratamiento, con el evidente riesgo de fracaso terapéutico.
- Existe una marcada variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos antihipertensivos (ligada a la propia multifactorialidad de la hipertensión), de tal forma que los pacientes que responden a un determinado grupo de fármacos son resistentes, sin razón aparente, a otros fármacos.

En definitiva, en pacientes con PA \geq 160/100 mmHg o cuando la elevación de la presión arterial se asocia a múltiples factores de riesgo, lesiones subclínicas de órganos diana, diabetes, enfermedad renal o enfermedad cardiovascular asociada, la monoterapia no parece ser la mejor opción y, por ello, es preciso considerar un tratamiento antihipertensivo con dos o más fármacos. Además, hay estudios que sugieren que las combinaciones de pequeñas dosis de varios fármacos antihipertensivos resultan más beneficiosas que el empleo de altas dosis de un único fármaco (*Xavier, 2001*).

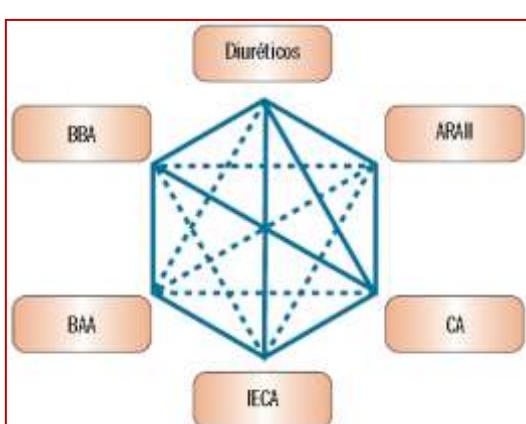
La combinación de varios fármacos siempre ha de hacerse con aquellos que tengan mecanismos de acción distintos y complementarios. Tal combinación permitiría:

- Alcanzar antes los objetivos de PAS/PAD que con monoterapia, algo de gran importancia en pacientes de alto riesgo.
- Obtener un efecto antihipertensivo aditivo, superior al de cualquiera de los componentes de la combinación en monoterapia.
- Incrementar el porcentaje de pacientes controlados; de hecho, las combinaciones a dosis fijas permiten controlar hasta un 75-85% de los pacientes hipertensos, incluso aquellos que no responden a uno de ellos en monoterapia.
- Reducir la dosis de cada uno de los fármacos, lo que se traduce en una menor incidencia de reacciones adversas con respecto a las producidas cuando los fármacos se utilizan en monoterapia a dosis plenas.
- Contrarrestar los mecanismos compensadores que se producen en respuesta a cada fármaco antihipertensivo por separado y que, a menudo, limitan su utilidad en monoterapia. Así, el edema pretibial provocado por los *bloqueantes de canales de calcio (BCC)* es consecuencia de que producen una marcada vasodilatación del territorio arteriolar, pero un mínimo efecto sobre el territorio venoso. Como consecuencia, la presión capilar aumenta, lo que facilita la extravasación de líquidos hacia el espacio extracelular y se traduce en un edema pretibial. La adición de un inhibidor del SRAA (*IECA* o *ARA II*) produce una vasodilatación arteriovenosa que normaliza la presión transcapilar y reduce la incidencia de edema. A su vez, los *diuréticos tiazídicos* contrarrestan la retención hidrosalina producida por otros antihipertensivos, razón por la que son los fármacos que con mayor frecuencia se combinan con otros



antihipertensivos. Además, los diuréticos tiazídicos y los del asa producen hipopotasemia, que puede contrarrestarse cuando se asocian a un inhibidor del SRAA. Las tiazidas y los diuréticos del asa también aumentan la secreción de renina y activan el SRAA, lo que produce un efecto vasoconstrictor que contrarresta la acción del diurético. Para evitar este problema, se asocian a fármacos que bloquean la liberación de renina (BBA), inhiben el SRAA (IECA, ARA II) o antagonizan la vasoconstricción (CA). Por otro lado, la rápida y potente reducción de la PA producida por un CA de la familia de las *dihidropiridinas* (DHP) puede activar por vía refleja el tono simpático; ello, a su vez, estimula los receptores β_1 -adrenergicos en las células yuxtaglomerulares del riñón y facilita la liberación de renina y la activación del SRAA. En estas condiciones, la administración de un IECA o un ARA II, que bloquean el SRAA y el tono simpático, contrarresta estos mecanismos compensadores y mantiene la eficacia del CA.

- Reducir y/o revertir los daños orgánicos del paciente hipertenso, aumentando el grado de protección de los órganos diana obtenido por cada fármaco en monoterapia. De hecho, un importante porcentaje de pacientes hipertensos presenta también patologías asociadas que condicionan la elección del fármaco.



Las posibles combinaciones son muy numerosas, pero no todas ellas son aceptables farmacológicamente o toxicológicamente. Por ello, se ha desarrollado un sencillo esquema que permite comprobar de forma rápida la idoneidad de una combinación. Obviamente, cada caso debe ser considerado de forma específica y siempre a la luz de las condiciones del paciente en particular. En la Figura 2 se indican con una línea gruesa continua las combinaciones recomendadas; otras

combinaciones que se utilizan con menor frecuencia y en las que la evidencia sobre su eficacia terapéutica es más dudosa se indican con trazo discontinuo. Sin embargo, no todo son aspectos favorables para las combinaciones de dos o más antihipertensivos. Por ejemplo, las *combinaciones a dosis fijas* presentan varios inconvenientes:

- a) Menor flexibilidad de dosificación que cuando se administra cada fármaco por separado;
- b) podrían hacer olvidar las ventajas potenciales de la monoterapia;
- c) sería posible exponer a algunos pacientes a un fármaco innecesario;
- d) dificultad en la identificación del origen de una posible reacción adversa,

Con todo y con ello, cada vez hay más pruebas científicas de que la combinación terapéutica como tratamiento inicial reduce las complicaciones cardiovasculares en los hipertensos. Esto es al menos la conclusión de un meta-análisis (Gradman, 2013), en el que el tratamiento combinado inicial se



asoció con una reducción significativa del riesgo de episodios cardiovasculares, observándose además que una consecución más temprana del control de la presión arterial es el principal determinante de la reducción de riesgo estimada.

Se comparó entre las cohortes la incidencia de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus/accidente isquémico transitorio u hospitalización por insuficiencia cardíaca) o la mortalidad de cualquier causa según el tiempo de control. El tratamiento combinado inicial se asoció con una reducción en el riesgo relativo de episodios cardiovasculares o muerte del 34% ($rr=0,66$; $IC_{95\%}$ 0,52 a 0,84; $p=0,0008$). Después de 6 meses de tratamiento, se logró el control de la presión arterial en el 40,3% vs. 32,6% de los pacientes con tratamiento inicial combinado respecto al tratamiento combinado más tardío. La consecución del control de la presión arterial se asoció a una reducción significativa del riesgo de episodios cardiovasculares o muerte del 23% ($rr=0,77$; $IC_{95\%}$ 0,61 a 0,96 $p=0,0223$).

Con todo, el mayor uso de fármacos antihipertensivos, junto con el masivo uso de los antiinflamatorios no esteroides (AINE), se están asociando a un incremento de la incidencia de **insuficiencia renal**. Conviene recordar que los diuréticos pueden producir hipovolemia, los IECA y ARA II debido a sus efectos vasodilatadores sobre la arteriola eferente, pueden alterar la hemodinámica renal y reducir el filtrado glomerular. Y, por supuesto, los AINE, por sus efectos sobre la síntesis de prostaciclina, pueden producir vasoconstricción de la arteriola aferente, limitando el flujo sanguíneo renal.

Con el fin de valorar si una doble terapia consistente en diuréticos o IECA o ARA II con la adición de AINE y la triple terapia combinando dos de los fármacos mencionados con AINE se asocian con un incremento del riesgo de sufrir daño renal agudo, se ha publicado recientemente un amplio estudio basado en una cohorte retrospectiva con un análisis caso-control anidado (*Lapi, 2013*), en el que participaron consultas de medicina general del Reino Unido incluidas en un proyecto de investigación (*UK Clinical Practice Research Datalink*) conectados con una base de datos hospitalaria (*Hospital Episodes Statistics database*). La cohorte incluyó 487.372 pacientes tratados con fármacos antihipertensivos.

Durante un seguimiento medio de 5,9 años, se identificaron 2.215 casos de daño renal agudo (tasa de incidencia: 7/10.000 personas año). Globalmente, el uso de diuréticos, IECA o ARA II (todos ellos en monoterapia) con AINE no se asoció con un incremento de la tasa de daño renal agudo; sin embargo, la doble terapia (diuréticos + IECA o diuréticos + ARA II), en ambos casos con AINE, se asoció con un aumento del 31% en el riesgo de daño renal agudo ($rr=1,31$; $IC_{95\%}$ 1,12 a 1,53). En un análisis secundario, el riesgo más alto se observó en los primeros 30 días del tratamiento ($rr=1,82$; $IC_{95\%}$ 1,35 a 2,46).

Tratamiento antihipertensivo en poblaciones especiales

La presencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos suele ser un motivo de iniciar el tratamiento antihipertensivo de forma más agresiva y precoz. De hecho, la incapacidad para controlar la presión arterial desde el inicio de la hipertensión arterial incrementa de forma significativa la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares dentro de los tres primeros años de seguimiento.

Concretamente, un **control precoz de la hipertensión de inicio reciente en sujetos diabéticos** podría proporcionar importantes beneficios clínicos a corto plazo. Al menos, esa es la principal conclusión de un reciente estudio (O'Connor, 2013) realizado para valorar el impacto del tratamiento antihipertensivo precoz en el control de la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores en sujetos diabéticos con un inicio reciente de la hipertensión arterial. En dicho estudio se incluyeron en el estudio 15.665 adultos con diabetes sin enfermedad coronaria o cerebrovascular en el momento inicial, que presentaban hipertensión arterial de inicio reciente, valorándose si el control adecuado de la presión arterial dentro del primer año de inicio de la hipertensión era un factor predictivo de la aparición de episodios cardiovasculares.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 51,5 años y la presión arterial media al inicio de la hipertensión fue de 136,8/80,8 mm Hg. Al año del inicio de la hipertensión, la presión arterial media fue de 131,4/78,0 mm Hg, siendo <130/90 mmHg en el 32,9% de los sujetos y <140/90 mmHg en el 80,2%. Tras un seguimiento medio de 3,2 años, la tasa ajustada por edad de eventos cardiovasculares mayores en los sujetos con una presión arterial media al año <130/80, 130-139/80-89 y ≥140/90 mmHg fueron de 5,10, 4,27 y 6,94 episodios/1.000 pacientes-año, respectivamente ($p=0,004$). Las tasas de complicaciones cardiovasculares mayores fueron un 30% mayor en aquellos sujetos con una presión arterial media ≥140/90 mmHg en el primer año del inicio de la hipertensión.

Varias guías clínicas publicadas en años recientes han recomendado reducir los objetivos terapéuticos actuales en los pacientes hipertensos con diabetes mellitus ($>130/80$ mmHg). Con el fin de determinar la validez de dichas recomendaciones, se ha llevado a cabo una revisión con metanálisis (Arguedas, 2013) de cinco ensayos aleatorios incluyendo a 7134 participantes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión de 40 a 80 años de edad que recibieron tratamiento dirigido a reducir la presión arterial a un objetivo estándar en comparación con un objetivo inferior de presión arterial, y en los que se realizó un seguimiento por dos a cinco años para detectar diferencias en la mortalidad y los eventos adversos. El único efecto beneficioso significativo del grupo asignado a un objetivo de menor presión arterial sistólica fue una reducción pequeña en la incidencia de accidente cerebrovascular, aunque con un aumento significativamente mayor del número de otros eventos adversos graves. En definitiva, por el momento, los datos clínicos contrastados no apoyen la idea de reducir los objetivos

terapéuticos de presión arterial estándar en pacientes con hipertensión y diabetes.

La mortalidad en la **hemorragia intracerebral** (HIC) se debe principalmente al aumento de la presión intracraneal, y sus complicaciones parecen estar mediadas por una hiperactividad del sistema simpático. Un grupo de investigadores (*Kalita, 2012*) llevaron a cabo un estudio con el fin de determinar el papel de atenolol en la reducción de la mortalidad, la incidencia de neumonía y del *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS), y el nivel de conciencia al cabo de tres meses de tratamiento en un conjunto de 138 pacientes con hipertensión HIC.

Los pacientes fueron agrupados según recibieran atenolol u otros tratamientos antihipertensivos (fundamentalmente, amlodipino), mostrando a los tres meses que el atenolol redujo significativamente la mortalidad (11,4 vs 37,3%, P<0,0001), la incidencia de SIRS (16,4 vs 40,9%, P=0,007) y de neumonía (8,9 vs 30,5%, P=0,002), en comparación con aquellos que no recibieron atenolol. A 3 meses se las respuestas fueron clasificaron como buenas (BI; *índice de Barthel* >12) o escasas (BI <12), mostrando los tratados con atenolol una mayor tasa de respuestas buenas, aunque la diferencia no llevó a ser estadísticamente significativa (49,1 vs 31,9%, P=0,11). En cualquier caso, los datos mostraron que el uso de atenolol en este tipo de pacientes hipertensivos con HIC es capaz de reducir significativamente la mortalidad, y la incidencia de SIRS y neumonía, poniendo de manifiesto posiblemente la importancia destacada que tiene en estos parámetros el bloqueo beta-adrenérgico.

En 2003, se sugirió (*Wald, 2003*), en base a un análisis de más de 750 ensayos clínicos que incluían 400.000 pacientes, que la administración en una combinación a dosis fija formada por una estatina, 3 fármacos antihipertensivos (una tiazida, un BBA y un IECA) a mitad de dosis, ácido fólico (0,8 mg) y ácido acetilsalicílico (75 mg), permitiría reducir la PAS/PAD en 20/11 mmHg y los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Basándose en cálculos teóricos, afirmaron que la **polypill** o **polipíldora** reduciría en un 88% (CI_{95%} 84% a 91%) la incidencia de eventos coronarios y en un 80% (CI_{95%} 71% a 87%) la de ictus, con una relativamente baja incidencia de reacciones adversas (8-15%) y un mínimo riesgo de abandonos (1-2%). Asimismo, se estimó que un tercio de las personas ≥55 años de edad que tomasen esta polipíldora ganarían en promedio alrededor de los 11 años de vida libres de un evento cardiovascular o de un derrame cerebral.

Obviamente, la *polipíldora* también presenta todos los inconvenientes de las formulaciones a dosis fijas, ya comentados, además de implicar una medicalización de la población, olvidando los beneficios de medidas no farmacológicas (cambios en los estilos de vida) y, posiblemente se transmitiría el mensaje erróneo a la población de que existe una bala mágica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello,

actualmente hay varias preparaciones que están siendo objeto de desarrollo clínico.

En la **hipertensión perioperatoria**, si el paciente estaba bien controlado preoperatoriamente con un fármaco, la forma parenteral del mismo agente puede ser efectiva para su control perioperatorio; en el caso de que exista riesgo de sobrecarga de volumen, empleo de furosemida resolverlo; si se asocia taquicardia, un betabloqueante puede ser una buena elección; la conjunción de hipertensión e insuficiencia cardíaca pueden mejorar con IECA/ARA II (controlando la función renal y el nivel de potasio sérico), mientras que en pacientes con antecedentes de coronariopatía o isquemia miocárdica activa está indicado el empleo de nitroglicerina o de betablockers. El fármaco de elección en los cuadros de hipertensión grave que precisan un control rápido sigue siendo el nitroprusiato sódico (*Cuéllar, 2014*).

Un aspecto relevante es que el uso de la medicación por vía oral en el perioperatorio está limitado por las circunstancias de la cirugía, pero también por la vía de administración, la mayor o menor rapidez del inicio de acción y la dificultad de controlar el grado de descenso de la presión conseguido por el fármaco. Algunos, pero no todos, pueden ser administrados por vía endovenosa; hay fármacos, como el nifedipino o el captopril, que se pueden administrar por vía sublingual, siendo efectivos en 10-30 minutos. Sin embargo, no se recomienda esta vía de administración por el riesgo de una respuesta hipotensora no controlada, que puede provocar isquemia miocárdica o cerebral. Además, la existencia de determinadas circunstancias puede hacer recomendable el uso o no de determinados medicamentos (contraindicaciones, interacciones, limitaciones funcionales fisiológicas, etc.). En el momento en que el paciente recupere la tolerancia digestiva, tras la intervención quirúrgica, se recomienda iniciar el tratamiento por vía oral, para facilitar la retirada posterior de los fármacos endovenosos. Actualmente, los medicamentos más utilizados en hipertensión perioperatoria son:

- **Nitroprusiato sódico.** Usado en la mayoría de las urgencias hipertensivas y en aneurisma disecante de aorta; se emplea en dosis de 0,25-10 µg/kg/min en infusión IV continua. El inicio de su efecto es inmediato y la duración del efecto (tras suspender la administración) es menor de 2 minutos. Está contraindicado en coartación de la aorta y debe usarse de forma precautoria en pacientes con hipertensión craneal y uremia.
- **Nitroglicerina.** Usado en isquemia coronaria; se emplea en dosis de 5-100 µg/min en infusión IV continua. El inicio de su efecto aparece en 2-5 minutos y la duración del efecto es 2-15 minutos.
- **Hidralazina.** Usado en eclampsia en dosis de 5-20 mg/20 min en bolo IV. El inicio de su efecto es en 10-20 minutos y la duración del efecto es de 4 a 6 horas. Está contraindicado en cardiopatía isquémica y disección aórtica.
- **Labetalol.** Usado en la mayoría de las urgencias hipertensivas y en ictus, eclampsia y encefalopatía hipertensiva; se emplea en bolos IV de 5-10 mg cada 5-10 min (hasta un máximo de 80 mg) o bien en infusión IV continua de 1-3 mg/min. El inicio de su efecto es en 5-10 min y la duración del

efecto es de 3-6 horas. Está contraindicado en insuficiencia cardiaca, EPOC, broncoespasmo y bloqueo cardíaco de 2º o 3º grado.

- **Esmolol.** Usado para contrarrestar las descargas adrenérgicas perioperatorias y en disección aórtica; se emplea en bolo IV de 250-500 µg, que puede repetirse a los 5 min y seguir infusión IV continua de 150 µg/min. El inicio de su efecto es en 1-2 min y la duración del efecto es de 10-20 min. Está contraindicado, como el labetalol, en insuficiencia cardiaca, EPOC, broncoespasmo y bloqueo cardíaco de 2º o 3º grado.
- **Enalaprilato.** Empleado en ictus mediante bolos IV de 1,25-5 mg en 5 min cada 6 h (hasta un máximo de 20 mg). El inicio de su efecto es en 15-60 min y la duración del efecto es de 4-6 horas. Está contraindicado en hipertensión renovascular bilateral.
- **Urapidilo.** Usado en hipertensión perioperatoria; se emplea en bolos IV de 12,5-25 mg o bien en infusión IV continua de 5-40 mg/h. El inicio de su efecto es en 3-5 min y la duración del efecto es de 4-6 horas.
- **Nicardipino.** Indicado en la mayoría de las urgencias hipertensivas; se utiliza en bolos IV de 5-15 mg cada hora. El inicio de su efecto es en 5-10 min y la duración del efecto es de 2-4 horas. Está contraindicado en insuficiencia cardiaca y debe usar de forma precautoria en pacientes con isquemia coronaria.
- **Clevidipino.** Es el último medicamento autorizado para esta indicación. Su eficacia antihipertensiva perioperatoria parece algo mayor que la de nitroglicerina y nitroprusiato sódico, mientras que en posoperatorio los resultados obtenidos son similares al nicardipino, tanto en términos de eficacia como de seguridad (mortalidad, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia renal). Además, su eficacia y su seguridad han sido analizadas tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca como con insuficiencia renal, con resultados satisfactorios. Permite una gran inmediatez de efectos y, al mismo tiempo, su acción ultracorta facilita un eficiente ajuste de su posología y su manejabilidad por parte de los anestesistas, a lo que hay que añadir la ausencia de interacciones significativas por la vía del metabolismo hepático a través del citocromo P450 (CYP).

Urgencias y emergencias hipertensivas

Se estima que aproximadamente un 1-2% de los pacientes hipertensos desarrollará una crisis hipertensiva en algún momento de su vida. Tales crisis pueden ser:

- **Urgencia hipertensiva:** Se define por una elevación de la PAD > 120 mmHg sin síntomas específicos ni daño de órganos diana. El objetivo terapéutico consiste en reducir gradualmente (en 24-48 horas) la presión arterial con fármacos administrados por vía oral. Esta vía es la idónea para esta situación, ya que si la arterial disminuyera muy rápidamente podría producir la hipoperfusión (déficit de riego sanguíneo) de algún órgano diana.
- **Emergencia hipertensiva:** Es un síndrome clínico caracterizado por una elevación aguda y marcada de la PAD (> 120 mmHg) que puede producir

lesiones irreversibles en los órganos diana y poner en riesgo la vida del paciente. La lesión vascular aguda puede manifestarse por hemorragias retinianas, papiloedema, encefalopatía, insuficiencia renal e, incluso, insuficiencia cardiaca. El tratamiento implica la administración por vía IV en medio hospitalario de fármacos que produzcan una rápida (en menos de una hora desde el diagnóstico) y marcada reducción de la presión arterial para reducir la hipoperfusión y las lesiones irreversibles de los órganos diana (cerebro, retina, corazón, riñón, vasos), pero cuya acción desaparezca rápidamente. El **nitroprusiato** es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y potente, siendo de elección en pacientes con lesión de órganos diana. El **labetalol** reduce las resistencias vasculares periféricas, pero tiene la ventaja de que no produce taquicardia refleja (bloquea los receptores β -adrenérgicos). La **hidralazina** produce taquicardia (se debe evitar en pacientes con cardiopatía isquémica), lo que obliga a coadministrar un betabloqueante.

Hipertensión resistente

La calificación de hipertensión resistente se da cuando un plan terapéutico que ha incluido medidas de estilo de vida y al menos tres fármacos (incluido un diurético) a dosis suficientes no ha logrado reducir la PAS/PAD hasta cifras de <140/90 mm Hg en la población general y de <140/85 en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica (Doroszko, 2016).

Las causas pueden ser muy variadas y, además, pueden coexistir en un mismo paciente. Las más relevantes son las relacionadas con la existencia de hipervolemia, una hiperactividad del sistema nervioso simpático, el uso de determinados medicamentos o la existencia de hipertensión secundaria no diagnosticada.

La **hipervolemia** puede derivar de un exceso de consumo de sodio; también de una disfunción renal que curse como nefropatía crónica o estenosis de la arteria renal, que incrementa los niveles de renina, angiotensina y aldosterona, con la consiguiente retención salina. También hay fármacos capaces de inducir retención de sodio, como los agonistas de receptores de mineralcorticoides, estrógenos o AINE; o sustancias, como los vasodilatadores arteriolares (minoxidilo, hidralazina, alfabloqueantes andrenérgicos) que provocan retención de fluidos. Todo ello, sin olvidar una causa muy frecuente: el uso inadecuado de diuréticos.

La **hiperactividad simpática** suele estar asociada con el estrés y el dolor crónico. Es característica la hipertensión provocada por miedo, hiperventilación o crisis de angustia.

Aunque entre los fármacos ya mencionados se citaron los AINE, conviene recordar que su efecto hipertensor es debido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas y ello se traduce en una reducción del flujo sanguíneo renal y en una retención de sodio. Los glucocorticosteroides producen efectos

similares. A los agonistas de receptores mineralcorticoideos (como la fludrocortisona) habría que añadir el regaliz, ya que esta planta (o sus extractos) suprime el metabolismo del cortisol por la beta hidroxiesteroid deshidrogenasa y estimula la actividad mineralcorticoide. También habría que incluir en este grupo de medicamentos asociados a hipertensión resistente a las epoetinas y sus estimulantes (por incrementar las viscosidad sanguínea y el hematocrito, así como por inducir la producción de sustancias vasoconstrictoras; ciclosporina y tacrolimus (aumentan la actividad simpática, producen vasoconstricción renal y retención de aguda), antidepresivos de tipo IMAO, vasoconstrictores nasales, anticonceptivos hormonales (que contengan estrógenos), agentes anti-VEGF (el VEGF estimula la producción de óxido nítrico y, por tanto, induce vasodilatación), cocaína, anfetaminas, etc.

Finalmente, debe tenerse en consideración la existencia de posibles causas no identificadas de hipertensión (hipertensión secundaria), como las nefropatías, apnea obstructiva del sueño y patologías endocrinas diversas (hiperaldosteronismo, hipo e hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma, acromegalia, hiperplasia adrenal, tumor carcinoide, etc.

Obviamente, en estos casos lo primero consiste en descartar la existencia o, en su caso, tratar las causas secundarias de hipertensión. Tras esto, es preciso determinar si hay un correcto cumplimiento del tratamiento, especialmente teniendo en cuenta que muchos pacientes con comorbilidades necesitan la administración de más de tres fármacos. En estos casos, en los pacientes con niveles normales de potasio se suele complementar con espironolactona; en aquellos con niveles por encima de 4,5 mmol/L, se recomienda incrementar la dosis del diurético que se esté utilizando y, en caso de requerirse un quinto medicamento, es aconsejable un alfa o un betabloqueante.

Atendiendo al hecho de que las terminaciones nerviosas simpáticas a nivel de riñón tienen acción sobre varios factores que influyen en la fisiopatología de la hipertensión, como la liberación de renina, la reabsorción tubular de sodio, la regulación del flujo sanguíneo renal y la modulación simpática a nivel central, la simpatectomía renal constituye una alternativa a considerar en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento farmacológico o en los que éste esté contraindicado.

Esta opción se ve además refrendada por los recientes avances en tecnología de cateterismo endovascular, que posibilita, mediante radiofrecuencia, la **denervación simpática renal**. Este procedimiento implica la ablación percutánea selectiva de las fibras nerviosas aferentes y eferentes, mediante cateterismo a través de la arteria femoral.

En un ensayo clínico realizado sobre 100 pacientes adultos y PAS>160 mmHg (>150 si además presentaban diabetes tipo 2) a pesar del tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos, al cabo de los seis meses, la medida en clínica de la presión arterial PAS/PAD en el grupo sometido a denervación se redujo significativamente en 32/12 mm Hg vs. 1/0 mm Hg en el grupo control

(Esler, 2012). No se registraron complicaciones graves asociadas al procedimiento, aunque se observó que el 13% de los pacientes presentaron bradicardia transitoria, que no dejó ningún tipo de secuela, aunque requirió la administración de atropina. Ningún paciente presentó una reducción superior al 50% en su función renal, aunque 2 pacientes del grupo tratado y 3 del control vieron reducida dicha función en más de un 25%. Es importante destacar que el efecto antihipertensivo se mantuvo durante toda el seguimiento de los pacientes y no se apreció la regeneración de ninguna de las fibras previamente denervadas.

El papel del farmacéutico

La hipertensión y la Atención Farmacéutica

La hipertensión arterial constituye un claro ejemplo del valor añadido asistencial que puede aportar el farmacéutico en la lucha contra una patología de gran prevalencia y morbimortalidad. Son numerosas las iniciativas que, financiadas por los propios profesionales, se han llevado a cabo, tanto por organizaciones profesionales como por sociedades científicas, a veces interprofesionalmente. Incluso, son abundantes las iniciativas que, a título personal, han ido enriqueciendo el papel asistencial de los farmacéuticos en la hipertensión arterial.

Hay numerosos estudios y revisiones sistemáticas que muestran que los servicios farmacéuticos prestados directamente a los pacientes mejoran los resultados clínicos en el tratamiento de hiperglucemia entre los pacientes diabéticos, de la presión arterial y de los niveles de colesterol, mejorando la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y asma. En este sentido, los servicios farmacéuticos comunitarios pueden reducir la utilización de otros servicios sanitarios, como las visitas a los médicos generales y las tasas de hospitalización. Esta es la principal conclusión de una amplia revisión (Pande, 2013), en la que concretamente se observó una mejoría de los resultados clínicos en la presión arterial (-4,56 mmHg/-2,45 mmHg), la glucemia (-16,16 mg/dl), la colesterolemia (-25,7 mg/dl), la trigliceridemia (-80,1 mg/dl) y los resultados en asma (tasa de flujo espiratorio máximo 1,76 l/min). Además, hubo una pequeña mejoría en la calidad de vida. También se encontró una reducción estadísticamente significativa en la utilización de servicios sanitarios como la tasa de hospitalización y la práctica general y las visitas a la sala de urgencias con los servicios brindados por farmacéuticos dirigidos a los pacientes.

Una reciente revisión sistemática realizada por el *National Institute for Health Research*, de Gran Bretaña (Brown, 2016), ha analizado la efectividad de las intervenciones en el ámbito de la farmacia comunitaria sobre los comportamientos de salud en relación con el abuso de alcohol, la deshabituación tabáquica y el control de peso. Para ello, se identificaron más de 19.000 registros, entre los cuales se seleccionaron 24 estudios; dos de ellos eran sobre el abuso de alcohol, 12 intervenciones para dejar de fumar, cinco

intervenciones sobre pérdida de peso y cinco intervenciones de componentes múltiples que incluyen cambios de estilo de vida y la farmacoterapia en los participantes con comorbilidades, incluyendo la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes mellitus.

No hubo pruebas suficientes para determinar la efectividad de las intervenciones en la farmacia de la comunidad sobre el consumo de alcohol, aunque las pruebas de los dos ensayos incluidos en esta revisión sugieren una falta de eficacia. Por el contrario, el efecto fue significativo para las intervenciones farmacéuticas en la deshabituación tabáquica, en comparación con la atención habitual. Las correspondientes razones de disparidad (*odds ratios*) agrupados fueron de 1,21 (IC_{95%} 0,86 a 1,71) y 2,56 (IC_{95%} 1,45 a la 4.5.3) para el control activo y la atención habitual, respectivamente. Las intervenciones para dejar de fumar en las farmacias, incluyendo apoyo conductual o terapia de reemplazo de nicotina fueron eficaces y rentables en la detención del tabaquismo de adultos fumadores, sobre todo en comparación con la atención habitual. No hay pruebas suficientes para decir qué tipo específico de intervención para dejar de fumar fue más eficaz.

Finalmente, ninguno de los cinco estudios que evaluaron la efectividad de las intervenciones farmacéuticas comunitarias para la pérdida de peso demostró una mejoría estadísticamente significativa, en comparación con el control, lo que indica que tales intervenciones son por lo menos tan efectivas como las intervenciones similares en otros centros de atención primaria.

En los cinco estudios que evaluaron las intervenciones de múltiples componentes (farmacoterapia y estilo de vida) en comparación con la atención habitual en los participantes con comorbilidades, como la diabetes mellitus, dislipidemia y la hipertensión, ninguno de los estudios demostró una mejora significativa en comparación con el control para el IMC o el peso, pero todos los estudios mostraron una mejora significativa en los resultados primarios relevantes del control de la glucemia, los lípidos y la presión arterial.

En definitiva, esta revisión ha demostrado que las intervenciones en la farmacia son eficaces y rentables para ayudar a los adultos a dejar de fumar en comparación con la atención habitual. Se necesitan más pruebas para evaluar la eficacia de las intervenciones basadas en la farmacia por el alcohol y el control de peso, aunque los datos aportados indican que, al menos son tan útiles como los sistemas habituales de control en atención primaria.

La 4^a **Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica**, realizado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, en colaboración con la SEH-LELHA (*Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial*) desarrolló dos de los servicios asistenciales y centrada en el paciente hipertenso; la dispensación de antihipertensivos IECA y ARA II, y el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hipertensos con algún otro factor de riesgo cardiovascular. A esta iniciativa se inscribieron 7.750 farmacéuticos de todas España, cuyo trabajo

proporcionó interesantes conclusiones acerca del comportamiento de los pacientes y de su implicación en el tratamiento antihipertensivo (CGCOF, 2008). En relación de la **dispensación de antihipertensivos**, las más relevantes fueron:

- Habitualmente es el propio paciente (80%) el que acude a la farmacia a solicitar la dispensación del tratamiento antihipertensivo. No hay grandes diferencias con respecto al sexo de los pacientes registrados, que acuden a la farmacia para solicitar el tratamiento. El rango de edad que representa al paciente "tipo" es de 35 a 80 años: aunque son las mujeres mayores (65 a 80) y los hombres adultos (35 a 65) los que se han registrado como solicitantes de la dispensación de los medicamentos IECA o ARA II.
- Las tres cuartas partes de los pacientes en tratamiento antihipertensivo dicen conocer el correcto proceso de uso de los medicamentos correspondientes a los grupos terapéuticos IECA o ARA II, sin existir diferencias apreciables en ninguno de los parámetros (indicación y utilización).
- **Del total de pacientes que inician el tratamiento cerca de la mitad dicen desconocer para qué es el medicamento (44%), y cómo utilizarlo (48%).** Tanto los IECA como en los ARA II un porcentaje sustancial de pacientes ignoran para qué es y cómo utilizar el medicamento por primera vez (40-45%) en relación a aquellos que los utiliza como tratamiento de continuación (en torno al 20%).
- Un 66,1% de los pacientes que presentaron la correspondiente receta médica para que les fuese dispensado un IECA o ARA II suelen referir otras enfermedades, destacando diversos **factores de riesgo cardiovascular**, como la dislipemia (12,4%) o la diabetes (9,7%).
- Mayoritariamente el farmacéutico dispensa (96%) el tratamiento con **información verbal**, de algún aspecto concreto del medicamento o de educación sanitaria, o derivando a seguimiento farmacoterapéutico. La **derivación al médico** se ha relacionado con problemas relacionados con la existencia de **interacciones, duplicidades o contraindicaciones**.
- Se han obtenido resultados negativos asociados a la medicación (RNM) en el 9% de los pacientes, mayoritariamente relacionados con la seguridad y la efectividad (34%).

Por su parte, las conclusiones más relevantes referidas al **seguimiento farmacoterapéutico** fueron:

- **La tercera parte de los pacientes refieren ser fumadores y de ellos la cuarta parte (25%) no siguen dieta pobre en grasas o sal, mientras que la tercera parte (33%) refieren enfermedades cardiovasculares.**
- La mitad de los pacientes hipertensos (50,5%) estudiados presentan valores de tensión arterial superiores a los rangos admitidos como óptimos para pacientes diagnosticados y en tratamiento con medicación antihipertensiva, lo que hace suponer que **la efectividad de los tratamientos no es adecuada** en muchos casos.
- Los RNM detectados en el Seguimiento Farmacoterapéutico están fundamentalmente relacionados con la efectividad, por lo que **mayoritariamente el farmacéutico ha derivado al paciente al médico**

para intentar resolver el RNM detectado (25%), y el resultado obtenido ha sido la mejoría del paciente (13%).

- Así mismo, se han identificado como causa de RNM de efectividad, **problemas relacionados con la utilización de los medicamentos** (pauta posológica, interacciones, etc.) y el farmacéutico ha intervenido informando sobre un aspecto específico del mismo (14%).

Estos resultados sugieren que la función informadora de los agentes sanitarios con los pacientes que inician un tratamiento ha de ser incrementada y enfatizada. De igual forma ha de insistirse en los pacientes que tienen un tratamiento crónico junto a información de índole sanitaria (estilo de vida).

Dado la elevada frecuencia de coexistencia de factores de riesgo cardiovascular, la educación sanitaria a la población por parte del médico y del farmacéutico es esencial. Esto es especialmente relevante en el caso del tabaquismo, la hipercolesterolemia, la diabetes y/o la obesidad.

La **colaboración de todos los componentes del equipo pluridisciplinar es indispensable** para alcanzar resultados adecuados al objetivo de los tratamientos en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes.

La importancia de la adherencia al tratamiento en la hipertensión

Sin duda, uno de los principales obstáculos en el tratamiento de la hipertensión arterial es su naturaleza asintomática, incluso en pacientes de alto riesgo con cifras tensionales muy elevadas, lo que hace que sea muy difícil convencer al paciente de que debe seguir un tratamiento durante años que, además, produce reacciones adversas, y todo para prevenir unos eventos que podrían aparecer en un futuro indeterminado, o no. El problema se acentúa cuando el paciente suspende el tratamiento y observa que vuelve a encontrarse bien, ya que las reacciones adversas del tratamiento desaparecen. Todo esto hace que menos del 45% de los pacientes hipertensos tratados presenta cifras de PAS/PAD <140/90 mmHg y el problema se acentúa en pacientes diabéticos o con nefropatías crónicas, en los que el control se consigue en menos del 15% de los pacientes.

En Estados Unidos, hasta un 14% de las prescripciones realizadas por los médicos no llegan a dispensarse en las farmacias y otro 13% sí se dispensa, pero el paciente no toma la medicación. Este problema aumenta en la población anciana, un porcentaje importante de la cual presenta algún tipo de incapacidad física o psíquica para tomar la medicación. De hecho, al cabo de un año de tratamiento, el porcentaje de ancianos que recoge en la farmacia la prescripción es menor del 50% y solo el 26% sigue el tratamiento de forma adecuada.

El incumplimiento del tratamiento antihipertensivo se traduce en un incremento en los gastos sanitarios derivados tanto de la asistencia sanitaria (consultas, asistencia a urgencias, hospitalizaciones por eventos

cardiovasculares) como de la falta de productividad, y es responsable de entre un 2 y un 12% de las hospitalizaciones.

Las principales causas del incumplimiento o abandono del tratamiento antihipertensivo son la aparición de reacciones adversas (en contraste con la ausencia de síntomas asociados a la propia enfermedad), la ineficacia o mala indicación del fármaco seleccionado, el desconocimiento por parte del paciente del riesgo cardiovascular que representa la hipertensión arterial persistente, la utilización de dosis inadecuadas o de tratamientos complicados que dificultan el seguimiento, y el uso simultáneo de fármacos con efectos vasopresores (vasoconstrictores nasales sistémicos, anticonceptivos, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina A, etc.).

La **persistencia del tratamiento** también varía en función del tipo de agente antihipertensivo y, por tanto su elección inicial es determinante. Un estudio (*Caro, 1999*) realizado en 22.000 pacientes recientemente diagnosticados de hipertensión arterial analizó el papel que la elección inicial de un determinado fármaco tenía en la persistencia del tratamiento, observando que después de 6 meses, la persistencia con la terapia era pobre y diferente según la clase de agente terapéutico inicial: 80% de los diuréticos, el 85% de los betabloqueantes, el 86% para los calcioantagonistas y 89% para los IECA ($p <0,001$). Estas diferencias siguieron siendo significativas en edad, sexo y estado de salud en el año siguiente y los cambios en el régimen terapéutico también se asociaron con la falta de persistencia en el tratamiento.

Un estudio más reciente (*Selmer, 2012*), realizado para evaluar la persistencia de tratamiento y el cambio del mismo durante un período de 4 años en pacientes tratados con tiazidas y/o ARA II como tratamiento de primera línea, incluyó a todos los usuarios iniciales de los fármacos antihipertensivos entre 2005 y 2009 registrados en la base de datos de recetas de Noruega. Entre los 78.453 nuevos usuarios de antihipertensivos en 2005, las mujeres comenzaron más a menudo con tiazidas que los hombres (30 vs. 25%) y con menor frecuencia con los ARA II (22 vs 25%). En los hombres, el riesgo de no persistencia en el tratamiento antihipertensivo fue significativamente menor entre los usuarios iniciales de ARA II que entre los usuarios de tiazidas ($rr=0,87$; $IC_{95\%}$ 0,81 a 0,94), aunque en las mujeres no se encontró una diferencia significativa. Después de 4 años, el 49% de los hombres y el 51% de las mujeres que habían comenzado con tiazidas las seguía utilizando vs. 65% de los varones tratados con ARA II y el 60% de las mujeres con ARA II.

También es importante informar y formar desde la consulta médica y desde la oficina de farmacia sobre la automonitorización de la presión arterial de los propios pacientes. En este sentido, aunque diferentes estrategias de automonitorización y autotitulación terapéutica han demostrado mejorar el control en pacientes hipertensos, existían dudas sobre el posible beneficio que ello podría tener en **pacientes de alto riesgo**. Por este motivo, se llevó a cabo un ensayo clínico abierto (*McManus, 2014*), en el que se incluyeron 555 pacientes hipertensos mayores de 35 años, seguidos por su médico de familia

y con enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, con cifras de tensión arterial entre 130-180/80-100 mmHg y capaces de realizar el autocontrol de la presión arterial. Los pacientes incluidos en el grupo intervención (autocontrol) fueron entrenados en la utilización de tensiómetros automáticos y manejo de la medicación según un algoritmo individualizado elaborado con su médico de familia. Los pacientes del grupo control (práctica habitual) realizaron una primera visita con un médico de familia para valoración de la presión arterial y revisión del tratamiento, fijándose los objetivos de tensión arterial, visitas de seguimiento y tratamiento a criterio del médico de familia. A los 12 meses se observó una diferencia en las medias de la PAS de 9,2 mmHg (IC_{95%} 4,9 a 12,7) entre los dos grupos, con menor PAS en el grupo intervención, mientras que a los 6 meses la diferencia era de 6,1 mmHg (IC_{95%} 2,9 a 9,3). La diferencia en la prescripción de fármacos antihipertensivos fue de 0,9 (IC_{95%} 0,7 a 1,2), siendo mayor en el grupo de intervención (3,34; IC_{95%} 3,1 a 3,7) que en el grupo control (2,61; IC_{95%} 2,4 a 2,9), pero no se observaron diferencias en cuanto a efectos secundarios.

Bibliografía

- Abalos E, Duley L, Steyn D. Tratamiento con medicamentos antihipertensivos para la hipertensión leve o moderada durante el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 2. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252
- Abellán J, Segura J; Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). El 15% de los hipertensos podrían prescindir de los fármacos si realizaran ejercicio físico (29 de febrero de 2016). <http://www.seh-lelha.org/prensa/NP290216.pdf>
- Arguedas J, Leiva V, Wright J. Objetivos de presión arterial para la hipertensión en pacientes con diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 10. Art. No.: CD008277. DOI: 10.1002/14651858.CD008277
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P et al. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
- Brown TJ, Todd A, O'Malley CL, Moore HJ, Husband AK, Bambra C, et al. Community pharmacy interventions for public health priorities: a systematic review of community pharmacy-delivered smoking, alcohol and weight management interventions. *Public Health Res* 2016; 4(2). DOI: 10.3310/phr04020
- Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999; 160(1): 41-6.
- Catalá López F, Sanfélix Gimeno G, García Torres C, Ridaó M, Peiró S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants. *J Hypertens.* 2012; 30(1): 168-76. doi: 10.1097/JH.0b013e32834d30ec.
- Coca A, Bertomeu V, Dalfo A, Esmatges E, Guillén F, Guerrero L, et al. Automedida de la presión arterial. Documento de Consenso Español 2007. *Hipertensión (Madr.)*. 2007; 24(2): 70-83.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Plan estratégico para el desarrollo de la Atención Farmacéutica: hipertensión (resultados). *Panorama Actual Med* 2008; 32(314): 605-15.
- Cormick G, Ciapponi A, Cafferata M, Belizán J. Suplementos de calcio para la prevención de la hipertensión primaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 6. Art. No.: CD010037. DOI: 10.1002/14651858.CD010037
- Cuéllar Rodríguez S. Clevidipino (Cleviprex®) en hipertensión perioperatoria. *Panorama Actual Med* 2014; 38(370): 56-60.
- de Moraes AC, Lacerda MB, Moreno LA, Horta BL, Carvalho HB. Prevalence of high blood pressure in 122,053 adolescents: a systematic review and meta-regression. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e232. doi: 10.1097/MD.0000000000000232.
- Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15; 8: CD006742. doi: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
- Divison JA; Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Hasta un 20% de los casos de hipertensión se controla gracias a que el paciente se toma la tensión en casa (29 de septiembre de 2015). <http://www.seh-lelha.org/prensa/NPAMPA290915.pdf>
- Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25(1): 173-83. doi: 10.17219/acem/58998.
- Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(14): 1552-62. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.059.



- **Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al.** Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015; 351: h4865. doi: 10.1136/bmj.h4865.
- **Emdin CA, Callender T, Cao J, Rahimi K.** Effect of antihypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials. *Europace*. 2015; 17(5): 701-10. doi: 10.1093/europace/euv021.
- **Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Symplicity HTN-2 Investigators.** Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
- **Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, D Pharm, Corella D, Arós F, et al; the PREDIMED Study Investigators.** Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957-67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- **Gómez-Huelgas R, Giner-Galván V, Mostaza JM, Cuende JI, de Miguel-Yanes JM, Rovira E, et al; SEMI Working Group.** Unanswered clinical questions in the management of cardiometabolic risk in the elderly: a statement of the Spanish Society of Internal Medicine. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 193. doi: 10.1186/1471-2261-14-193.
- González Albarrán O; Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Más de la mitad de los diabéticos tipo 2 son hipertensos (21 de mayo de 2014). <http://www.sch-lelha.org/prensa/NP-DiabetesyHTA.pdf>
- **Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS.** Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients. A matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309-18. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
- **He F, Li J, MacGregor G.** Efecto de la reducción moderada de la sal a más largo plazo en la presión arterial. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 4. Art. No.: CD004937. DOI: 10.1002/14651858.CD004937
- **Ho M, Li E, Wright J.** Eficacia hipotensora de la coenzima Q10 para la hipertensión primaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 3. Art. No.: CD007435. DOI: 10.1002/14651858.CD007435.
- **Jarari N, Rao N, Peela JR, Ellafi KA, Shakila S, Said AR, et al.** A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens*. 2016; 22: 7. doi: 10.1186/s40885-016-0042-0.
Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, Mirrahimi A, Blanco-Mejia S, Di Buono M, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(4): 914-21. doi: 10.3945/ajcn.115.107243.
- **Kalita J, Misra UK, Kumar B.** Is beta-blocker (atenolol) a preferred antihypertensive in acute intracerebral hemorrhage? *Neurol Sci*. 2012 Oct 9. doi: 10.1007/s10072-012-1210-y
- **Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S.** Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525
Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(31): e1317. doi: 10.1097/MD.0000000000001317.
- **Llisterri JL, Rodriguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, González-Alsina D, División JA, Pallarés V, Beato P; Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians Group HTASEMERGEN; PRESCAP 2010 investigators.** Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens*. 2012; 30(12): 2425-31. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283592583.
- **Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators.** Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
- **McManus RJ, Mant J, Hague S, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al.** Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease. The tASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(8): 799-808. doi:10.1001/JAMA.2014.10057.
- **Musini V, Nazer M, Bassett K, Wright J.** Eficacia hipotensora de la monoterapia con diuréticos tiazídicos para la hipertensión primaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 5. Art. No.: CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.
Musini VM, Rezapour P, Wright JM, Bassett K, Jauca CD. Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5: CD003825. doi: 10.1002/14651858.CD003825.pub4.
- **O'Connor PJ, Trower NS, Vazquez-Benitez G, Desai JR, Schmittiel JA, Margolis KR, et al.** Benefits of early hypertension control on cardiovascular outcomes inpatients with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 322-7. doi: 10.2337/dc12-0284.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** ¿Es la hipertensión un problema frecuente? <http://www.who.int/features/qa/82/es/index.html>; mayo 2012.
Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(6): 558. doi: 10.1007/s11906-015-0558-9.
- **Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L.** The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28; 2: CD010398. doi: 10.1002/14651858.CD010398.



- **Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, Dobson JE, Dahlöf JE, Sever PS et al.** Prognostic factor significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
- **Rothwell PM.** Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938-48.
- **Sabaté S, Briones Z, Sierra P, Mazo V, Paluzie G, Campos JM.** La hipertensión arterial como factor de riesgo de complicaciones perioperatorias. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007; 54 (Extraordinario) .
- **Segura J; Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).** Dejar el tabaco es la medida más eficaz para prevenir enfermedades cardiovasculares en pacientes hipertensos (28 de mayo de 2015). <http://www.seh-lelha.org/prensa/DiaMundialSinTabaco280515.pdf>
- **Segura J; Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).** Cerca de 10 millones de españoles hipertensos no tienen controlada su enfermedad (13 de mayo de 2015). <http://www.seh-lelha.org/prensa/NP-DiabetesyHTA.pdf>
- **Selmer R, Blix HS, Landmark K, Reikvam A.** Choice of initial antihypertensive drugs and persistence of drug use--a 4-year follow-up of 78,453 incident users. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(10): 1435-42. doi: 10.1007/s00228-012-1261-2.
- **Sicras A, Velasco S, Navarro R.** Perfil de comorbilidad, grado de control, uso de recursos sanitarios y presencia de evento cardiovascular en sujetos con hipertensión arterial en el ámbito de la atención primaria de salud. *Hipertens Riesg Vasc*. 2009; 26(5): 201-12.
- **Sierra P, Galcerán JM, Sabaté S, Martínez-Amenós A, Castaño J, Gil A.** Documento de Consenso sobre Hipertensión Arterial y Anestesia de las Sociedades Catalanas de Anestesiología e Hipertensión Arterial. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2009; 56(8): 493-502.
- **Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).** Cuatro de cada diez españoles mayores de 35 años ya sufren hipertensión arterial (9 de octubre de 2015). <http://www.seh-lelha.org/prensa/DiaNacionalHTA2015.pdf>
- **Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).** La hipertensión es el problema de salud más frecuente en España entre mayores de 65 años. (9 de marzo de 2016). <http://www.seh-lelha.org/prensa/Notalnaugura2016.pdf>
- **Tamargo Menéndez J, Barana Muñoz A.** Terapéutica de la hipertensión. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 249-266.
- **Wald NJ, Law MR.** A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003; 326(7404): 1419.
- **Wille E, Scholze J, Alegria E, ferri C, Langham S, Stevens W et al.** Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain And Italy. *Eur J Health Econom* 2010; 12(3): 205-18. doi: 10.1007/s10198-010-0223-9.
- **Wisloff T, Selmer R, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim O, Kristiansen I.** Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease – A cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012; 12: 26.
- **Wong G, Wright J.** Eficacia hipotensora de los betabloqueantes no selectivos en la hipertensión primaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 2. Art. No.: CD007452. DOI: 10.1002/14651858.CD007452
- **Wong G, Laugeronne A, Wright J.** Eficacia hipotensora de los betabloqueantes duales alfa y beta en la hipertensión primaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 8. Art. No.: CD007449. DOI: 10.1002/14651858.CD007449
- **Wong GWK, Boyd HN, Wright JM.** Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD007451. DOI: 10.1002/14651858.CD007451.pub2.
- **Xavier D, Noby M, Pradeep J, Prem P.** Letter to editor. Pattern of drug use in hypertension in tertiary hospital: Across-sectional study in the inpatients ward. *Indian J Pharmacol*. 2001; 33: 456-7.
- **Xu R, Sun S, Huo Y, Yun L, Huang S, Li G, Yan S.** Effects of ACEIs Versus ARBs on Proteinuria or Albuminuria in Primary Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(39): e1560. doi: 10.1097/MD.0000000000001560.
- **Xue H, Lu Z, Tang W, Pang L, Wang G, Wong G, Wright J.** Fármacos de primera línea que inhiben el sistema renina angiotensina versus otras clases de hipotensores de primera línea para la hipertensión. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 1. Art. No.: CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.
- **Yang J, Wang HP, Zhou LM, Zhou L, Chen T, Qin LQ.** Effect of conjugated linoleic acid on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 11. doi: 10.1186/s12944-015-0010-9.