



**CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS**

# Punto Farmacológico nº 74

## Hipertensión arterial



# HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## SUMARIO

- ¿Qué es la hipertensión arterial?
- 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
  - o Hipertensión “de bata blanca” y “enmascarada”
- La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular
- Epidemiología e impacto socioeconómico
  - o Epidemiología y control de la hipertensión
  - o ¿Cuánto cuesta la hipertensión?
  - o Importancia de la variabilidad de la hipertensión
- Etiopatogenia
- Prevención y tratamiento
  - o Objetivos generales
  - o Modificación del estilo de vida (tratamiento no farmacológico)
    - Intervenciones
    - Hipertensión y dieta mediterránea
  - o Tratamiento farmacológico
    - Aspectos generales
    - Fármacos antihipertensivos
      - Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA)
      - Calcioantagonistas (CA, bloqueantes de los canales lentos del calcio)
      - Betabloqueantes (BBA, bloqueantes beta-adrenérgicos)
      - Diuréticos
      - Otros antihipertensivos
    - Criterios de selección de medicamentos antihipertensivos
      - Consideraciones generales
      - Criterios farmacológicos
      - Criterios de eficiencia
    - Monoterapia vs. tratamiento combinado
    - Tratamiento antihipertensivo en poblaciones especiales
    - Urgencias y emergencias hipertensivas
    - Hipertensión resistente
- El papel del farmacéutico
  - o La hipertensión y la Atención Farmacéutica
  - o La importancia del incumplimiento terapéutico en la hipertensión
- Bibliografía
- Web de interés

El **Día Mundial de la Hipertensión** fue establecido el 17 de mayo por la **Liga Mundial de la Hipertensión** (*World Hypertension League*) para destacar la extraordinaria importancia de la hipertensión y mejorar la comunicación al público sobre su prevención, detección y tratamiento. Este año de 2013, el lema elegido es **Healthy Heart Beat-Healthy Blood Pressure** (*Latido saludable – Presión sanguínea saludable*).

Asimismo, el **Día Mundial de la Salud** se celebró el pasado día 7 de abril para conmemorar el aniversario de la creación de la **Organización Mundial de la Salud** en 1948. Como cada año, se eligió para tal día un tema que pusiera de relieve algún aspecto de interés prioritario para la salud pública mundial y, en este año de 2013, el tema elegido fue precisamente la hipertensión.

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.

## ¿Qué es la 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
<b>Hipertensión</b>		
Grado 1 (ligera)	140-159	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (grave)	> 180	> 110
Sistólica aislada	≥ 140	< 90

Cuando 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 y 3.

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*).

## Determinación de la presión arterial

La medida de la presión arterial es seguramente una de las exploraciones clínicas convencionales más comúnmente realizadas. Sin embargo, en la práctica cotidiana es una de las medidas que se realiza de forma menos fiable y con un escaso cumplimiento de las

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. 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) las cifras de PAS/PAD deberían ser <130/80 mmHg, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria importante (>1 g/24 h), las

recomendaciones aportadas por las diferentes guías nacionales e internacionales, según reconoce el *Documento de Consenso Español 2006 (Coca, 2006)*. A la medida tradicional en la consulta (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)*; en este sentido, cabe indicar que más de la mitad de los aparatos de medida de AMPA disponibles en España no han sido clínicamente validados.

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 de la PA en reposo psicofísico.

Sin embargo, la presión arterial es un parámetro variable, intensamente influido por múltiples factores, por lo que su medida debe ser metodológicamente rigurosa a fin de evitar calificar erróneamente al paciente de como hipertenso o normotenso.

### **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 medida la tensión apoyados, piernas rectas (no cruzadas).
  - o Evitar estados de incomodidad (ganas 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, no 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 los antihipertensivos)
  - o Medir en pacientes sintomáticos o con agitación psíquica y/o emocional
  - o Tiempo prologado de espera antes de la determinación
- Aspectos a considerar:
  - o Presencia de reacción de alerta que sólo es detectable por comparación con medidas ambulatorias. 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).

### **Condiciones dependientes del equipo de medida a utilizar**

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

### **Condiciones dependientes de la técnica de medida**

- Colocación del manguito:
  - Seleccionar el brazo con presión arterial más elevada, si lo hubiese (en el caso de que en ocasiones anteriores se hubiera manifestado esta diversidad)
  - Ajustar sin holgura y sin que comprima
  - 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:*
  - o Con visión y audición suficiente
  - o Con capacidad intelectual suficiente
  - o Con motivación para su autocontrol
  - o Con buen cumplimiento de las prescripciones
  - o 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:*
  - o Con déficits físicos y/o psíquicos que dificulten la práctica de la técnica, salvo que exista un cuidador responsable y fiable
  - o Con personalidad obsesivo-compulsiva
  - o Sin motivación para su autocontrol
  - o Con sospecha de manipulación de las lecturas
  - o Con tendencia a la automedicación según los resultados
  - o Con arritmias y temblor importante (es recomendable una valoración individual)
  - o Los afectos de pseudohipertensión con rigidez arterial extrema

### **Hipertensión “de bata blanca” y “enmascarada”**

La obtención de cifras tensionales normales en casa y altas en la consulta, en las mismas condiciones, es lo que se denomina “hipertensión de bata blanca”; es decir, el efecto que provoca el profesional sobre el paciente y la respuesta de éste en términos de incremento de la presión arterial. Se estima que la hipertensión arterial de bata blanca aparece al menos en el 20% de los pacientes. En ocasiones, el efecto “bata blanca” se lo produce a sí mismo el propio paciente cuando es él quien realiza la medida (AMPA); 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 asociada a la determinación por un profesional sanitario, 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 en los siguientes epígrafes, típicamente hipertensores.

La situación inversa a la hipertensión de la “bata blanca” es la “hipertensión enmascarada”, que corresponde a la obtención de cifras tensionales altas en casa (AMPA) y normales en la consulta) que aparece hasta en un 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 indicador favorable para para cada persona; de hecho, los pacientes que no presentan esta caída de la presión arterial durante la noche (es decir, con poca o nula reserva hemodinámica) se denominan *nondippers* y presentan un mayor riesgo cardiovascular.

En condiciones normales (*dippers*), la reducción de la presión arterial va seguida de un rápido incremento en los valores y de la frecuencia cardiaca (así como 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.

### ***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 cardiaca, 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 cardiaca
- 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

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 obligar a un esfuerzo preventivo importante.

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

Un metaanálisis 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 metaanálisis 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. Ello permitió calcular que una reducción de 5-6 mmHg en la PAS y de 10-12 mmHg en la PAD se asociaba a una reducción en la incidencia de ictus (38%), cardiopatía isquémica (16%) y mortalidad vascular (22%). La importancia del control de la PA queda reflejada por el hallazgo de que reducciones de solo 2-3 mmHg en la PAD disminuyen en un 9% el riesgo de accidentes cerebrovasculares y en un 5% el de insuficiencia cardiaca congestiva.

El riesgo de muerte cardiovascular es al menos el doble en ancianos (> 70 años) con hipertensión arterial sistólica aislada que en normotensos y su tratamiento también reduce la incidencia de accidentes cerebrovasculares (36%) y la combinación de infarto agudo de miocardio no fatal y muerte coronaria (27%). Este efecto beneficioso es similar en ambos sexos y está presente en diversos grupos étnicos.

## ***Epidemiología e impacto socioeconómico***

### **Epidemiología y control de la hipertensión**

A nivel mundial, uno de cada tres adultos tiene la tensión arterial elevada, trastorno que causa aproximadamente la mitad de todas las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía. Se considera que ese problema fue la causa directa de 7,5 millones de defunciones en 2004, lo que representa casi el 13% de la mortalidad mundial (OMS, 2012). En casi todos los países de ingresos altos, el diagnóstico y tratamiento generalizado de esas personas con medicamentos de bajo costo ha propiciado una extraordinaria reducción de la tensión arterial media en todas las poblaciones, lo que ha contribuido a reducir la mortalidad por enfermedades del corazón. Por ejemplo, en 1980, casi un 40% de los adultos de la Región de Europa de la OMS y un 31% de los adultos de la Región de las Américas padecían hipertensión. En 2008 la cifra había caído a menos del 30% y el 23%, respectivamente.

En la Región de África de la OMS, en cambio, se estima que en muchos países más del 40% (y hasta el 50%) de los adultos sufren hipertensión, y esa proporción va en aumento. En los países en desarrollo, muchas personas con hipertensión siguen sin estar diagnosticadas, y se ven así privadas de un tratamiento que podría reducir significativamente su riesgo de defunción y discapacidad por cardiopatía o accidente cerebrovascular.

En España, el tratamiento y el control de la presión arterial han sido objeto de numerosos estudios de carácter epidemiológico. Uno de los más recientes y amplios (*Llisterri, 2012*) ha sido un estudio multicéntrico de corte transversal en los que aproximadamente 2.900 médicos generales incluyeron, siempre en el mismo mes, cuatro enfermos hipertensos consecutivos que acudieron a la consulta ambulatoria, entre 2002 y 2010. 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.

A pesar de que este estudio ofrece una imagen favorable y esperanzadora, debe destacarse que, como recogen los propios datos, en torno a la mitad de los pacientes que acuden con alguna regularidad a las consultas médicas siguen con mal control antihipertensivo.

Hay incluso otros estudios no menos recientes ni rigurosos que 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 meta-análisis 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<sub>95%</sub> 64,1 a 69,9%), pero fue 87,6% (IC<sub>95%</sub> 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.

¿Y qué ocurre en otros países desarrollados? Pues algo parecido a lo que ocurre en España: aunque el control de la hipertensión va en aumento, la prevalencia de la hipertensión total sigue aumentando en los Estados Unidos. Esto es al menos la principal conclusión a la que llegaron los autores de un amplio estudio epidemiológico realizado sobre 1,3 millones de adultos estadounidenses, en el que se investigó la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión entre 2001-2009 (*Olives, 2013*).

Los autores de este estudio analizaron las tendencias en la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión en varias localizaciones de Estados Unidos a partir de datos de la Encuesta Nacional de Nutrición (NHANES) en cinco olas de dos años desde 1.999 hasta 2.008, incluyendo 26.349 adultos de 30 años y desde el Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo del Comportamiento (BRFSS) 1997 a 2009, incluyendo 1.283.722 adultos de 30 años o más. La mediana de prevalencia de la hipertensión total en el 2009 se estimó en 37,6% (rango: 26,5-54,4%) en los hombres y el 40,1% (rango: 28,5-57,9%) en mujeres, aunque con diferencias estatales en la prevalencia de la hipertensión no controlada (de hasta 8 puntos porcentuales). El control del medio en los hombres fue del 57,7% (rango: 43,4-65,9%) y en las mujeres fue de 57,1% (rango: 43,0 a 65,46%) en 2009, con tasas más altas en los hombres blancos y mujeres negras.

### **¿Cuánto cuesta la hipertensión?**

Hacia casi 20 años, concretamente en 1994, el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo ya estimaba el coste anual de los recursos utilizados en el tratamiento y en los efectos de la hipertensión entre 1.200 y 1.700 millones de euros. 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. Adicionalmente, el 78,9% de los hipertensos recibieron tratamiento farmacológico, siendo éste principalmente en monoterapia (54,1 vs 30,4 %). 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 quienes 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.

La asociación simultánea de varios de los factores de riesgo cardiometabólicos da origen al denominado **síndrome metabólico**, que describiremos con detalle en un epígrafe posterior. En cualquier caso, una característica de éste consiste en que el riesgo cardiovascular real es superior al estimado a través de la cuantificación por los cada uno de los factores de riesgo considerados independientemente. En el caso de los pacientes hipertensos, la existencia del síndrome metabólico es importante habiéndose estimado en una proporción entre el 20 y el 40 por ciento de esta subpoblación.

Hace tres años se llevó a cabo un estudio (*Wille, 2010*) diseñado para modelar la carga económica para el sistema de salud del síndrome metabólico en pacientes hipertensos en España para el año 2008, así como una previsión para 2020, considerando 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.

Los resultados mostraron que en España el 22% de los hipertensos presentaban síndrome metabólico concomitante. Además, las previsiones para 2020 son de crecimientos importantes (hasta el 45 por ciento 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 en España 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.

### **Importancia de la variabilidad de la hipertensión**

Antes hemos mencionado que los valores de la presión arterial no se mantienen constantes, ni siquiera en las personas formalmente consideradas 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.

Uno de los éxitos alcanzados por la *Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)* es poder estudiar este fenómeno de la **variabilidad** y, en su caso, la relación entre ella y la afectación de órganos diana o el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. En este sentido, 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 del riesgo. Estos hallazgos apoyarían 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.

### ***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 minuto (VM<sup>1</sup>)* 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 muy distintos pero complementarios. En un 5-6% de los pacientes, la hipertensión arterial tiene una etiología conocida (enfermedad vascularrenal, 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  $\alpha$ -adrenérgicos, con efecto vasoconstrictores) y de los niveles de mediadores vasoconstrictores circulantes (catecolaminas, angiotensina II, aldosterona, vasopresina) y locales, principalmente endoteliales (óxido nítrico, prostaglandina I<sub>2</sub>, endotelina-1, angiotensina II, adenosina, radicales libres de O<sub>2</sub>).

El riñón juega un papel central en el origen de la hipertensión arterial, fundamentalmente a través de la retención de sodio (Na<sup>+</sup>) 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 vascularrenales (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<sup>+</sup> y agua. Por otro lado, la disminución del flujo sanguíneo renal secundario a una reducción de la presión de

---

<sup>1</sup> El término **Volumen Minuto** es lo que se conoce como **gasto cardíaco** o **débito cardíaco**, que hacer referencia al volumen de sangre expulsada por un ventrículo durante un minuto.

perfusión facilita la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y aumenta la producción de angiotensina II y aldosterona que, a su vez, producen un efecto vasoconstrictor, aumentan el tono simpático y facilitan la retención de Na<sup>+</sup> 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.

## ***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 y prevenir la morbimortalidad 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 previa 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 hipertenso 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 tabla<sup>2</sup>, 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%.

---

<sup>2</sup> 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.

**Presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD), mmHg**

Otros FRCV, LOS o enfermedad	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
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.

## Modificación del estilo de vida (tratamiento no farmacológico)

### Intervenciones

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.

Entre los hábitos cotidianos más comunes identificados como nocivos en relación con la hipertensión arterial podemos citar los siguientes:

- **Alimentación rica en grasas (especialmente, si son saturadas) y/o sal:** En un 50-60% de los hipertensos la ingesta de sal produce una respuesta presora, es decir, son “sensibles a la sal”. En ellos, la restricción de la ingesta de sodio (<4 g/día) reduce la PAS/PAD en 7/4 mmHg de media y produce efectos beneficiosos sobre la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda y el remodelado de la pared vascular, particularmente en ancianos. 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 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.
- **Sobrepeso u obesidad, y sedentarismo:** Casi un 35% de los hipertensos son obesos y la prevalencia de hipertensión arterial supera el 50% en la población obesa. 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.
- **Abuso de bebidas alcohólicas:** La ingesta de alcohol debe ser inferior a 30 g/día, equivalentes a 300 mL/día de vino y a 600 mL/día de cerveza (estas cifras deben reducirse a la mitad en las mujeres).
- **Tabaquismo:** Aunque no se ha demostrado que el tabaquismo aumente la presión arterial, varias sustancias presentes en el humo del tabaco producen disfunción endotelial, facilitan el desarrollo de la placa de ateroma, aumentan las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub> 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). Por tanto, el paciente hipertenso debe dejar de fumar.

### Hipertensión y dieta mediterránea

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.

Un reciente estudio (*PREDIMED*: Prevención con Dieta Mediterránea) ha analizado 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 incluyó en el estudio a 7.447 personas con edad media de 67 años (55-80), 57 % mujeres, con valor medio del IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>. 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 de oliva extra virgen o de frutos secos. Además, para verificar la adherencia a la dieta se analizaron dos biomarcadores, el nivel urinario de hidroxitirosol<sup>3</sup> 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, ictus y muerte de origen cardiovascular.

Los resultados 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<sub>95%</sub> 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<sub>95%</sub> 0,54 a 0,96; p=0,03) con frutos secos, en relación al grupo que utilizó la dieta control.

<sup>3</sup> El **hidroxitirosol** es el 3,4-dihidroxifeniletanol o DOPET. Se trata de producto de naturaleza polifenólica, que es considerado como uno de los antioxidantes naturales más potentes.

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 eventos CV mayores.

Algo que también es muy relevante es que al final del estudio la ingesta de grasa fue similar entre todos los grupos y, aunque hubo un consumo más alto de pescado y legumbres en los casos, pero no se produjo esto mismo en otros grupos de alimentos. En definitiva, las diferencias más importantes consistieron en la ingesta de aceite de oliva y de frutos secos, lo que sugiere abiertamente que la mayor parte de los beneficios aportados por la dieta mediterránea se deben a estos suplementos, por otro lado, 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 con 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.

## **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  $\geq 140$  mmHg o una diastólica (PAD) mantenida  $\geq 90$  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 cardiovasculares (diabetes, insuficiencia cardíaca, accidentes cardiovasculares). Recordando las

características que condicionan un *riesgo cardiovascular alto o muy alto*, pueden ser resumidas como sigue:

- PAS  $\geq$ 180 mmHg y/o PAD  $\geq$ 110 mmHg
- PAS  $>$ 160 mmHg con PAD baja ( $<$  70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- $\geq$  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.

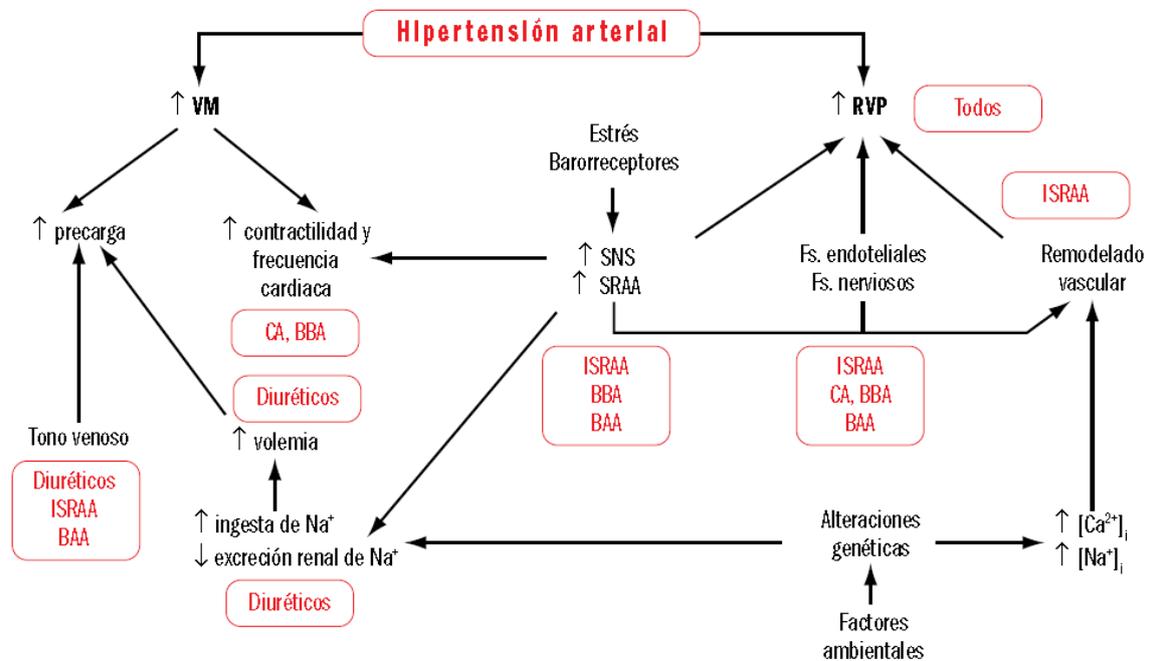
Es importante tener en cuenta que la reducción de la presión arterial no debe ser ilimitada, toda vez que se crearían problemas adicionales para el paciente. Por tanto, el objetivo es *normalizar* la tensión arterial; es decir, ajustar las cifras tensionales a niveles considerados *normales* para la 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.

En general, todos ellos reducen las resistencias vasculares periféricas (RVP), aunque lo hacen a través de diferentes mecanismos (ver figura 1). Además, los diuréticos disminuyen la volemia y el volumen minuto (VM), y los betabloqueantes (BBA) reducen la frecuencia, la contractilidad y el VM cardiacos. Otros fármacos antihipertensivos también disminuyen las RVP, pero no se ha demostrado que reduzcan la morbimortalidad del paciente hipertenso, por lo que no se recomienda su uso de forma expresa, salvo en situaciones muy específicas. Además, estos fármacos no se pueden utilizar en

monoterapia, ya que es necesario asociarlos a un diurético tiazídico para evitar la aparición de edemas y a un BBA para evitar la taquicardia refleja secundaria a su acción vasodilatadora arteriolar.



### ***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*, al producir vasodilatación venosa y disminuir la presión telediastólica, y la *postcarga*, por la vasodilatación arterial, disminuyendo las resistencias periféricas. Incrementa por lo tanto el gasto cardíaco en el corazón insuficiente, a la vez que reduce el tono simpático que

parece estar aumentado en este cuadro. Asimismo, muestra una interesante actividad cardioprotectora, debido a las siguientes causas:

1. Reduce 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. Presenta un efecto antiarrítmico al reducir el tono simpático y las demandas miocárdicas de oxígeno, y al aumentar el flujo coronario y la kalemia.
3. Muestra 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. Disminuye 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 pacientes hipertensos negros 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.

#### *ARAI (Antagonistas de receptores de angiotensina II)*

Se trata de agentes que actúan como antagonistas competitivos del receptor  $AT_1$  de la angiotensina II, que está presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal. Existen también receptores  $AT_2$ , pero los ARAII son mucho más selectivos frente a los  $AT_1$  que sobre los  $AT_2$ . 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 ARAII se ha observado un incremento de los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor  $AT_1$  favorecería la unión de la angiotensina II al receptor  $AT_2$ , que se ha asociado a efectos vasodilatadores, antiproliferativos, diuréticos y natriuréticos, aunque este punto no está esclarecido totalmente.

Los ARAII 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, 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 ARAII 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.

Los ARAII, 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 ARAII son de desarrollo más lento que los de los IECA, por lo que dan lugar más raramente a fenómenos de hipotensión. En España están comercializados candesartán, irbesartán, eprosartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

### ***Calcioantagonistas (CA, bloqueantes de los canales lentos del calcio)***

El término *calcioantagonista* no es correcto en términos estrictamente farmacológicos, ya que en realidad estos fármacos no antagonizan directamente el calcio. Se trata de agentes que bloquean determinados canales intermembranales de calcio, motivo por el que se les denomina también *bloqueantes de los canales del calcio*. No obstante, dado el término calcioantagonista es empleado con profusión hemos preferido hacer uso del mismo.

### ***Dihidropiridinas (DHP)***

Se trata de un amplio grupo de fármacos con acción antihipertensiva y antiangiosa. El término *dihidropiridina* hace alusión al núcleo básico 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. Estas 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 antiangiosa deriva también de la vasodilatación, que disminuye la resistencia periférica y la postcarga, 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 de coronarias, como la angina de Prinzmetal. La administración a pacientes con angina mejora la sintomatología (aumento del tiempo total de ejercicio, del tiempo hasta la aparición de la angina y del tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST del electrocardiograma). En

ensayos clínicos varias dihidropiridinas han demostrado que son capaces de reducir tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de nitroglicerina.

En España están comercializados amlodipino, barnidipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino

#### **Otros calcioantagonistas (diltiazem, verapamilo)**

Bloquean también los canales lentos del calcio y, por ello, 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 retrasa 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 postcarga.

Como en el resto de los calcioantagonistas, 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 (postcarga). 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, antianginosas y vasodilatadoras periféricas clínicamente útiles.

#### **Betabloqueantes (BBA, bloqueantes beta-adrenérgicos)**

Todos los fármacos de este grupo actúan bloqueando los receptores beta ( $\beta$ ) 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;  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ ) están presentes en numerosos tejidos y órganos, su bloqueo puede conducir a un amplio conjunto de acción, tanto clínicamente favorables como desfavorables. Por este motivo, fueron desarrollados los betabloqueantes selectivos (para los receptores  $\beta_1$ ) y aunque tal selectividad no es absoluta, permite evitar o paliar determinados efectos adversos potencialmente asociados a los no selectivos (como la broncoconstricción).

Teóricamente, todos los betabloqueantes adrenérgicos pueden desarrollar acciones antihipertensivas, antianginosas y antiarrítmicas. La acción antihipertensiva se debe a que reducen el gasto cardiaco (disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardiaca), reducen el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina (con la disminución consecuente de la angiotensina II), ejercen un efecto antisimpaticolítico 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<sub>2</sub> 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 cardiaco). Los beta-bloqueantes disminuyen la frecuencia y la contractilidad cardiacas, la postcarga (disminuyen las resistencias vasculares periféricas) y las demandas miocárdicas de oxígeno.

Finalmente, la acción antiarrítmica se debe a que los betabloqueantes aplanan 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<sup>2+</sup> 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<sup>2+</sup> dependiente). Se ha demostrado que su administración en las primeras 24 horas postinfarto de miocardio reduce la muerte súbita, el área de infarto y la incidencia de fibrilación ventricular, por lo que se les considera de elección en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

- *Betabloqueantes no selectivos*: nadolol, oxprenolol, propranolol, sotalol, timolol.
- *Betabloqueantes selectivos ( $\beta_1$ )*: 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.

El **carvedilol** es un antagonista alfa y beta-adrenérgico de tipo no selectivo, con propiedades antioxidantes. Como el resto de los beta-bloqueantes, 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 alfa1-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 esta 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 antianginosas 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 cardíaca 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.

### **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<sub>2</sub>) 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 ión potasio (salvo, obviamente, en los *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.

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 hiperkalemia.

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 ( $\text{Na}^+$ ) 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 (nefrona), inhibiendo el transporte de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) desde el túbulo 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*, aunque se ignora si ésta es de tipo directo o indirecto. Se debe a la liberación de algún factor renal (posiblemente, prostaglandinas). El efecto venodilatador podría contribuir significativamente al efecto diurético de estos fármacos.

Los diuréticos de alto techo no suelen ser más eficaces como antihipertensivos que las tiazidas y tienen más problemas de desequilibrio electrolítico. No obstante, si hay nefropatía terminal o insuficiencia cardiaca pueden ser una buena elección de tratamiento. Son muy parecidos entre sí. En España están comercializados bumetanida, furosemida, piretanida y torasemida.

### **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, actúan sobre el sistema de cotransporte de sodio y cloruro, pero en este caso sobre el situado en las membranas lumbinales de las células del túbulo contorneado distal (no del asa de Henle), bloqueándolo. Con ello se impide la reabsorción de sodio y cloruro. También hay una pérdida de potasio ( $\text{K}^+$ ), 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.

Se consideran tratamiento de primera línea en la hipertensión, han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad de origen cardiovascular. Son especialmente útiles en pacientes con hipertensión sistólica aislada (ancianos), en pacientes con Insuficiencia

cardíaca o en hipertensión arterial en la 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**.

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.

#### **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, claramente inferior al efecto de las tiazidas y de los diuréticos del asa. 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 diuréticos algo más potentes que la espironolactona, aunque menos que los diuréticos del asa y las tiazidas. Dan lugar a la excreción del 5% de sodio filtrado por los riñones. 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.

Finalmente, la **epplerenona** es el primer antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, ello hace que la incidencia de ginecomastia, mastalgia e impotencia sexual sea

inferior con eplerenona que con espironolactona. Está indicada específicamente como tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes infartados. Concretamente, añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, 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.

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 alfa-1-adrenorreceptores situados en la pared vascular. A las dosis terapéuticas tienen poco o ningún efecto sobre la tensión arterial de pacientes normotensos. Mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma; asimismo, ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos sobre los lípidos y sobre el metabolismo de la glucosa y es apropiado para utilizarlo 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, terazosina y urapidilo**

#### *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 del SRA (IECA y ARAII) 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 ARAII 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 hidrocloreotiazida 25 mg, la adición de aliskiren 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 aliskiren 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 aliskiren 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 aliskiren se asocia con IECA o ARA II, especialmente en pacientes diabéticos o aquellos con deterioro de la función renal.

#### *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 presinápticos alfa<sub>2</sub> ( $\alpha_2$ ) adrenérgicos 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 alfa<sub>2</sub>-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 I<sub>1</sub>, 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 alfa<sub>2</sub>-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, 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 **nitroprusiato sódico** es un complejo de hierro (nitroferrocianuro 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 arteriolas y venas, reduciendo en consecuencia la resistencia periférica. Aumenta el gasto cardíaco al disminuir la postcarga cardíaca. Se le considera como uno de los fármacos de elección en crisis hipertensivas asociadas a hipertensión maligna, feocromocitoma, insuficiencia cardíaca 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 nitroprusiato reduce la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub>. El nitroprusiato también produce una dilatación de las arterias pulmonares, reduciendo la postcarga del ventrículo derecho.

## Criterios de selección de medicamentos antihipertensivos

### Consideraciones generales

Pese a disponer de más de 40 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 no responden a otros fármacos antihipertensivos, 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, eligiendo el o los fármacos más eficaces y con perfil farmacológico más benigno, *en el contexto específico del paciente*. Para ello, se deben considerar los los siguientes factores:

- 1) **Edad.** En hipertensos ancianos, incluyendo aquellos que presentan hipertensión sistólica aislada, todos los antihipertensivos son efectivos, en particular las *tiazidas* y *dihidropiridinas* de larga duración. En hipertensos de entre 70 y 84 años, el tratamiento durante 25 meses con un CA, 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 hipertensos ancianos las *tiazidas* son de elección, ya que 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 ARAII. En cualquier caso, en ancianos se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas para evitar problemas derivados del ortostatismo (mareos, debilidad, caídas, síncope, etc.).
- 2) **Sexo.** Los *betabloqueantes* y los *IECA* son menos efectivos y peor tolerados en mujeres, que responden bien a *diuréticos* y *calcioantagonistas*. Los *IECA* y *ARAII* 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.
- 3) **Raza.** Los varones blancos jóvenes responden mejor a fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) *-IECA y ARAII-* y a los betabloqueantes, mientras que los hipertensos afroamericanos responden mal a estos fármacos y bien a *diuréticos* (tiazidas), bloqueantes alda-adrenergicos (BAA) y *calcicoantagonistas*.

Además, la incidencia de angioedema inducida por los IECA es 2-4 veces más frecuente en hipertensos afroamericanos que en otros grupos raciales.

- 4) **Características del fármaco.** Los diversos grupos de fármacos antihipertensivos, e incluso los fármacos de una misma familia, difieren en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- 5) **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 *ARAI* en pacientes con historia de angioedema.
- 6) **Coste de los fármacos.** No obstante, el coste no debe predominar nunca sobre la eficacia, la tolerancia y la protección del paciente.
- 7) **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 (hiperglucemia, 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 VM cardiaco, lo que activa el tono simpático y el SRAA, que aumentan las RVP 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 tiazidicos 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 ello, los betabloqueantes y las tiazidas no deben utilizarse en pacientes con síndrome metabólico, alto riesgo de diabetes de nueva aparición o múltiples factores de riesgo

metabólico, aunque muchos de estos inconvenientes no los presentan los nuevos betabloqueantes con propiedades vasodilatadoras (carvedilol y nebivolol).

Por el contrario, los IECA, los ARAII 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 cardíaca, 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 cardíaca, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.

Los *calcioantagonistas* son ideales en hipertensos ancianos con hipertensión sistólica aislada, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis carotídea 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 *calcioantagonistas* también reducen la incidencia de ictus en ancianos con hipertensión sistólica aislada.

Los IECA y ARAII son los fármacos antihipertensivos que mejor previenen o revierten la progresión de la hipertrofia cardíaca 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 ARAII dilatan las arteriolas glomerulares eferentes y disminuyen la presión intraglomerular, previenen la progresión de la nefropatía diabética, evitan la aparición de microalbuminuria o impiden su progresión hasta proteinuria franca, reducen la proteinuria 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 ARAII en pacientes con diabetes de tipo 2. El estudio ONTARGET (*Mann, 2008*) analizó si el bloqueo simultáneo del SRAA con IECA y ARAII 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, síncope, deterioro de la función renal (como consecuencia de una reducción excesiva de la PA), diarrea e hiperpotasemia. En pacientes con fibrilación auricular, los IECA y ARAII 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/ARAI		
Ancianos	Tiazidas/DHP		
Ansiedad	BBA		
Asma/EPOC	IECA/ARAI/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/ARAI	Tiazidas/BBA	
Disfunción eréctil	BAA (doxazosina)	Tiazidas/BBA	
Disfunción ventrículo izdo.	IECA		
Dislipemia	IECA/ARAI/BAA	Diuréticos	
Edema angioneurótico			IECA
Embarazo	BBA, DHP, metildopa	Tiazidas	IECA/ARAI
Enfermedad arterial periférica	CA		
Estenosis renal bilateral			IECA/ARAI
Fibrilación auricular: control	BBA/Diuréticos/Verapamilo		
Fibrilación auricular: profilaxis	IECA/ARAI		
Glaucoma	BBA		
Gota			Tiazidas
Hiperaldosteronismo	AA		
Hiperpotasemia			IECA/ARAI/AA
Hipertrofia cardíaca	IECA/ARAI/CA		
Hipertrofia prostática	BAA		
Hipertensión sistólica aislada	DHP/Diuréticos		
Ictus	DHP/IECA		
Infarto agudo de miocardio	IECA/BBA/ARAI/AA		
Insuficiencia cardíaca	Diuréticos/AA/IECA/BBA/ARAI	DHP	Diltiazem, Verap.
Insuficiencia renal	IECA/ARAI/Diuréticos Asa		AA
Obesidad	Diuréticos		
Nefropatías no diabéticas	IECA/ARAI		
Raza negra	Tiazidas/DHP		
Síndrome metabólico	CA/IECA/ARAI	Tiazidas/BBA	
Taquiarritmias	BBA	DHP	
Vasculopatías periféricas	CA	BBA	

Los *bloqueantes alfa-adrenérgicos*, como la doxazosina, tienen la ventaja de que son los que menor disfunción sexual producen, siendo 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 hidrocálica, y están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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.

## 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 antagonistas del 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.

Las **guías clínicas** siempre han sido consideradas como unas herramientas muy útiles en terapéutica, al ofrecer recomendaciones de actuación que aproximan eficazmente la práctica diaria a las pruebas científicas. Sin embargo, a pesar de que hace más de dos décadas que se viene defendiendo la inclusión de recomendaciones sobre la implicación de los costes del tratamiento de dichas guías, las actuaciones han sido muy poco homogéneas y no se ha avanzado sustancialmente en este aspecto.

Ante dicha diversidad de recomendaciones, se realizó un estudio (*Shah, 2011*) comparando la efectividad de diversas guías internacionales (ATP II, ATP III, JNC 6, JNC 7, Canadá, Europa, UK y Australia) para el manejo de la hipertensión arterial (HTA) e hiperlipidemia (HLP) en pacientes con diabetes de tipo 2. Para tal fin, se valoraron los resultados obtenidos en prevención primaria, incluyendo la probabilidad de insuficiencia coronaria o Accidente cerebrovascular, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un evento y una medida de la eficiencia de cada guía, el coste estimado de la medicación por evento evitado. En el modelo se utilizó una cohorte de diabéticos tipo 2, de 40 a 80 años, con tres factores de riesgo: diabetes de tipo 2, hipertensión e hiperlipemia adecuadamente tratados.

Sin tratamiento, la probabilidad de un evento entre la edad de 40 y la de 80 años se estimó en el 68,5% en hombres y 54,5% en mujeres. Utilizando cualquier guía, se redujeron

dichos riesgos, si bien la diferencia máxima entre los resultados obtenidos por éstas fue de tan sólo un 2% aproximadamente. En base a ello, las diferencias respecto del NNT estimado no fueron muy elevadas. Sin embargo, sí se observaron diferencias relevantes respecto de los costes incurridos. En el análisis de sensibilidad se mostró que el impacto clínico fue pequeño; sin embargo, el impacto económico fue bastante elevado. Por otra parte, la utilización de medicamentos de marca en lugar de genéricos, de precio inferior, multiplicó el coste del tratamiento por cuatro.

En definitiva, parecen existir diferencias significativas en cuanto el coste de la medicación para los pacientes que son tratados con las diferentes guías, sin que se observe diferencias apenas respecto del nivel de efectividad de las mismas. La inclusión en las guías del impacto clínico y económico de su implementación puede dar una visión más adecuada para estimar la idoneidad de su aplicabilidad.

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 carotídea, arteriopatía periférica o insuficiencia renal definida por una creatinina 1,5 veces superior al límite normal). Se identificaron cuatro ensayos clínicos, totalizando 8.912 pacientes (4.481 casos y 4431 controles).

Tras un tiempo de seguimiento de cinco años se verificó que el tratamiento antihipertensivo, en relación al placebo, no reducía la mortalidad total (riesgo relativo,  $rr=0,85$ ; IC95% 0,63 a 1,15). Tampoco la enfermedad coronaria ( $rr=1,12$ ; IC95% 0,80 a 1,57), ni el ictus ( $rr=0,51$ ; IC95% 0,24 a 1,08), ni los eventos cardiovasculares totales ( $rr=0,97$ ; IC95% 0,72 a 1,32). Por el contrario, la suspensión del tratamiento por efectos adversos fue significativamente mayor ( $rr=4,80$ ; IC95% 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:

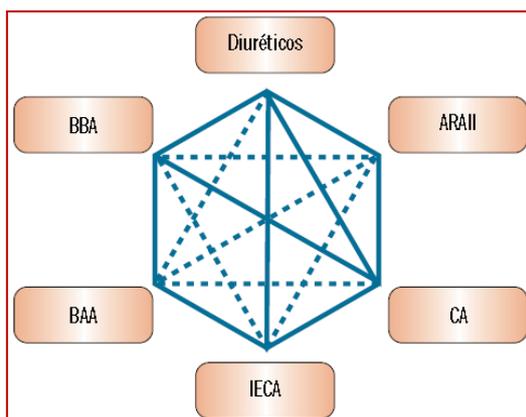
- Sea cual sea el fármaco antihipertensivo empleado, la experiencia clínica demuestra que la monoterapia controla la presión arterial tan solo en el 40-60% de los pacientes con hipertensión leve-moderada.
- Cuando la monoterapia implica incrementar las dosis de un fármaco, ello conlleva frecuentemente un aumento inaceptable en la incidencia de reacciones adversas. Esto ocurre prácticamente en todos los grupos de agentes antihipertensivos, con la excepción de IECA y ARAII.
- 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.
- Cualquier fármaco antihipertensivo en monoterapia produce una reducción media de la PAS/PAD de 9,1/5,5 mmHg y que sus efectos son aditivos.

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.

Evidentemente, no tiene sentido combinar dos fármacos con mismo mecanismo, cuando uno solo de ellos ha sido insuficiente para controlar adecuadamente la presión arterial. Por ello, la combinación de varios fármacos siempre ha de hacer con aquellos que tengan mecanismos de acción distintos y preferentemente 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 *calcioantagonistas (CA)* 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 *ARAI*) produce una vasodilatación arteriovenosa que normaliza la presión transcápilar 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*, *ARAI*) 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  $\beta_1$ -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 *ARAI*, 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 farmacológica 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 realizado recientemente (*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.

Mediante la utilización de bases electrónicas (2005-2009), se analizaron de forma retrospectiva 1.762 adultos con elevación de la presión arterial entre 2005 y 2009, en los que se utilizó tratamiento combinado inicial, en comparación con pacientes de similares características que iniciaron el tratamiento con monoterapia, a los cuales se les cambió posteriormente a tratamiento combinado. Se comparó entre las cohortes la incidencia de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus/accidente isquémico transitorio u hospitalización por insuficiencia cardiaca) 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; IC95% 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; IC95% 0,61 a 0,96 p=0,0223).

Con todo, el mayor uso de fármacos antihipertensivos (no solo para el tratamiento de la hipertensión arterial sino también para la insuficiencia cardiaca, entre otras indicaciones), junto con el masivo uso de los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE), se están asociando a un incremento de la incidencia de insuficiencia renal. Conviene recordar que los diuréticos pueden producir hipovolemia, los IECA y ARAII debido a sus efectos vasodilatadores sobre la arteriola eferente, pueden alterar la hemodinámica renal y reducir el filtrado glomerular. Y, por supuesto, los AINE's, 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 ARAII 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 o IECA o ARAII (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 + ARAII), en ambos casos con AINE se asoció con un aumento del 31% en el riesgo de daño renal agudo (rr=1,31; IC<sub>95%</sub> 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<sub>95%</sub> 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.

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 posterior 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% mayores en aquellos sujetos con una presión arterial media ≥140/90 mmHg en el primer año del inicio de la hipertensión.

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. Sin embargo, hay muy pocos estudios que hayan evaluado el papel de los betabloqueantes en la evolución de los pacientes hipertensos con HIC. Por este motivo, 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 consciencia 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 hipertensos 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<sub>95%</sub> 84% a 91%) la incidencia de eventos coronarios y en un 80% (CI<sub>95%</sub> 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  $\geq 55$  años de edad que tomaran 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.

## 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 cardíaca. 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  $\beta$ -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 las cifras recomendadas.

Obviamente, en estos casos lo primero consiste en descartar la existencia de 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.

Todo ello redundaría en que se sigan buscando nuevas opciones de tratamiento. Así, un grupo de investigadores se ha centrado en bloquear la inervación simpática a nivel renal, como posible mecanismo farmacológico tanto para el desarrollo como el mantenimiento de la hipertensión arterial. 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, por lo que la simpatectomía renal constituiría una alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión severa. Esta opción

se ve además refrendada por los recientes avances en tecnología de cateterismo endovascular, que posibilita, mediante radiofrecuencia, la denervación selectiva en el riñón.

Un ensayo clínico reciente (*Esler, 2012*) ha permitido evaluar la eficacia y seguridad de la **denervación simpática renal** en pacientes resistentes al tratamiento antihipertensivo. Participaron 100 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 85 años, 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. En el caso de mediciones ambulatorias, estos valores fueron similares: 20/12 mmHg vs. 2/0 mm Hg en el grupo control. Por otra parte, no se registraron complicaciones severas asociadas al procedimiento, aunque se observó que el 13% de los pacientes presentaron bradicardia transitoria, que no dejó ningún tipo de secuela, que requirió la administración de atropina. Durante el período de los 6 meses evaluados, 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%. En cuanto a complicaciones cardiovasculares, se identificaron 5 casos de emergencia hipertensiva (3 pacientes tratados y 2 controles) no relacionadas con el incumplimiento terapéutico.

### ***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.

A modo de ejemplo ilustrativo se puede citar la 4ª 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), que la avaló. Esta iniciativa estaba conformada por el desarrollo de dos de los servicios asistenciales y centrada en el paciente hipertenso; la dispensación de antihipertensivos IECA y ARAII, y el Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes hipertensos con algún otro factor de riesgo cardiovascular. La Comisión Nacional de Formación Continuada del Ministerio de Sanidad y Consumo otorgó a la Acción un total de 28 créditos (en tanto que fue también una actividad formativas para los

farmacéuticos participantes y el Ministerio de Sanidad la reconoció como Actividad de Interés Sanitario.

El grado de sensibilización entre los profesionales farmacéuticos españoles queda reflejado por las 7.750 inscripciones, procedentes a 52 Colegios pertenecientes a todas las provincias españolas.

Como paso previo, se consideró como imprescindible que el farmacéutico pudiera reconocer los signos de derivación del paciente al médico, como pueden ser la detección precoz a un paciente no diagnosticado, la identificación de pacientes incumplidores del tratamiento antihipertensivo, farmacológico o no, o la verificación de inseguridad o ineffectividad del tratamiento prescrito. En este caso, de forma consensuada con la SEH-LEHLA, se consideraron los siguientes motivos, causas principales de derivación al médico:

- Valores de presión arterial >140-90 mmHg en repetidas lecturas.
- Grandes diferencias en el valor de la medida en ambos brazos.
- Tensión arterial no controlada e hipertensión no diagnosticada.
- Hipertensión durante el embarazo.
- Sospecha de hipertensión secundaria, de origen no farmacológico.
- Hipertensión asociada a insuficiencia renal crónica, niveles altos de albúmina en orina.
- Hipertensión refractaria o resistente (previo descarte del efecto de “bata blanca”).
- Sospecha de efecto de bata blanca cuando no pueda confirmarse por monitorización ambulatoria de la presión arterial.
- Tratamiento de las emergencias hipertensivas.

Se define como **dispensación** al acto profesional del farmacéutico ante la solicitud de un medicamento por un paciente, mediante una prescripción médica o sin ella, en el caso de que desee automedicarse. Conlleva un intercambio de información farmacéutico-paciente sobre el medicamento, para asegurar que no es inadecuado para la persona a la que va dirigida, y que ésta conoce cuál es el objetivo de dicho tratamiento (para qué lo toma), cómo ha de tomarlo (pauta posológica), durante cuánto tiempo, etc. en orden a garantizar un uso seguro del tratamiento, y a prevenir/evitar situaciones de riesgo de sufrir problemas asociados a la seguridad y efectividad y a obtener un resultado negativo del tratamiento.

Este servicio de dispensación se caracteriza por entregar el medicamento y/o el producto sanitario en condiciones óptimas (principal requerimiento del usuario) y de acuerdo con la normativa legal vigente, y proteger al paciente frente a la posible aparición de problemas relacionados con los medicamentos. Esto implica que, además de la entrega del medicamento, la dispensación debe servir como:

- Fuente de información para los pacientes sobre la medicación que van a utilizar
- Filtro para la detección de situaciones en las que hay un riesgo de sufrir problemas relacionados con los medicamentos, y

- Fuente de información para el farmacéutico, a partir de la cual tome la decisión más beneficiosa para el paciente, que puede ser una de las siguientes:
  - o Dispensar el medicamento con información suficiente.
  - o Ofrecer una asistencia complementaria mediante otro servicio de atención farmacéutica (educación sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico).
  - o No dispensar sin remisión o previa consulta al médico u odontólogo.

El ejercicio de la dispensación debe cumplir con al menos tres requisitos básicos:

- Ofrecer cobertura al 100% de los consumidores.
- Responder a las expectativas del paciente: agilidad suficiente y eficiencia en el servicio.
- Poder integrarse en la rutina diaria del ejercicio profesional del farmacéutico.

Para que el proceso de dispensación sea un servicio de Atención Farmacéutica, el farmacéutico ha de considerar y tener en cuenta que debe ser realizada siempre por un farmacéutico o bajo su supervisión personal y directa, que debe verificarse sistemáticamente al menos que el paciente conoce el objetivo del tratamiento, la forma de administración correcta del medicamento. Con la información disponible en ese momento, el farmacéutico debe considerar que el medicamento no es inadecuado para el paciente (medicación concomitante, otras enfermedades, embarazo, etc.).

Además el farmacéutico valorará todos aquellos aspectos que a su juicio sea necesario tener en cuenta para ese paciente y/o medicamento concreto en orden a maximizar la protección del paciente. Proteger al paciente frente a la posible aparición de problemas relacionados con los medicamentos, en tal caso detectando e identificando *problemas relacionados con los medicamentos* (PRM) como posible causa de la sospecha de sufrir un problema de salud como resultado negativo asociado a la medicación (RNM)<sup>4</sup>.

En función de la verificación realizada, el farmacéutico decidirá la dispensación o no del medicamento y/o la remisión a su médico. En caso de decidir no dispensar, el farmacéutico puede proporcionar al paciente/usuario información adecuada sobre el posible problema detectado, pero nunca se cuestionará la actuación de otros profesionales sanitarios.

Por su parte, se define como **seguimiento farmacoterapéutico** a la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM), prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso entre el farmacéutico y el enfermo, y ha de proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

---

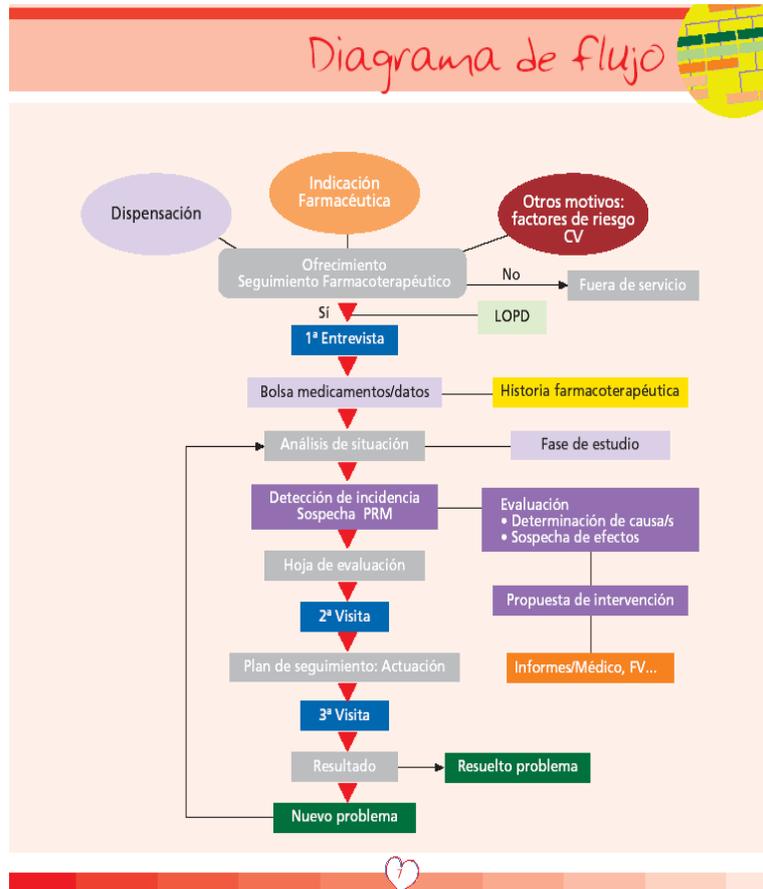
<sup>4</sup> Los PRM son los resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados, a la utilización de medicamentos).

En definitiva, el seguimiento farmacoterapéutico tiene como objetivos buscar la obtención de la máxima *efectividad* de los tratamientos farmacológicos; minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, y por tanto, mejorar la *seguridad* de la farmacoterapia; contribuir a la *racionalización* del uso de los medicamentos y mejorar la *calidad* de vida de los pacientes.

Obviamente, para alcanzar dichos objetivos, el farmacéutico ha de cumplir una serie de requisitos que, en resumen, consisten en asumir la responsabilidad con los resultados de la farmacoterapia en cada paciente, lo que significa que se compromete a valorar los medicamentos que el paciente utiliza en relación a los problemas de salud que refiere y los efectos obtenidos en su salud; garantizar la continuidad en el servicio, es decir, que el compromiso adquirido va a ser ofrecido y prestado mientras el paciente esté de acuerdo con ello; disponer de información actualizada sobre el paciente y su tratamiento, y documentar y registrar la actividad, tanto de las intervenciones realizadas como de los resultados obtenidos.

Una vez aceptado el Servicio por el paciente, se fijará la primera visita, al margen de los procesos de dispensación o indicación farmacéutica. En la entrevista, el farmacéutico centrará su actuación en obtener la información necesaria, según el diagrama de flujo de la figura 3:

- Identificación del paciente, datos de filiación y antecedentes, incluyendo las posibles alergias intolerancias, o situación fisiológica especial (embarazo/lactancia).
- Enfermedades diagnosticadas por su médico.
- Problemas de salud referidos por el paciente.
- Medicamentos utilizados por el paciente (bolsa de medicamentos), incluidos los antihipertensivos pertenecientes a alguno de los grupos considerados en la Acción: diuréticos, alfa y betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA II), o antagonistas del calcio:
- Verificación del tipo y del grado de conocimiento del tratamiento.
- Detección de causas (PRM) que pueden llevar a sospechar un resultado negativo de la medicación en la salud del paciente (RNM).
- Parámetros biológicos relacionados con los factores de riesgo cardiovascular constatables o referidos: TA, colesterolemia, IMC, glucemia, consumo de tabaco, bebidas alcohólicas, dieta, etc.



Con todo ello, el farmacéutico valorará la situación estudiando el caso y proponer una intervención mediante el correspondiente plan de actuación.

El desarrollo de esta acción 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%). 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).
- Los pacientes que solicitan un tratamiento antihipertensivo IECA o ARA II suelen referir otras enfermedades (66,10%) entre las que destacan los factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia (12,4%) o la diabetes (9,7%). En este ámbito la educación sanitaria a la población por parte del farmacéutico es necesaria y esencial.
- 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 al tratamiento (9%) aunque no eran el objetivo de la Dispensación. Mayoritariamente están relacionados con la seguridad (56%) y la efectividad (34%) de los medicamentos. El índice mayor (44%) corresponde a la existencia de **inseguridad no cuantitativa**, es decir con la aparición de algún efecto adverso.

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**, lo que hace pensar que se trata de pacientes con un riesgo incrementado de sufrir algún episodio cardiovascular grave. En este caso es necesario que el farmacéutico incida en las medidas higiénico dietéticas necesarias, dentro del entorno de **la educación sanitaria específica**, para pacientes hipertensos con otro factor de riesgo cardiovascular asociado como es el tabaquismo, la hipercolesterolemia (14,9%), la diabetes (13%) o la obesidad (2%).
- La mitad de los pacientes hipertensos (50,5%) 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**.
- Los RNM detectados en el Seguimiento Farmacoterapéutico son mayores y 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%). La

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

- 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%).

Los efectos de la actividad no dispensadora (entendiendo la dispensación en este caso como la mera entrega del medicamento prescrito, sin ningún valor añadido) del farmacéutico en los resultados obtenidos por los pacientes, así como sobre utilización de los servicios sanitarios y los costes asociados en países de ingresos medios y bajos han sido objeto de una amplia y reciente revisión (*Pande, 2013*). Como reconocen los autores, el papel de los farmacéuticos se ha expandido más allá de distribución y envasado en las últimas décadas, y ahora incluye asegurar el uso racional de los medicamentos, la mejora de los resultados clínicos y la promoción de la salud mediante el trabajo con los profesionales de la salud pública y otros. El objetivo de este estudio retrospectivo fue analizar el efecto del farmacéutico, al margen de la dispensación, en los resultados obtenidos por el paciente, la utilización de servicios de salud y los costos en los países de ingresos bajos y medianos. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las bases de datos del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) en *The Cochrane Library* (febrero de 2010), *MEDLINE* (1949 a febrero de 2010), *Scopus* (1960 a marzo de 2010) y el *International Pharmaceutical Abstracts* (1970 a enero de 2010). Se seleccionaron ensayos controlados tanto aleatorizados como no aleatorizados, con controles previos y posteriores, y análisis de series de tiempo, comparando:

- los servicios del farmacéutico **dirigidos pacientes**, al margen de la dispensación, frente a:
  - los mismos servicios proporcionados por otros profesionales de la salud,
  - los mismos servicios prestados por trabajadores sanitarios no entrenados
  - la atención habitual
- los servicios del farmacéutico **dirigidos a profesionales sanitarios**, también al margen de la dispensación, frente a:
  - los mismos servicios proporcionados por otros profesionales de la salud,
  - los mismos servicios prestados por trabajadores sanitarios no entrenados
  - la atención habitual en países de ingresos bajos y medianos.

Doce estudios compararon los servicios farmacéuticos vs. la atención habitual, de los que siete se llevaron a cabo de países de ingresos medios bajos y cinco de países de ingresos medios altos. Once estudios analizaron los servicios farmacéuticos dirigidos a los pacientes y uno evaluó las intervenciones del farmacéutico dirigidas a profesionales de la salud.

Los resultados mostraron que los servicios de los farmacéuticos dirigidos a los pacientes dieron lugar a una ligera mejora de los resultados clínicos como la presión arterial (-25/-6

mmHg y -4,6/-2,5 mm Hg), la glucemia (-39,84 mg/dl y - 16,16 mg/dl), colesterolemia (-25,7 mg/dl), trigliceridemia (-80,1 mg/dl), triglicéridos y los parámetros relativos al asma (flujo espiratorio máximo 1,76 l / min). Por otra parte, hubo una pequeña mejora en la calidad de vida, aunque cuatro estudios no informaron explícitamente el tamaño del efecto. La utilización de servicios de salud, tales como la tasa de hospitalización y las consultas de medicina general y urgencias, también mostraron una reducción. Un solo estudio examinó el efecto de las intervenciones de los farmacéuticos dirigidos a los pacientes sobre los gastos médicos, demostrando su reducción. Finalmente, solo un estudio examinó los servicios de los farmacéuticos dirigidos a otros profesionales sanitarios, demostrando un impacto muy pequeño impacto en las puntuaciones de síntomas de asma.

En definitiva, los revisores concluyeron que los servicios proporcionados por los farmacéuticos y dirigidos al paciente, más allá de la entrega del medicamento prescrito pueden mejorar los resultados clínicos, tales como el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos, así como regulación de la presión arterial y de los niveles de colesterol, y puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y el asma. Asimismo, los servicios de los farmacéuticos pueden reducir la utilización de servicios de salud, tales como las visitas a los médicos generales y las tasas de hospitalización. Los revisores no pudieron tener la seguridad del efecto de las sesiones educativas por los farmacéuticos para profesionales de la salud debido a la imprecisión del único estudio incluido en esta revisión. Del mismo modo, tampoco pudieron extraer conclusiones sobre la utilización de servicios de salud y los costes debido a la falta de evidencia sobre las intervenciones realizadas por los farmacéuticos a los profesionales sanitarios.

### **La importancia del incumplimiento terapéutico 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 ARAII 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 ARAII 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. el 65% de los varones tratados con ARAII y el 60% de las mujeres con ARAII.

## Bibliografía

- **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, Ridao M, Peiró S.** Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341632 participants. *J Hypertens*. 2012; 30(1): 168-76. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d30ec.
- **Coca A, Bertomeu V, Dalfó A, Esmatjes E, Guillén F, Guerrero L, Llisterri JL, Marín-Iranzo R, Megía C, Rodríguez-Mañas L, Suárez C.** Automedida de la presión arterial. DOCUMENTO DE CONSENSO ESPAÑOL 2006. <http://www.secardiologia.es/images/stories/file/automedida-presion-arterial.pdf>
- **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.
- **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.
- **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.
- **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.
- **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
- **Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, González-Alsina D, Divisón 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.
- **O'Connor PJ, Trower NS, Vazquez-Benitez G, Desai JR, Schmittdiel 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.
- **Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJ, Lim SS.** Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in United States counties, 2001-2009. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60308. doi: 10.1371/journal.pone.0060308.

- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** ¿Es la hipertensión un problema frecuente? <http://www.who.int/features/qa/82/es/index.html>; mayo 2012.
- **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.
- **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.
- **Shah N, Mason J, Kurt M, Denton B, Schaefer A, Montori V et al.** Comparative effectiveness of guidelines for the management of hyperlipidemia and hypertension for type 2 diabetes patients. *PLoS ONE.* 2011; 6(1): e16170.
- **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.
- **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, Alegría 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 fir the primary prevention of cardiovascular disease – A cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012; 12: 26.

### Web de interés

- **Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial.** <http://www.seh-lelha.org/>
- **World Hypertension League (Liga Mundial de la Hipertensión).** <http://www.worldhypertensionleague.org/Pages/Home.aspx>