

HIPERTENSIÓN

BOLETÍN OFICIAL SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSIÓN

VOLUMEN 18, AÑO 2013



Hipertensión de difícil control

- Hipertensión arterial resistente: Conceptos generales.
- Cronoterapia en hipertensión arterial resistente.
- Denervación renal en la hipertensión arterial resistente.
- Espironolactona en hipertensión arterial resistente.
- Hipertensión arterial resistente y obesidad.
- Drogas hipertensoógenas.
- Hipertensión crónica y embarazo.

Rux[®]

ROSUVASTATINA / SAVAL

Potencia hipolipemiente
en una sola palabra

- PRINCIPIO ACTIVO **PROTEGIDO EN ENVASE CON DOBLE CAPA DE ALUMINIO**
- COMPRIMIDOS RANURADOS** FACILITAN TITULACIÓN DE DOSIS
- EL PRECIO MÁS CONVENIENTE DEL MERCADO
- FACILITA LA **ADHESIVIDAD A LA TERAPIA**

La presentación de mayor uso con **60 comprimidos**:
2 meses de tratamiento con mayor economía y adhesividad a la terapia



The image features a muscular man in a dynamic pose on the left, symbolizing strength and health. To his right are three boxes of Rux Rosuvastatina. The boxes are white with blue accents and display the product name 'Rux' and 'ROSUVASTATINA'. The dosages shown are 10 mg (30 and 60 tablets) and 20 mg (30 tablets). The SAVAL logo is visible on the side of the boxes. An orange banner at the bottom right of the product display says 'Nuevo'. Below the product display, there are two circular logos: 'GMP' (Good Manufacturing Practice) and 'GARANTÍA INVERMA' (Warranty of Quality).

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.saval.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.

SAVAL

BOLETÍN DE HIPERTENSIÓN

Volumen 18, año 2013

Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión

Editores: Walter Passalacqua y Rodrigo Tagle.

CONTENIDOS:

- Hipertensión arterial resistente: Conceptos generales.
- Cronoterapia en hipertensión arterial resistente.
- Denervación renal en la hipertensión arterial resistente.
- Espironolactona en hipertensión arterial resistente.
- Hipertensión arterial resistente y obesidad.
- Drogas hipertensógenas.
- Hipertensión crónica y embarazo.

Dirección: Bernarda Morin 488, Piso 3°, Providencia, Santiago, Chile

Fono-Fax: (562) 2753 5560

e-mail: hipertension@smschile.cl

www.hipertension.cl

Sociedad Chilena de Hipertensión

■ **Presidente:**

Dr. Luis Michea

■ **Vice-Presidente:**

Dr. Roberto Jalil

■ **Past-Presidente:**

Dr. Rodrigo Tagle

■ **Secretaria:**

E.M. Patricia Morgado

■ **Directores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Jorge Jalil

E.M. Patricia Morgado

■ **Tesorero:**

Dr. Miguel Orriols

■ **Editores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Rodrigo Tagle

■ **Socios Colaboradores 2013**

Astra Zeneca

Saval

Merck SA.

Pfizer

Novartis

Laboratorio Chile

Sanofi & Aventis

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE: CONCEPTOS GENERALES

Dr. Rodrigo Tagle⁽¹⁾ y Dr. Walter Passalacqua⁽²⁾

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Departamento de Nefrología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

INTRODUCCIÓN

Hipertensión Arterial Resistente (HTA R) se define como la condición clínica en la cual la presión arterial (PA) permanece $\geq 140/90$ mm Hg, a pesar de un tratamiento farmacológico compuesto por un mínimo de tres medicamentos antihipertensivos en las dosis máximas recomendadas, de mecanismos antihipertensógenos diferentes incluyendo un diurético^(1,2). En los adultos mayores de 65 años con hipertensión (HTA) sistólica aislada, la resistencia puede ser definida como la imposibilidad de reducir la PA sistólica por debajo de 160 mm Hg, con un régimen terapéutico similar al mencionado. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o diabetes mellitus (DM) el objetivo terapéutico de la PA desciende a 130/80 mm Hg, por lo cual se considera a un paciente como portador de HTA resistente si éste presenta cifras de PA por sobre ese valor⁽²⁾.

Aunque un número creciente de pacientes con HTA R se refiere a los especialistas, la mayoría no son verdaderamente resistentes al tratamiento: una evaluación sistemática puede proporcionar un excelente medio para identificar los factores causantes en más de un 95% de estos pacientes, haciendo en muchas ocasiones innecesarios exámenes e intervenciones costosas y riesgosas. Así una evaluación secuencial, paso a paso, permite detectar las causas en la mayoría de los pacientes catalogados como resistentes (Tabla N°1)⁽³⁾.

Tabla N°1

Esquema de evaluación sistemática de un hipertenso resistente

1.	Descartar HTA de delantal blanco.
2.	En adultos mayores sospechar pseudohipertensión.
3.	Certificar adherencia a la terapia farmacológica.
4.	Revisar si está con un esquema terapéutico adecuado.
5.	Confirmar que no esté con drogas que interfieran en el control de la PA.
6.	Determinar si hay consumo excesivo de alcohol, obesidad o consumo de sustancias ilícitas.
7.	Evaluar si hay una ingesta excesiva de sodio.
8.	Buscar causas secundarias de HTA.
9.	Modificar régimen: Principalmente intensificar diuréticos.
10.	Analizar o referir al paciente con un especialista.

Pseudo-Resistencia

El término “pseudo-resistencia” se refiere a la falta de control de la PA con un tratamiento apropiado en un paciente que no tiene realmente una HTA R⁽⁴⁾. Varios factores pueden contribuir a registros de PA elevados y a la impresión de HTA R, tales como: técnica inadecuada de medición de la PA, pseudohipertensión, efecto de delantal blanco, inadecuada adherencia al tratamiento farmacológico y otros que se mencionan en la Tabla N°2⁽⁴⁾.

Tabla N°2

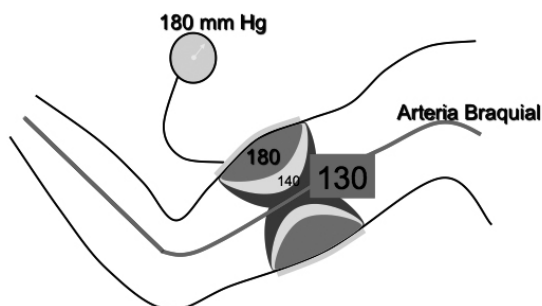
Causas de Pseudo - Resistencia

1.	Medición inadecuada de presión arterial
2.	Pseudohipertensión por arterias esclerosadas (adultos mayores)
3.	Efecto delantal blanco
4.	Inadecuada adherencia del paciente
	• Falta de comunicación médico paciente • Efectos adversos medicamentos • Costo de medicación • Falta de educación al paciente • Horario de dosificación complicado • Trastorno de memoria del paciente
5.	Prescripción inadecuada: dosis inadecuada o combinación inapropiada

La técnica de medición de PA apropiada es siempre primordial para poder definir si un hipertenso es realmente resistente. En este paciente es perentorio repetir las mediciones de PA efectuando múltiples mediciones de la PA, de preferencia ≥ 6 registros, y cerciorarse de que se está utilizando un manguito de un tamaño adecuado. Si se utiliza un equipo automático, éste debe ser de aquellos certificados y debe estar bien calibrado.

En adultos mayores y en pacientes con ERC y/o DM es útil recordar que por un efecto de esclerosis y/o calcificación vascular arterial se puede observar una sobrestimación de la PA por la dificultad de comprimir adecuadamente la arteria braquial, lo cual se ha denominado pseudohipertensión (Figura N°1). En estos casos la maniobra de Osler puede ser de utilidad.

Figura N°1 **PSEUDOHIPERTENSION ARTERIAL**



El efecto delantal blanco es frecuente en pacientes referidos por HTA R. Brown y col describen que hasta un 25% de pacientes referidos por aparente HTA R presentan un control adecuado de la PA bajo su tratamiento al ser evaluados con un monitoreo ambulatorio de 24 horas⁽⁵⁾, lo cual refuerza lo aconsejable de evaluar al paciente con un monitoreo de presión ambulatoria.

Condiciones asociadas

Junto con situaciones de pseudo-resistencia es fundamental buscar condiciones que favorecen el desarrollo de HTA R que se enumeran en la tabla N°3 y se analizan a continuación.

Tabla N°3

Condiciones Asociadas a HTA Resistente	
1.	Medicamentos
2.	Sustancias
3.	Sobrecarga de volumen
4.	Obesidad / Resistencia Insulínica
5.	Alcoholismo o ingesta excesiva de alcohol

Medicamentos o Sustancias

En la actualidad diferentes fármacos pueden aumentar la PA y favorecer la resistencia al tratamiento de la HTA (ver artículo Dr. Orriols). El efecto de estos agentes depende de cada individuo. Es imprescindible siempre interrogar al paciente sobre el uso de medicamentos o sustancias que aumenten la PA o interfieran en el mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos indicados, incluyendo el uso de drogas ilícitas tales como cocaína o anfetaminas^(4,6).

Destacamos el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la Cox 2 (ICox2) sobre la PA que pueden elevarla en cifras promedio de 5 mm Hg en población hipertensa⁽⁷⁾, aunque en algunos pacientes estas cifras pueden ser mucho mayores. El efecto sobre la PA parece ser dosis y tiempo dependiente. Los AINE inhiben la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas renales, con la consecuente alteración en la excreción de sodio, retención de sodio y volumen. El efecto de los AINEs y/o ICox2 sobre la PA es más pronunciado en adultos mayores y en pacientes con ERC y DM⁽⁷⁾. Es necesario recordar que los AINEs al igual que los ICox2 pueden interferir en la acción de drogas antihipertensivas de distintas clases, a excepción de los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos⁽⁸⁾. Esta situación debe ser considerada por el médico para la elección del tratamiento en el paciente usuario de estas drogas antiinflamatorias, en el cual se recomienda el uso de bloqueadores de canales de calcio y la administración de diuréticos en dosis altas.

Sobrecarga de Volumen

Algunos estudios han demostrado que hasta un 90% de pacientes con HTA R presentan volumen efectivo expandido⁽⁹⁾, lo cual generalmente es secundario a una excesiva ingesta voluntaria o involuntaria de sal. Por lo anterior en aquellos pacientes cuya historia sugiera poca adherencia a

la restricción de sodio o consumo de alimentos con alto contenido en sodio, la medición de sodio urinario en una muestra de orina de 24 horas puede proporcionar información valiosa. Así se puede comprobar un exceso de consumo de sodio frente a una natriuresis de 24 horas superior a 100-120 mEq^(4,10). Desafortunadamente a diferencia de la albuminuria y proteinuria, la medición matinal de sodio urinario no proporciona estimaciones fiables y reproducibles de la excreción urinaria de sodio en 24 horas, aún corrigiendo por creatinuria, por lo tanto, la recolección urinaria de 24 horas sigue siendo la mejor herramienta para la evaluación de la ingesta de sodio⁽⁸⁾.

Es necesario recordar que la sensibilidad al sodio es una condición más prevalente en aquellos con ERC, DM, obesidad y síndrome metabólico, así como en adultos mayores y afroamericanos. En relación a la edad, se ha comprobado además que a mayor edad existe una respuesta presora más intensa ante niveles elevados de aldosterona⁽¹¹⁾. Se ha demostrado que en pacientes con HTA R la restricción de sal puede ser muy beneficiosa. Pimenta et al en un estudio randomizado en pacientes con HTA R evaluaron a 7 días el efecto sobre la PA de una dieta elevada vs una dieta baja en sodio, disminuyendo la PA sistodiastólica en 22,7 y 9,1 mm Hg respectivamente en el grupo con dieta reducida en sodio⁽¹²⁾. Consecuentemente, se observaron menores niveles de BNP en aquellos con dieta baja en sodio, indicativo de una reducción efectiva del volumen intravascular (Tabla N°4)⁽¹²⁾.

Tabla N°4

Comparación de una dieta baja o alta en sodio en hipertensos resistentes

Variables	Dietas según sodio		Valor P
	Alta	Baja	
Peso (kg)	91.5 ± 16.4	90.1 ± 15.4	0.0421
BNP (pg/mL)	37.9 ± 31.9	13.4 ± 10.8	0.0041
Sodio urinario (mEq/24 hrs)	252.2 ± 64.6	46.1 ± 26.8	<0.0001
Potasio urinario (mEq/24 hrs)	53.2 ± 17.8	66.0 ± 26.4	0.0487
Clearance creatinina (ml/min)	117.5 ± 33.5	95.3 ± 29.7	0.0218
PA sistólica 24 hrs MAPA (mm Hg)	150.3 ± 15.1	130.0 ± 11.6	0.0002
PA diastólica 24 hrs MAPA (mm Hg)	82.1 ± 6.7	72.8 ± 6.6	0.0002

En consecuencia, es imprescindible insistir en una adecuada reducción de sodio en estos pacientes, y en ocasiones solicitar el consejo de un experto en nutrición.

Consumo excesivo de alcohol

El consumo exagerado de alcohol es una condición que puede incrementar la PA o dificultar su control. Dentro de población que admite ingesta alcohólica excesiva, un 46% presenta incapacidad de controlar PA. Por contraparte, la medida de suspensión de alcohol logra bajar la PA sistodiastólica objetivada a través de un MAPA en un 7,2 / 6,6 mmHg respectivamente, con un descenso en la prevalencia de HTA de 42 a 12 %⁽²⁾.

Obesidad

Otra condición deletérea pero muy prevalente es la obesidad, que se asocia claramente a alteraciones metabólicas y hormonales que gatillan un aumento de la PA, tales como activación del sistema nervioso autónomo simpático, activación del eje-renina-angiotensina-aldosterona y retención de sodio. Estudios poblacionales han correlacionado en forma directa el incremento de peso y de la cintura abdominal con incremento en la PA.

Una de las condiciones metabólicas que se asocia a obesidad es la resistencia insulínica, la cual también favorece la HTA. La resistencia a la acción de la insulina para la captación de glucosa a nivel de las células periféricas (músculo esquelético, hígado, tejido adiposo), con hiperinsulinismo secundario, y generación de un estado de hiperinsulinismo "per se", que puede ser responsable de la HTA a través de diferentes mecanismos: estimulando la reabsorción de sodio y agua en diferentes segmentos de los túbulos renales, activando el sistema nervioso simpático central, promoviendo la vasoconstricción de las arteriolas, disminuyendo la síntesis y acción del óxido nítrico en las células musculares lisas vasculares, y favoreciendo la hipertrofia del músculo liso vascular.

Causas Secundarias de HTA

Luego de haber considerado todas las condiciones anteriores es imperativo sospechar la presencia de una hipertensión arterial de causa secundaria. Se desconoce de manera clara la prevalencia de estas entidades en HTA R. Existen algunos estudios que estiman que entre un 5 a 10% de los pacientes con HTA R presentan una causa secundaria de HTA⁽⁴⁾. La enfermedad renal parenquimatosa es la principal causa de HTA secundaria. Las otras causas prevalentes a considerar son: enfermedad renovascular, hiperaldosteronismo primario, y apnea del sueño⁽¹³⁾. En la tabla N°5 se mencionan las causas de HTA secundaria encontradas en pacientes con HTA R⁽²⁾.

Tabla N°5

Hipertensión secundarias como causas

Frecuentes	Infrecuentes
Enfermedad renal parenquimatosa	Feocromocitoma
Estenosis de arteria renal	Enfermedad de Cushing
Hiperaldosteronismo primario	Coartación aórtica
Apnea del sueño	Hiperparatiroidismo
Obesidad mórbida	Tumor intracraneano

Tratamiento Farmacológico

El uso de dosis sub-óptimas o combinaciones inadecuadas es frecuente en el manejo del paciente hipertenso, por lo tanto frente a un paciente con diagnóstico de HTA R sin etiología secundaria debemos intensificar la terapia farmacológica o incluso modificarla. Es prioritario asegurar que todos los mecanismos posibles de HTA estén bloqueados⁽⁴⁾. La terapia antihipertensiva más recomendable es la triple terapia con un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador del sistema renina

angiotensina (inhibidor de la ECA o bloqueador de receptor de angiotensina II) y un diurético. Por ser el factor de sobrecarga de volumen una condición frecuente en estos pacientes, una importante medida terapéutica es adicionar o incrementar la dosis de diuréticos⁽⁹⁾. Más de un 60% de pacientes con HTA R responden a esta medida. Una medida aconsejable es el cambio de hidroclorotiazida a clortalidona por su mayor vida media, no obstante en Chile no está disponible. Es aconsejable aumentar la dosis de hidroclorotiazida, siempre que el paciente tenga una velocidad filtración glomerular (VFG) estimada > 50 ml /min / 1,73 m². En pacientes con una VFG < 40 es recomendable indicar un diurético de asa. La furosemida por tener vida media corta puede llegar a indicarse cada 8 horas⁽⁴⁾.

El hallazgo de un mecanismo potencial para la HTA R suele permitir un cambio objetivo en los medicamentos, tales como: un aumento en el uso de diuréticos para el paciente con expansión del volumen plasmático, o la adición de un β -bloqueador para el paciente con gasto cardíaco elevado. En la última década se ha comprobado que la adición de un bloqueador de la aldosterona, como la espironolactona en dosis bajas de 12,5 a 25 mg al día, permite una reducción significativa de la PA en población con HTA R⁽¹³⁾. En aquellos con buena respuesta antihipertensiva a espironolactona, pero que no la logran tolerar, una alternativa terapéutica es indicar otro diurético ahorrador de potasio como el amiloride o triamterene. Lamentablemente en Chile estos últimos dos diuréticos sólo se encuentran en combinaciones a otros antihipertensivos.

Conclusiones

Basado en los conocimientos actuales, parece razonable que antes de catalogar a un hipertenso como realmente resistente, el clínico debiese: corroborar que las mediciones de la PA estén realmente elevadas en la consulta y en el hogar, certificar adherencia a los fármacos, verificar que el paciente se encuentra con una dieta baja en sodio, ajustar los medicamentos utilizando los conceptos de cronoterapia y controlar al paciente luego de un período mayor de 8 semanas con espironolactona en dosis bajas.

Bibliografía

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
3. Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000;107:57-60, 3-4, 7-8, 70.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.
5. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
6. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
7. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
8. Sarafidis PA, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *Journal of clinical hypertension* 2008;10:130-9.
9. Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM, Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989;298:361-5.
10. Feldstein CA. [Resistant hypertension]. *Rev Med Chil* 2008;136:528-38.
11. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens* 2007;25:2131-7.
12. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-81.
13. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.

CRNOTERAPIA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Dr. Héctor Díaz Yarrá

Unidad de Cardiología
Hospital Clínico Fusat
Rancagua

INTRODUCCIÓN

La cronoterapia intenta sincronizar el tiempo (horario) de administración de los fármacos antihipertensivos con el ciclo biológico (perfil circadiano) de cada paciente⁽¹⁾, considerando también las posibles modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antihipertensivos, en función de su hora de administración, para con ello, optimizar la efectividad terapéutica (aumentar la eficacia y reducir o eliminar los posibles efectos secundarios)^(2,3). Así, el mismo fármaco administrado a horas distintas del día es más o menos eficaz, además de tener un mayor o menor número de efectos secundarios.

Para conocer el ciclo biológico (perfil circadiano) del paciente, se debe realizar un Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (Holter de presión ó MAPA). Además, varios estudios han señalado una mayor correlación del MAPA versus Presión Arterial (PA) clínica, con daño en órganos diana, riesgo cardiovascular y pronóstico^(4,5,6,7). Por ejemplo: En el estudio poblacional japonés Ohasama con 9 años de seguimiento, se demostró que un 5% de disminución de la declinación de la PA nocturna se asoció a un 31% de aumento de mortalidad cardiovascular, concluyéndose que la HTA nocturna es un potente predictor de eventos cardiovasculares⁽¹²⁾.

La hipertensión arterial resistente presenta una elevada agregación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y está asociada a una frecuencia aumentada de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad renal crónica, y mayor prevalencia de síndrome metabólico. Pacientes con hipertensión arterial resistente tienen una prevalencia aumentada de daño de órgano blanco, incluyendo engrosamiento de la íntima-media carotídea, hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria y lesiones retinales, comparados con pacientes que han logrado metas de presión arterial^(9,10,11).

Ha sido sugerido que el MAPA debería ser efectuado como una evaluación inicial de todos los pacientes con hipertensión resistente. Pacientes con hipertensión arterial resistente, presentan alta prevalencia (69%) de un patrón (pattern) de presión arterial non-dipper (<10% de declinación de la PA nocturna (media) en relación a la PA diurna (media)). Este patrón non-dipper presenta 3 veces más eventos cardiovasculares que los pacientes con patrón dipper (declinación de la PA (media) entre 10 y 20%), como fue observado en los estudios PIUMA, Sys-Eur y Ohasama.

En los hipertensos resistente, la estrategia terapéutica incluye:

- aumentar la dosis de los antihipertensivos
- agregar un nuevo fármaco
- cambiar un fármaco por otro, buscando una mejor combinación sinérgica

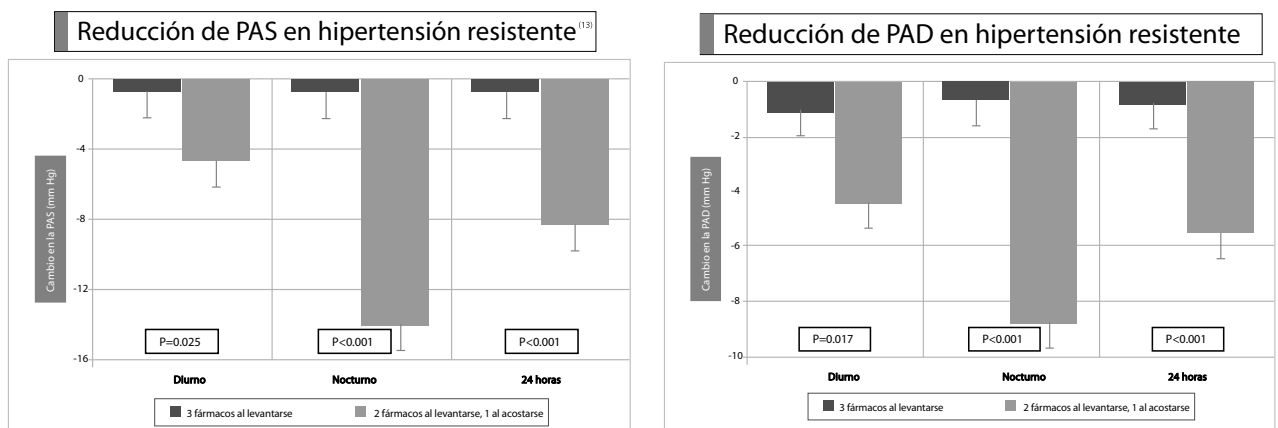
La alta prevalencia del pattern non-dipper en HTA resistente, es en parte debida a la excesiva declinación de la PA diurna que resulta de la ingestión de todos los medicamentos en la mañana. La mayoría de los pacientes hipertensos, incluyendo aquellos con HTA resistente, ingieren sus medicamentos antihipertensivos en la mañana (86-92%). Estudios previos con HTA resistente no han tomado en consideración el tiempo (biológico) de tratamiento, como una influencia potencial sobre el resultado terapéutico.

Con la cronoterapia se pretende optimizar el tratamiento antihipertensivo y mejorar el perfil circadiano, cambiando la hora de administración del fármaco sin modificar la dosis ni el número de fármacos. Considerando también el “momento terapéutico” de la medicación antihipertensiva, que debe adaptarse al inicio del ciclo de actividad y descanso de cada paciente (toma de la medicación “en el momento de levantarse” y/o “en el momento de acostarse”); concluyéndose que el tiempo (horario) del tratamiento en relación al ciclo reposo/actividad de cada individuo, puede ser más importante para el control de la PA y ciclo circadiano, que el cambio en la combinación de drogas.

Se han realizado aún pocos estudios aplicando la cronoterapia en el tratamiento de la HTA resistente. Uno de los más relevantes es el de Hermida y Calvo (Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo y Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España). Investigaron el impacto del tiempo de tratamiento sobre el patrón de PA en 700 pacientes con HTA resistente⁽¹³⁾. Un grupo recibió toda su medicación al despertar y el otro grupo tomaba al menos 1 medicamento al acostarse. El porcentaje de pacientes con PA ambulatoria controlada fue el doble en este último grupo y se redujó la prevalencia de non-dipper (de 81.9% a 56.9%) en pacientes tomando al menos 1 droga al acostarse; además, comparado con pacientes que tomaban todos sus medicamentos al despertar, también mostraron reducciones significativas en la glucosa, colesterol, fibrinógeno, y excreción de urinaria albúmina (Figura N°1).

Figura N°1

Cambios en la PA en el estudio de los 700 pacientes con HTA resistente⁽¹³⁾



Un segundo estudio a analizar es el de Jaume Almirall (Servicio de Nefrología⁽¹³⁾, Departamento de Medicina, Instituto Universitario Parc Taulí, Barcelona, España), "Cronoterapia en HTA resistente en pacientes non-dipper"⁽¹⁴⁾. Estudio a 6 semanas en el cual trasladan toda la medicación antihipertensiva de la mañana a la noche, excepto el diurético, manteniendo las mismas drogas en las mismas dosis, con un grupo paralelo de control. Hubo mejoría del perfil circadiano (15% de pacientes non-dipper a dipper). (Figuras N°2 y N°3).

Figura N°2

Cambios en la PAS en estudio "Cronoterapia en HTA resistente en pacientes non-dipper"⁽¹⁴⁾

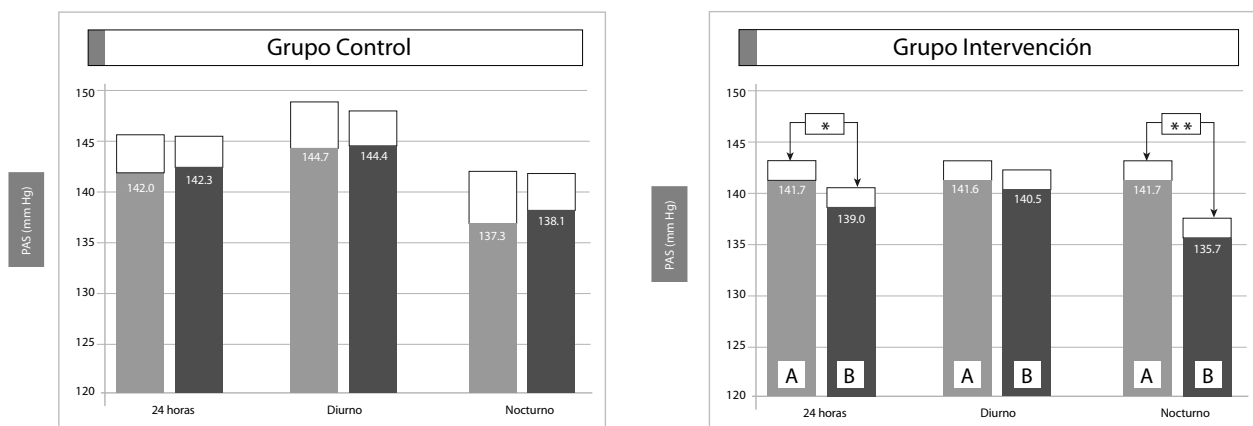
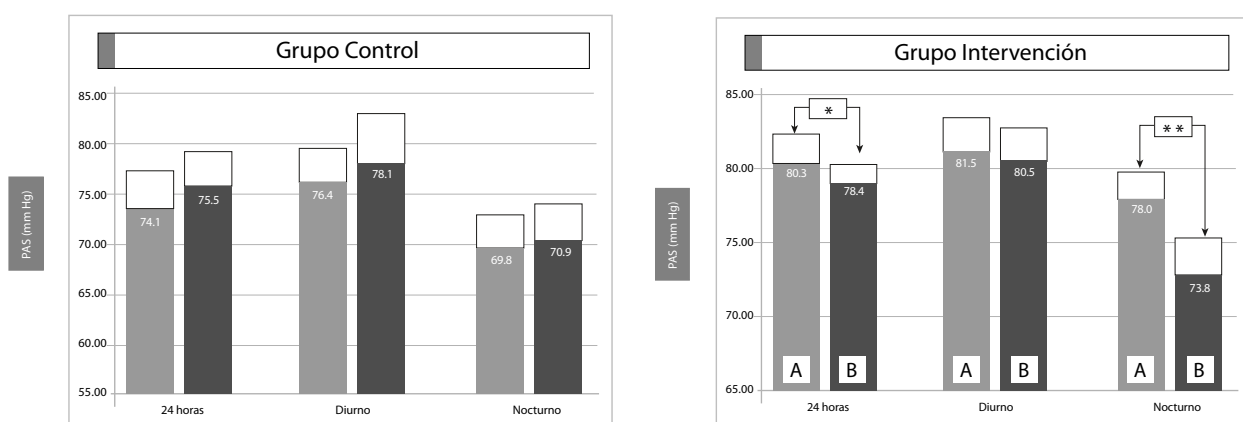


Figura N°3

Cambios en la PAD en estudio "Cronoterapia en HTA resistente en pacientes non-dipper"⁽¹⁴⁾



Los resultados del presente estudio confirman la importancia de la cronoterapia como una estrategia para mejorar el control de la PA en los pacientes con hipertensión arterial resistente. En particular, pacientes con un perfil non-dipper o riser (PA nocturna mayor que la diurna), pueden beneficiarse de este enfoque terapéutico.

Un tercer estudio, de Calvo y colaboradores⁽¹⁵⁾, evaluó el impacto de la modificación del horario de administración del horario de los antihipertensivos sobre el perfil circadiano y el control de la PA, sin aumentar el número de la medicación. 123 pacientes con HTA resistente, tomando 3 antihipertensivos en la mañana. Se randomizaron a 2 grupos:

- Grupo I: 3 drogas antihipertensivas en la mañana.
- Grupo II: traslado de 1 medicamento de la mañana a la noche, alfa bloqueante o bloqueador de canales de calcio.

Las conclusiones de este tercer estudio fueron las siguientes:

- No hubo efecto con los 3 medicamentos tomados al despertar.
- Los dippers declinaron de 22% a 15%, después de 3 meses de tratamiento con los 3 medicamentos tomados en la mañana.
- Hubo una significativa reducción de la PA en el grupo II, cuando 1 de los 3 medicamentos fue trasladado de la mañana a la noche. Los dipper en este grupo II, aumentaron después de 3 meses de 13% a 53%.
- En el grupo I, solamente 1 paciente fue bien controlado cuando todas las drogas fueron tomadas al despertar, en contraposición al 40% controlado cuando 1 de los 3 medicamentos fue ingerido al acostarse.

En síntesis, estos estudios confirman la importancia de la cronoterapia como una estrategia para mejorar el control de la PA y el perfil circadiano en pacientes con HTA resistente. Como una recomendación práctica, si tenemos que trasladar un fármaco antihipertensivo desde la mañana a la noche, debemos preferir aquellos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores de canales de calcio o alfa bloqueantes.

Bibliografía

1. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C., Cronobiología y Cronoterapia en la hipertensión arterial: implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas Hipertensión 2004; 21 (5): 256-70.
2. Hermida R, Ayala D, Calvo C. Chronotherapy of Hypertension. Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 923-939.
3. Hermida R, Ayala D, Calvo C. Administration-time dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2005; 14: 453-459.
4. Redon J. et al. prognostic value of ABPM pressure in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998; 31:712-718.
5. Dolan E. et al. The Dublin Outcome Study. Hypertension 2005; 46: 156-161.
6. Clement DL. et al. The Office versus Ambulatory blood pressure Study Investigators. N. England J Med 2003; 348:207-215.
7. Muxfeldt ES, Bloch KU, Nogueira AR. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistance hypertension. Blood Press Monit. 2003; 8: 181-185.
8. Hernández del Rey R, Armario P, Martínez B. Elevada agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de Síndrome Metabólico en sujetos con hipertensión arterial resistente. Med. Clin (Barc) 2006; 127:241-5.
9. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. J Hypertens 2001; 19:263-270.
10. Armario P, De la Sierra A, Hernández del Rey R. High prevalence of ventricular hypertrophy in subjects with refractory hypertension. J Hypertension 2008; 26 (suppl 1) S 255.
11. Carey R. Resistant Hypertension. Hypertension 2013; 61: 746-750.
12. Ohkubo T, Hozawa J., Yamaguchi M. Prognostic significance of the nocturnal decline blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama Study. J Hypertens 2002; 20: 2183-2189.
13. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Effects of de time of day of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure potent of patients with resistance high hypertension. Hypertension 2005; 46: 1053-1059.
14. Alminall J, Comas L, Martínez-Ocaña JC. Effects of chronotherapy on blood pressure control in Non-Dipper patients with refractory hypertension. Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1855-1859.
15. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE. Effects of modifying the time of treatment on the circadian pattern of blood pressure variability in patients with refractory hypertension. J Hypertens 2003; 21 (suppl 4):S 64.
16. Hermida R, Ayala DE, Fernandez JR. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the Non-Dipper pattern in patients with resistant hypertension. Hypertension 2008; 51: 69-76.

DENERVACIÓN RENAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Dr. Luis Núñez Peirano.

Nefrólogo Intervencional.

Hospital Las Higueras, Talcahuano.

Universidad Católica de la Santísima Concepción.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las patologías más prevalentes en el mundo actual y afecta entre el 18% y 20% de la población adulta en Chile⁽¹⁾. Es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y accidente vascular encefálico, grupo de enfermedades que constituyen la primera causa de mortalidad en nuestra población. El tratamiento farmacológico logra normalizar las cifras de tensión arterial en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, descartada la falta de adherencia a la terapia, entre el 9% al 12%⁽²⁾ de los hipertensos prevalentes y el 2%⁽³⁾ de los hipertensos incidentes no logran las metas terapéuticas a pesar del uso de 3 agentes antihipertensivos de diferentes clases, a una dosis adecuada, uno de ellos un diurético, condición denominada hipertensión arterial resistente (HTA-R), de acuerdo a la definición del séptimo informe del Joint National Committee⁽⁴⁾. Estos pacientes tienen un 50% más de riesgo de presentar algún evento cardiovascular y/o renal, como infarto al miocardio no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente vascular encefálico e insuficiencia renal crónica, comparados con los pacientes sin hipertensión arterial resistente⁽³⁾.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL:

La participación del sistema nervioso simpático (SNS) en la génesis y mantención de la HTA es conocida desde hace décadas. Hacia el final de la década del año 1930, la única terapia disponible para la HTA grave era la simpatectomía quirúrgica, y consistía en esplancnicectomía sola o combinada con simpatectomía torácica, lumbar y gangliectomía celiaca. El procedimiento era invasivo, con mortalidad perioperatoria en torno a 5% y con eventos adversos frecuentes, incapacitantes y de larga duración, como hipotensión ortostática grave, incontinencia de esfínteres y disfunción sexual. Sin embargo, a pesar de lo anterior, se observó disminución de la presión arterial en aproximadamente el 50% de los casos, protección de órganos blanco y menores niveles de mortalidad, durante un período de más de 10 años⁽⁵⁾. En la década de 1960 estuvieron disponibles medicamentos antihipertensivos orales efectivos y mejor tolerados, en su mayoría anti adrenérgicos, y se abandonó este tratamiento quirúrgico.

El cambio en la relación presión natriuresis es fundamental para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica. Un aumento de la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales provoca aumento de la volemia y del gasto cardíaco. La hiperperfusión tisular resultante desencadena

mecanismos de autorregulación, con vasoconstricción periférica, lo que finalmente lleva a un aumento de la presión arterial, aumento de la natriuresis, y nuevo estado de equilibrio, pero a expensas de elevación de la presión arterial (PA).

En el ser humano, la actividad del SNS puede ser medida mediante la actividad del sistema nervioso muscular (MSNA) y el desbordamiento del excedente de noradrenalina o en inglés conocido como "spillover". La noradrenalina es el principal neurotransmisor del sistema simpático renal eferente, y su nivel de producción puede ser medido en plasma, conociendo sus concentraciones en sangre de arteria y vena renal. La noradrenalina liberada puede ser recaptada por neuronas, por lo que a lo anterior debe agregarse un estimado de este proceso, lo que se hace mediante el cálculo de la fracción de extracción de noradrenalina marcada (tritiada) luego de infusión continua⁽⁶⁾.

En pacientes con HTA esencial se ha comprobado un aumento al doble o triple del desbordamiento de N-adrenalina y de MSNA, por lo que se estima que entre un 40% - 65% de pacientes hipertensos tienen hipertensión esencial neurogénica. No está claro qué es lo que provoca la activación crónica del SNS renal, pudiendo entre otros ser secundario a un stress mantenido, inactividad física, obesidad y ciertos tipos de personalidad. También se ha encontrado aumento de activación SNS renal en pacientes con cirrosis hepática y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

La activación del SNS renal eferente provoca secreción de renina, retención de agua y sodio y vasoconstricción intrarrenal, con disminución del flujo sanguíneo renal (Wyss⁽⁷⁾, 1999; DiBona⁽⁸⁾, 2005). La resultante es un cambio de la relación presión / natriuresis, ya que por un lado aumenta la aldosterona (activación del eje renina – angiotensina – aldosterona) y por otro lado, se produce un estímulo directo de la reabsorción de sodio a nivel de todos los segmentos tubulares renales. Si el estímulo del SNS renal es de suficiente magnitud, se producirá además una disminución del flujo sanguíneo renal (Figura N° 1).

Figura N°1 **Sistema nervioso Simpático Renal Eferente**

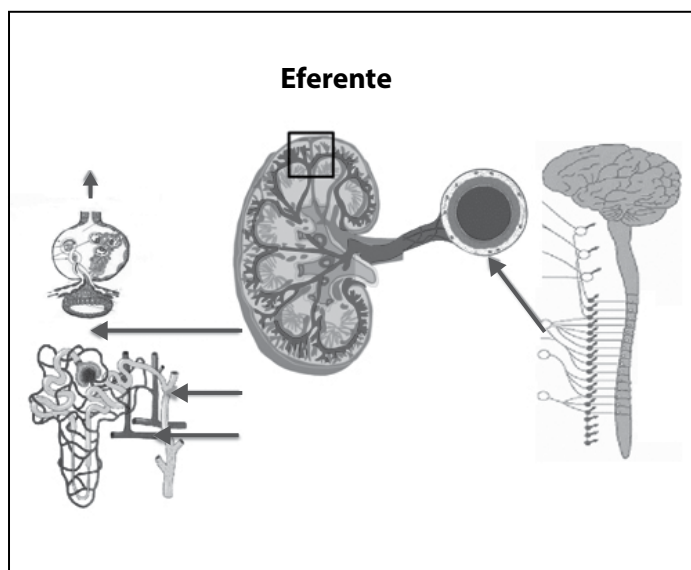
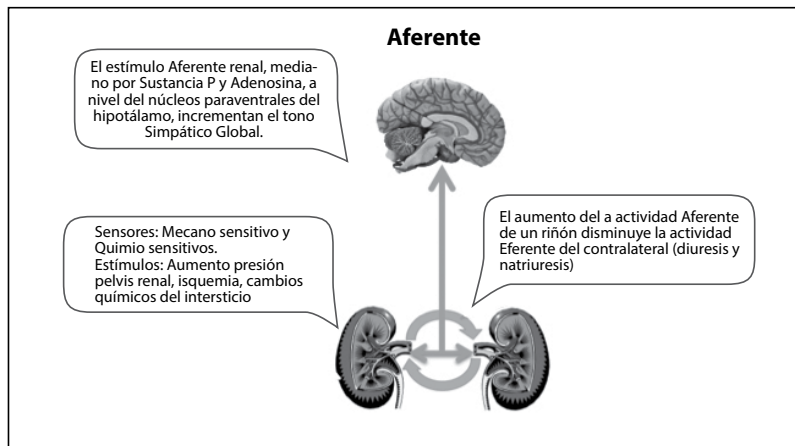
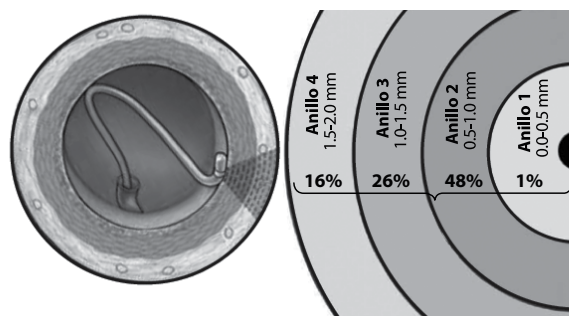


Figura N°2 **Sistema nervioso Simpático Renal Aferente**

Los riñones también están inervados con fibras sensoriales aferentes que le comunican al sistema nervioso central los cambios de la presión y electrolitos. Condiciones adversas como isquemia o hipoxemia, provocan un aumento de la actividad del SNS renal aferente, lo que modula la actividad del hipotálamo posterior, incrementando directamente el tono adrenérgico simpático global, hacia el riñón y otros órganos ricamente inervados, como el corazón y vasculatura periférica. La permanente activación de las fibras simpáticas aferentes renales, por ejemplo en pacientes con daño renal crónico en etapa prediálisis o durante ella, es el principal contribuyente a la iniciación y mantención de la hiperactividad simpática renal y sistémica. Esto puede llevar a consecuencias adversas incluyendo HTA, remodelamiento vascular, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (Figura N° 2).

Con el trasplante renal se recupera la función renal, pero no siempre el control de la HTA, a menos que se efectúe nefrectomía de riñones nativos, que interrumpe las vías aferentes del SNS. Además, los beta bloqueadores disminuyen la presión arterial sólo en aquellos pacientes trasplantados que conservan sus riñones nativos. La sobre activación simpática puede ser reducida utilizando bloqueadores de receptores adrenérgicos, medicamentos simpatolíticos de acción central (clonidina, moxonidina, rilmenidina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II.

La gran mayoría de las fibras simpáticas eferentes y aferentes discurren por la adventicia de las arterias renales a una distancia menor de 2 mm desde el endotelio⁽⁹⁾. (Figura N° 3).

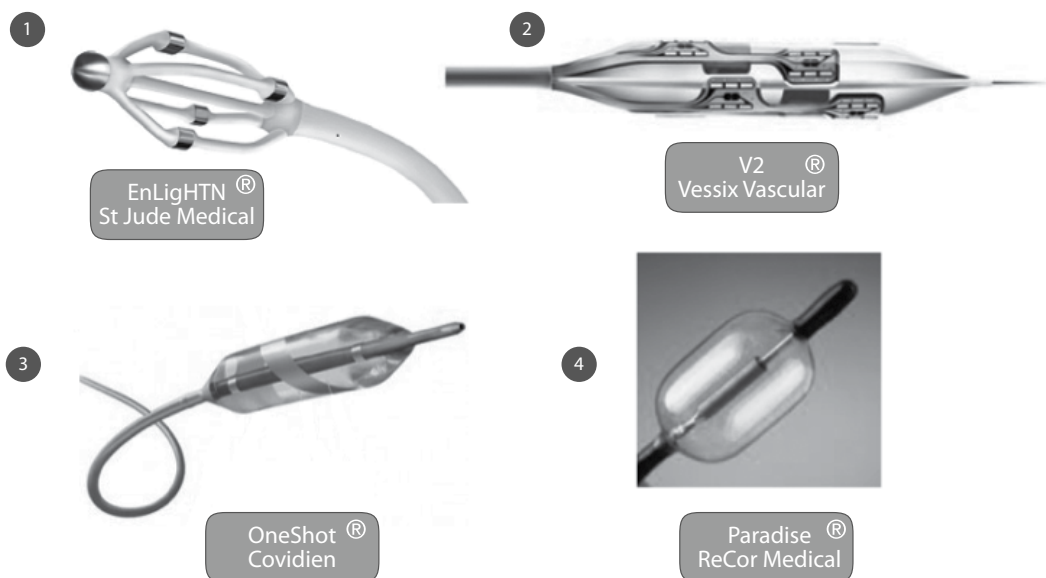
Figura N°3 **Ubicación anatómica del plexo simpático renal eferente y aferente**

DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Basado en lo anterior se desarrolló la ablación por radiofrecuencia del sistema nervioso simpático renal. Esta técnica consiste en la aplicación de radiofrecuencia en 4 a 6 puntos de cada arteria renal, utilizando energía de baja potencia (máximo de 8 watts), en los 4 puntos cardinales en espiral, para interrumpir las fibras eferentes y aferentes y no dañar el endotelio. Durante la ablación se monitoriza la temperatura e impedancia de la punta del catéter, y se altera la energía de radiofrecuencia entregada en respuesta a algoritmos previamente determinados. El primer catéter disponible fue el Symplicity (Medtronic®), pero ya se han desarrollado nuevos dispositivos (Figura N° 4).

Figura N°4

Nuevos catéteres de ablación



A la fecha se considera un procedimiento seguro, ya que no se han reportado complicaciones directamente atribuibles a la aplicación de la radiofrecuencia. En un modelo porcino, en que se realizó denervación renal por radiofrecuencia utilizando el catéter Symplicity, se confirmó la presencia de daño de nervios renales, principalmente fibrosis con reemplazo de las fibras nerviosas por tejido conectivo y engrosamiento del epineurium y perineurium, mientras que los cambios en las arterias renales sólo incluyeron fibrosis en el 10% al 25% de la media y adventicia, ligera disrupción de la lámina elástica externa pero sin inflamación ni hiperplasia muscular lisa significativa. No se encontró evidencia angiográfica ni histológica de estenosis o trombosis de la arteria renal luego de 6 meses de realizada la ablación⁽¹⁰⁾.

La primera experiencia clínica de ablación del sistema simpático renal mediante radiofrecuencia fue publicada en The Lancet en marzo del 2009 por Krum y colaboradores⁽¹¹⁾. Los pacientes, además de hipertensión arterial resistente, tenían una PA sistólica mayor o igual a 160 mmHg (mayor o

igual a 150 mmHg en pacientes con diabetes mellitus tipo 2), una velocidad de filtración glomerular mayor de 45 ml/min, y una anatomía favorable de las arterias renales: diámetro igual o superior a 4 mm y longitud igual o superior a 20 mm. Ellos reportaron una disminución de -27/-17 mmHg de la PA sistólica y diastólica, respectivamente, al año de aplicar el tratamiento, comparado con las cifras tensionales previas. Esta disminución de la PA, sostenida en el tiempo, se considera muy significativa, dado además que ocurre en un grupo de pacientes que persisten hipertensos pese a un promedio de 4,7 medicamentos hipotensores. Durante este periodo de seguimiento no se han observado lesiones de las arterias renales, tales como formación de aneurismas o desarrollo de estenosis. Desde entonces se han sucedido otros reportes que confirman los resultados iniciales, en cuanto a efectividad en la reducción de la PA y seguridad, con un máximo de seguimiento a 2 años. (Tabla N° 1)

Tabla N°1

Resultados ablación simpática renal en pacientes hipertensos

Estudio	Diseño	Tamaño (N°)	PA basal (mmHg)	Promedio Fármacos (N°)	Cambios de la Presión Arterial (mmHg)			No responde (%)
					1m	6m	12m	
Krum y col ¹¹	NC	45	177/101	4.7	-14/-10	-22/-11	-27/-17	13
Symplcity HTN-1 ¹²	NC	153	176/98	5.1	-20/-10	-25/-11	-23/-11	8
Symplcity HTN-2 ¹³	C,A	106	178/96	5.2	-20/-7	-32/-12	-28/-10	16
Mahfoud F y col ¹⁴	NC	88	174/95	5.8		-27/-10		17
Hering Dy col ¹⁵	NC	15	174/91	5.6	-34/-14	-32/-15	-33/-19	
Ahmed H y col ¹⁶	NC	10	158/88*	6.7	-6/-4	-21/-11		
Witkowski A y col ¹⁷	NC	10	173/106	5.0		-34/-13		
Brandt M y col ¹⁷	C	46	181/96	4.7	-23/-7	-28/-9		
H.Higueras	NC	10	169/101	4.2	+4/-3	-27/-14		

*Utilizando monitoreo ambulatorio de la PA. NC: No controlado. C: Controlado. A: Aleatorizado.

En la Tabla N° 2 se consignan resultados parciales con la aplicación de esta técnica a 10 pacientes desde Septiembre 2012 en la Unidad de Medicina Cardiovascular Integrada del Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile. La disminución de la PA a 6 meses plazo es similar a la reportada en la literatura.

Tabla N°2

Resultados ablación simpática renal Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile

N°	Edad	VFG	pCr	IMC	PA Basal (mmHg)		PA Mes 1 (mmHg)		PA Mes 3 (mmHg)		PA Mes 6 (mmHg)	
					PAS/PAD	Med	PAS/PAD	Med	PAS/PAD	Med	PAS/PAD	Med
1	62	87	1,01	37	150/90	4	168/96	1	136/82	3	138/72	3
2	68	125	0,61	37	162/83	4	148/90	3	146/86	3	148/86	3
3	70	72	0,80	30	177/80	4	182/84	3	162/80	4		
4	54	58	1,85	44	173/112	6	172/97	4	172/110	4	142/96	4
5	64	73	1,04	26	151/75	4	164/100	1	138/86	3	142/92	3
6	49	133	0,68	35	191/93	3	208/118	3			138/92	4
7	53	99	0,80	32	197/142	5	213/113	5	167/108	5		
8	31	116	0,90	34	172/136	5	133/86	5	169/91	5		
9	59	96	1,19	36	185/86	3	209/119	3	238/142	3		
10	57	164	0,61	38	153/107	4	136/77	4	134/88	4	126/82	4
X	56,7	102	0,95	34,9	171/100	4,2	174/98	3,2	162/97	3,8	139/73	3,5

PA: presión arterial, VFG: velocidad de filtración glomerular, pCr: creatinina plasmática, IMC: índice masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, Med: Medicamentos (N°). X: media.

RESULTADOS E IMPLICANCIAS MÁS ALLÁ DEL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

De acuerdo a un modelo predictivo, Geisler y col⁽¹⁹⁾, plantean que la denervación renal en pacientes con hipertensión arterial resistente, podría disminuir la mortalidad cardiovascular en un 30% y la mortalidad global en un 15%, comparado con el tratamiento estándar a 10 años plazo. Además, aumentaría la sobrevida media de 17,1 a 18,4 años y la esperanza de vida ajustada a calidad subiría de 12,1 a 13,2 años de vida ajustados por calidad (QALY). Este estudio concluye que la denervación renal sería costo – efectiva en pacientes con mayor hipertensión basal, pero no es claro si lo será con menores niveles basales de PA.

La denervación renal se ha utilizado con éxito en el alivio del dolor en pacientes con enfermedad renal poliquística⁽²⁰⁾, corrección de la fibrilación auricular⁽²¹⁾ y alivio de la apnea obstructiva del sueño⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIONES

Existe evidencia contundente de la relación existente entre elevación de la presión arterial y aumento de actividad del SNS renal, tanto eferente como aferente. La ablación de estos nervios mediante radiofrecuencia, ha demostrado efectividad en el control de la PA. Sin embargo, es una técnica nueva, con escaso tiempo de seguimiento, y si bien hasta ahora parece ser segura, debería ser realizada en pacientes hipertensos de alto riesgo, como los hipertensos verdaderamente resistentes.

Bibliografía:

1. Fasce E, Pérez H, Boggiano G. La hipertensión arterial en una comunidad urbana de Chile Rev. Chil. cardiol;11(1):1-12, ene.-mar. 1992.
2. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. Nat. Rev. Nephrol 2013;9:51–58
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patient. Circulation. 2012;125:1635-1642
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2008;117:e510–e526.
5. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1266 cases. J Am Med Assoc 1953;152:1501e4.
6. Esler M, Jennings G, Korner P. Assessment of Human Sympathetic Nervous System Activity from Measurements of Norepinephrine Turnover. Hypertension 1988;11:3-20
7. Wyss JM, Carlson SH. The role of the central nervous system in hypertension. Current Hypertension Reports.1999;1(3):246-53
8. Dibona GF. The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005;289:R633–R641
9. Atherton, D; Deep, N; Mendelsohn, F. Micro-Anatomy of the Renal Sympathetic Nervous System- A Human Postmortem Histologic Study. Clin. Anat. 25:628-633, 2012
10. Rippy MK, Zarins D, Barman NC. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. Clin Res Cardiol. 2011;100:1095–1101
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275–81
12. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months. Hypertension. 2011;57:911-917
13. 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: 1903–09
14. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension. 2012;60:419–424.
15. Hering D, Mahfoud F, Walton AS. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. Am Soc Nephrol 2012;23: 1250–1257
16. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J. Renal Sympathetic Denervation Using an Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter for the Management of Drug-Resistant Hypertension. J Am Coll Cardiol Intv 2012;5:758–65
17. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E. Effects of Renal Sympathetic Denervation on Blood Pressure, Sleep Apnea Course, and Glycemic Control in Patients With Resistant Hypertension and Sleep Apnea. Hypertension. 2011;58:559-565
18. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S. Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension. J Am Coll Cardiol 2012;59:901–9
19. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT. Cost-Effectiveness and Clinical Effectiveness of Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension. J Am Coll Cardiol 2012;60:1271–7
20. Shetty SV, Roberts TJ, Schlaich MP. Percutaneous transluminal renal denervation- A potential treatment option for polycystic kidney disease-related pain? International Journal of Cardiology 162 (2013) e58–e59
21. Verdino RJ. Catheter Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation. Have We Been Targeting the Wrong Organ? JACC Vol. 60, No. 13, 2012

ESPIRONOLACTONA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Dr. Rodrigo Tagle⁽¹⁾ y Dr. Luis Michea⁽²⁾.

Departamento de Nefrología¹. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
ICBM2, CEMC, Instituto Mileno Inmunología e Inmunoterapia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) resistente se define como la persistencia de presión arterial (PA) sobre el blanco terapéutico, en pacientes con adherencia al tratamiento, constituido por una combinación de al menos tres antihipertensivos de diferentes clases en dosis óptimas⁽¹⁾. La combinación de antihipertensivos incluye un diurético. Entre los otros antihipertensivos encontramos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), bloqueadores de canales de calcio (BCC) y/o un beta-bloqueador (BB).

La HTA resistente es un problema clínico frecuente, no sólo en unidades especializadas, sino también en el ámbito de la atención primaria. En un estudio pionero de cohorte, Alderman y col. encontraron en 1988 que sólo el 2,9% de 1781 sujetos hipertensos de la ciudad New York fueron resistentes al tratamiento⁽²⁾. Sin embargo, la prevalencia en centros terciarios oscila entre el 5 y el 20%, en función de los criterios utilizados para remitir a los pacientes hipertensos a unidades especializadas⁽³⁾. En la Encuesta Nutricional de Salud de los Estados Unidos (NHANES III), la prevalencia de HTA resistente, definida como PA $\geq$ 140/90 mmHg estando con 3 o más antihipertensivos resultó de un $8.9 \pm 0.6\%$ del total de la población de hipertensos⁽⁴⁾.

En nuestra Encuesta Nacional de Salud 2009 (ENS 2009), la prevalencia de HTA resistente, definida como PA $\geq$ 140/90 mmHg estando con 3 o más antihipertensivos resultó de un 6,9% (rango 5,1 – 9,4%), del total de la población de hipertensos. Los factores que se asocian a la HTA resistente corresponden a: raza afroamericana, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica (IRC), y ciertos hábitos como una elevada ingesta de sal y de alcohol⁽⁵⁾.

En comparación con los pacientes con HTA controlada con $\leq$ 3 antihipertensivos, los adultos con HTA resistente son más propensos a ser mayores y a tener un mayor índice de masa corporal (IMC)⁽⁴⁾. Además, los hipertensos resistentes presentan con mayor frecuencia albuminuria, reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG), DM e historia de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular⁽⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de HTA resistente es difícil, y debe descartarse problemas de medición de la PA, hipertensión de delantal blanco, falta de adherencia a la terapia y tratamiento sub-óptimo^(5,6). La identificación y corrección de factores relacionados al estilo de vida, la suspensión de fármacos hipertensógenos como el uso de anti-inflamatorios no-esteroidales (AINEs) y la presencia de una HTA secundaria (enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, obesidad, estenosis de arteria renal, hiperaldosteronismo primario) son factores que deben ser considerados para el correcto diagnóstico de una HTA resistente^(5,7). Los factores fisiopatológicos que más contribuyen al desarrollo de HTA resistente son la hipervolemia y la hiperactividad del sistema nervioso autónomo simpático⁽⁷⁾.

Uso de espironolactona en el tratamiento de la HTA resistente

Hasta hace sólo unos años, las tasas de control de la PA en HTA resistente en centros terciarios no superaba el 50%, aún efectuando las siguientes medidas tales como: intensificando la terapia con diuréticos tiazídicos y/o diuréticos de asa, siguiendo una dieta hiposódica controlada por nutricionista, mejorando la adherencia, evitando drogas con efectos hipertensógenos, tratando causas secundarias e incluso utilizando apoyo psicológico^(5,8).

El bloqueador del receptor mineralocorticoide, espironolactona, comenzó a ser usado como fármaco antihipertensivo en el año 1958, pero posteriormente dejó de utilizarse por sus efectos colaterales de índole "sexuales". Sin embargo, durante la última década se han propuesto y validado nuevas indicaciones, debido a sus efectos benéficos en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, como una disminución del 20% en la mortalidad por cualquier causa en pacientes post-infarto al miocardio y en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada^(9,10).

En los últimos años, la evidencia disponible ha impulsado la indicación de espironolactona para el tratamiento de HTA resistente. Inicialmente, pequeños estudios clínicos no controlados sugirieron que espironolactona podía ser de utilidad en el tratamiento de la HTA resistente, independiente de la presencia de hiperaldosteronismo primario y de los niveles plasmáticos y/o urinarios de aldosterona. Recientemente, han aparecido los primeros estudios clínicos randomizados que permiten proponer sólidamente a la espironolactona para el control de la PA en HTA resistente.

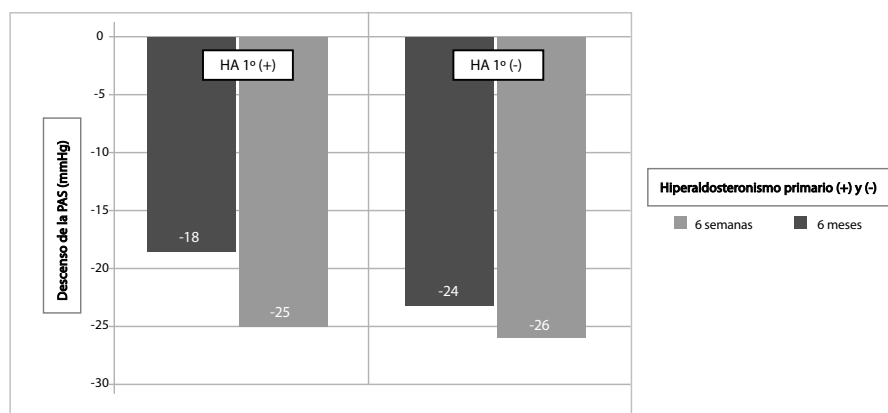
En el estudio no controlado y de etiqueta abierta de Ouzan y col. se evaluó prospectivamente el efecto de la adición de espironolactona en 25 pacientes con criterios de HTA resistente, sin presentar insuficiencia renal. La espironolactona se añadió al régimen terapéutico a una dosis de 1 mg/kg/día, suprimiendo todo IECA. Después de 1 mes de tratamiento con espironolactona, 23 (92%) pacientes tenían una PA clínica <140/<90 mm Hg. En el MAPA, al comparar antes y 1 mes después del inicio de espironolactona, se observó una reducción significativa de la PA sistólica de 152 ± 2 mmHg a 128 ± 2 mmHg ($p < 0,001$), y de la PA diastólica de 86 ± 2 mmHg a 76 ± 2 mmHg ($p < 0,013$). A los 3 meses, el número promedio de fármacos antihipertensivos requeridos por paciente se redujo significativamente de $3,2 \pm 0,2$ a $2,1 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Ningún paciente requirió la interrupción de la espironolactona debido a los efectos adversos renales⁽¹¹⁾.

En el estudio no controlado y de etiqueta abierta de Nishizaka y cols., se evaluó el efecto de espironolactona (titulada desde 12,5 mg/día a 50 mg/día) en 76 pacientes con HTA resistente que estaban siendo tratados con un diurético, más un IECA o ARaII. En todos estos pacientes se realizó la medición de: actividad de la renina plasmática y excreción urinaria de aldosterona de 24 horas con una alta ingesta de sal en la dieta. El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se confirmó con una actividad de la renina <1,0 ng/ml/h, aldosterona urinaria > 12 ug/24 hrs y sodio urinario > 200 mEq/24 hrs. Después de la evaluación bioquímica, se añadió espironolactona en dosis de 12,5 a 25 mg/día. Si la presión arterial (PA) se mantuvo no controlada, la dosis de espironolactona se ajustó hasta 50 mg/día. Se detectó que 34 (45%) de los 76 pacientes presentaban características de hiperaldosteronismo primario. En estos pacientes, espironolactona redujo significativamente la PA en $21 \pm 11/10 \pm 14$ mm Hg a las 6 semanas y $25 \pm 20/12 \pm 12$ mm Hg a los seis meses de tratamiento. La reducción de la PA fue similar en sujetos con y sin hiperaldosteronismo primario (Figura 1). El efecto antihipertensivo de la espironolactona fue aditivo al uso de IECA, ARaII y diuréticos. Se concluyó

entonces que dosis bajas de espironolactona proporcionan una reducción significativa de la PA en sujetos con HTA resistente con y sin hiperaldosteronismo primario⁽¹²⁾. El estudio retrospectivo de Sharabi y col. evaluó 42 pacientes que recibieron espironolactona versus 298 pacientes que recibieron otro antihipertensivo. Aunque ambos grupos demostraron una reducción significativa de la PA, espironolactona fue más efectiva, logrando una reducción de 23,2/12,5 mm Hg ($P<0,05$)⁽¹³⁾.

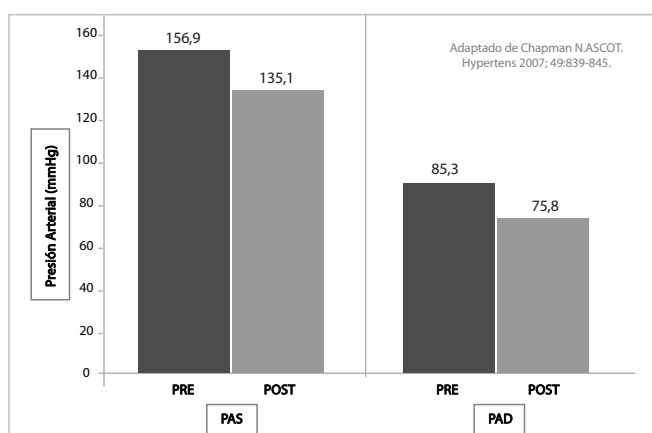
En el estudio **Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT- BPLA)**, se pudo evaluar el efecto de la adición de espironolactona en aquellos pacientes con PA > 140/90 mm Hg a pesar de estar ya recibiendo 3 fármacos antihipertensivos en dosis máximas⁽¹⁴⁾. El objetivo primario de este estudio fue comparar dos regímenes antihipertensivos (basado en amlodipino vs basado en atenolol), para la prevención de la enfermedad coronaria en 19.257 pacientes hipertensos sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular clínica.

Figura N°1 **Efecto espironolactona en la PAS según presencia de hiperaldosteronismo primario en HTA resistente.**



En forma sucesiva y para lograr las PA meta, el grupo amlodipino recibió además perindopril y doxazosina; el grupo atenolol recibió bendroflumetiazida y doxazosina. Finalmente, 1411 individuos recibieron espironolactona, debido a que no se logró una PA < 140/90 mm Hg o 130/80 mm Hg en diabéticos mediante la combinación de antihipertensivos descrita para cada grupo. Espironolactona fue prescrita en promedio por 3.2 años, en una dosis promedio de 25 mg/día. Se observó una caída de la PA de 21,9/9,5 mm Hg (sistólica/diastólica, $P<0,001$) desde los valores previos a la adición de espironolactona (Figura N°2).

Figura N°2 **Efecto de espironolactona en el estudio ASCOT.**



En este estudio, espironolactona fue bien tolerada por los pacientes, reportándose que un 6% de ellos pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos, siendo ginecomastia (6%) e hiperkalemia (2%) los principales. Este estudio demostró que espironolactona en bajas dosis reduce en forma efectiva la PA en pacientes con HTA resistente. Los resultados del estudio ASCOT fueron consistentes y corroboraron los estudios previos, aunque al momento de la publicación no se reportó si efectivamente la reducción de la PA se traducía en una disminución de los eventos cardiovasculares. Además, el uso de espironolactona en el estudio ASCOT fue observacional y carente de un grupo control placebo. Sin embargo, a su favor se encuentra el tamaño y diversidad del grupo muestral, la existencia de tratamiento por un periodo relativamente largo, y la existencia de al menos 10 registros de PA por cada paciente estudiado.

En la misma línea, el grupo español evaluó prospectivamente el efecto de espironolactona en 76 pacientes con HTA resistentes definidos por MAPA como PA promedio de 24 horas $\geq 130/80$ mmHg y tratados con: clortalidona (50 mg/día), amlodipino (10 mg/día) y un IECA o ARAll en dosis plenas. Una respuesta eficaz a la espironolactona fue definida como un descenso de la PA sistólica ambulatoria de 24 horas en el MAPA mayor a 20 mmHg. Se obtuvo una respuesta eficaz con 25 a 50 mg de espironolactona en 60 pacientes (79%). Los efectos colaterales de esta terapia fueron observados en 12 (15%) pacientes: ginecomastia en 6, disfunción eréctil en 2, hiperkalemia > 6 mEq/L en 3 y alza de la creatinina $> 30\%$ en 1 paciente⁽¹⁵⁾.

El estudio clínico randomizado doble ciego Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT) utilizó una cohorte aleatorizada de pacientes con HTA resistente, asignados aleatoriamente a un grupo con espironolactona (25 mg/día, n= 55) o placebo control (n=56), para evaluar el efecto de la adición de espironolactona al tratamiento (8 semanas). Se encontró una disminución significativa en el promedio de la PA diurna por MAPA (5,4 mm Hg PAS y 1,0 mm Hg PAD), promedio de la PAS nocturna y de la PAS determinada en consulta. En este estudio no se encontró diferencias significativas en eventos adversos al comparar el grupo espironolactona con el grupo placebo⁽¹⁶⁾.

En Chile, Varleta y col. evaluaron el efecto de adicionar espironolactona en dosis de inicio de 25 mg/día a una población de 39 pacientes con HTA resistente según JNC7 y niveles de actividad de renina plasmática menores a 1 ng/ml/hora. Al mes de terapia, observaron un descenso de la PA sistólica de $22,1 \pm 23,2$ y de la PA diastólica de $9,3 \pm 13,2$ mm Hg. 79% de los pacientes presentó una respuesta positiva a la espironolactona con un descenso de la PAS > 20 mm Hg. En este grupo al igual que en otros el valor del cociente aldosterona/renina plasmática no predice claramente la respuesta antihipertensiva (Tabla N°1).

Tabla N°1 Características de la población según respuesta o no a espironolactona en el estudio de Dra. Varleta, Chile.

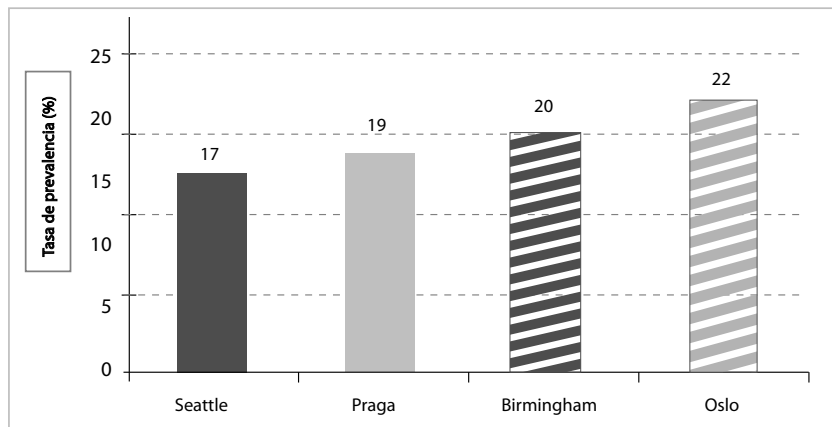
Características basales (n=39)	Respondedores (n=31)	No respondedores (n=8)
Edad (años)	56.5	52.7
Hombres (%)	54.8	37.5
ARP promedio* (ng/dL)	0.32 ± 0.17	0.35 ± 0.14
AP** (mg/dL)	6.6 ± 5.5	8.0 ± 6.0
Razón AP/ARP	25.3 ± 20	21.7 ± 14.1
Potasio plasmático (mEq/Lt)	3.8 ± 1.0	3.6 ± 0.5
Creatinina plasmática (mg/dL)	0.89 ± 0.2	0.98 ± 0.3

*ARP: actividad de renina plasmática. **AP: concentración de aldosterona plasmática.

Hiperaldosteronismo primario en HTA resistente

El concepto de hiperaldosteronismo primario engloba diversos procesos que se caracterizan por un incremento crónico en la secreción de aldosterona de forma autónoma (parcial o totalmente) de su regulación por el sistema renina angiotensina. Es un síndrome que presenta diversas etiologías y que puede manifestarse de formas diferentes, desde elevaciones ligeras de la PA, con o sin hipokalemia, hasta casos de HTA resistente. En la actualidad existe discrepancia sobre su prevalencia, desde la clásica ($< 1\%$) hasta algunas series que la observan aproximadamente en el 10% del total de hipertensos^(17,18). La prevalencia de hiperaldosteronismo primario es más elevada en las formas más graves de HTA. Mosso y col. observaron una prevalencia del 1,9% en sujetos con HTA estapa 1, del 8% en los hipertensos grado 2 y del 13,2% en los hipertensos grado 3⁽¹⁷⁾. Series de HTA resistente han encontrado hiperaldosteronismo primario en el 20% de los casos (Figura N°3)⁽¹⁸⁾.

Figura N°3 **Prevalencia de Hiperaldosteronismo primario en HTA resistente**



En un estudio retrospectivo efectuado en Grecia con un número significativo de pacientes con HTA resistente, Douma y col. encontraron que 338 (20,9%) de 1.616 pacientes con HTA resistente tenían un cociente aldosterona plasmática/ actividad de renina plasmática elevado ($> 65,16$) y una elevación de la concentración de aldosterona plasmática. En este mismo estudio, se confirmó el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en 182 casos (11,8%)⁽¹⁹⁾.

Una dificultad añadida en el proceso diagnóstico de este síndrome en los sujetos con HTA resistente, es el no poder hacer un estudio sin fármacos antihipertensivos. Es bien conocido el efecto que los distintos antihipertensivos pueden tener en las determinaciones de aldosterona y de actividad de renina plasmática. Mulatero y col. en un estudio publicado hace seis años, llevado a cabo en 230 pacientes con hipertensión arterial y sospecha de hiperaldosteronismo primario, observaron que los bloqueadores alfa adrenérgicos como doxazosina, podrían ser utilizados en los casos en que no se puede suspender la medición antihipertensiva (prácticamente la totalidad de los sujetos con HTA resistente); un bloqueador de canales de calcio de tipo dihidropiridínico como amlodipino ocasionó un pequeño porcentaje de falsos negativos, por lo que también podría ser utilizado si es estrictamente necesario para el control de la PA, mientras que los BB dan lugar a un incremento en la tasa de falsos positivos. Por lo que respecta a los ARAlI, en este estudio el irbesartan se asoció a una elevada tasa de falsos negativos (Tabla N°2)⁽²⁰⁾.

Tabla N°2 **Efecto de drogas antihipertensivas en los niveles plasmáticos de aldosterona y de actividad de renina plasmática**

Droga	AP	ARP	AP/ARP	Diagnóstico
Beta-bloqueador	↑	↓↓	↑	FP
Bloqueador Alfa	N	N	N	N
Espironolactona	↑	↑↑	↓↓	FN
Tiazidas	↑	↑	↓↓	FN
AINes	↓	↓↓	↑	FP
IECA	↓	↑	↓	N/FN
ARAI	↓	↑	↓	FN
BCC	N/↓	N/↑	N/↓	N/FN

AP: aldosterona plasmática; ARP: actividad renina plasmática; FP: falso positivo; FN: falso negativo; N: neutro.

¿Qué pacientes hipertensos resistentes se benefician más de espironolactona?

En los estudios de series clínicas y en análisis post-hoc del estudio ASCOT, se puede observar que aquellos pacientes hipertensos resistentes que más se benefician de la adición de espironolactona a su terapia presentan las siguientes características:

- La respuesta es mayor en aquellos que ya reciben diuréticos. Así, en el estudio ASCOT la respuesta antihipertensiva a la espironolactona fue mayor en el grupo de pacientes que estaban recibiendo: atenolol, bendroflumetiazida y doxazosina, en comparación con aquellos que estaban con amlodipino, perindopril y doxazosina (descenso de PAS 23 ± 21 mmHg vs 18.5 ± 20 mmHg, $p < 0.001$)⁽¹⁴⁾.
- La respuesta es mayor que otros antihipertensivos en aquellos pacientes con HTA resistente con apnea del sueño y/o obesidad abdominal^(21,22).
- La respuesta es obviamente satisfactoria en aquellos cuya causa de la HTA resistente es un hiperaldosteronismo primario.

Es importante comentar que sí se ha observado de manera iterativa que la respuesta de la PA a espironolactona no parece correlacionarse con los niveles plasmáticos de aldosterona, actividad de renina, ni con el cociente aldosterona plasmática/ actividad de renina plasmática, tanto en pacientes con HTA resistente⁽²²⁾ así como en otros tipos de hipertensión⁽²³⁾. Los mecanismos que podrían explicar esta aparente contradicción podrían reflejar la producción de aldosterona en los tejidos blanco de daño de la HTA y/o células del sistema inmune, la activación del receptor mineralocorticoide por mecanismos independientes de aldosterona y/o la presencia de efectos no-genómicos^(23,24). Además, es necesario el desarrollo de estudios que entreguen nuevas evidencias sobre la progresión de daño de los tejidos blanco de HTA en pacientes con hipertensión arterial resistente, que permitan caracterizar mejor a quienes se podrán beneficiar de mejor manera con la indicación de espironolactona.

Precauciones en el uso de espironolactona

Frente al creciente uso de espironolactona en diversas entidades cardiovasculares y renales, no deben olvidarse sus potenciales riesgos y efectos colaterales, desde aquellos de índole sexual hasta otros potencialmente fatales.

En primer lugar, esta droga tiene un efecto antihipertensivo que demora en llegar a su efecto máximo entre 4 a 8 semanas; en otras palabras, no es una droga antihipertensiva de efecto rápido.

En segundo lugar, debido al potencial bloqueo de los receptores de progesterona y testosterona, puede producir variados efectos colaterales como: sangramiento intermenstrual, ginecomastia, dolor en los pezones e impotencia sexual. En general, estos efectos son dosis dependientes y comienzan habitualmente con dosis superiores a 50 mg/día⁽²⁵⁾. Así como tiene efectos indeseables por bloqueo de receptores hormonales, tiene ciertos efectos benéficos en pacientes con hirsutismo, alopecia femenina y/o acné⁽²⁶⁾.

En tercer lugar, puede afectar la diferenciación del género sexual durante el desarrollo embrionario, por lo cual está contraindicada en el primer trimestre del embarazo. No así en el segundo y tercer trimestre del embarazo, en que su uso está permitido.

En cuarto lugar, respecto al riesgo de hiperkalemia, su potencial riesgo fatal, éste es especialmente elevado en pacientes con VFG < 30 ml/min./1.73 m² que reciben terapia concomitante con bloqueadores del SRA u otra terapia que pueda elevar el potasio plasmático. La prevalencia de la hiperkalemia en pacientes con espironolactona y IECA o ARAII corresponde a un 10%. Los factores de riesgo de hiperkalemia son: enfermedad renal crónica (OR 2.47, IC 95% 1,07 a 5.70), nivel inicial de potasio sérico > 4,0 mEq/Lt (OR 2.65, IC del 95%: 1,44 a 4,88), y dosis de espironolactona mayores de 25 mg/día al día (OR 2.42, IC del 95%: 1,23 a 4,74). Mas aún, estudios recientes indican que el doble bloqueo de SRAA afecta el metabolismo extrarrenal del potasio, disminuyendo la captación de potasio por los tejidos además de reducir la excreción renal de potasio⁽²⁷⁾. El aumento de los niveles plasmáticos de potasio se han atribuido tradicionalmente al bloqueo de la excreción renal de potasio, y los estudios clínicos disponibles muestran que este riesgo se hace más relevante en pacientes con disminución de la función renal⁽²⁸⁾.

En estudios clínicos randomizados con esta droga, una ERC en etapas 4 y 5 se considera un criterio de exclusión. En la actualidad parece prudente no utilizarla por el riesgo de hiperkalemia, en pacientes con VFG ≤ 45 ml/min. /1.73 m² con un potasio plasmático ≥ 4.5 mEq/Lt^(29,30). Por último no debe olvidarse que aquellos sujetos en tratamiento con esta droga no deben utilizar sales de potasio para sazonar sus comidas. En quinto lugar, debe señalarse que en los estudios clínicos randomizados se consideran como criterios de exclusión⁽¹⁶⁾ (Tabla N°3):

Tabla N°3 **Criterios de exclusión para uso de espironolactona**

• Mujeres embarazadas o en lactancia o en edad fértil, sin descartar el embarazo.
• HTA > 180/110 mmHg
• Insuficiencia renal con velocidad de filtración glomerular inferior a 40 ml/min.
• Hiperkalemia > 5,4 mEq/L.
• Hiponatremia < 130 mEq/L.
• Porfiria

Conclusiones

La utilización de los bloqueadores del receptor mineralocorticoide como espironolactona en sujetos con HTA resistente produce una importante reducción adicional de la PA, independiente si presenten o no un hiperaldosteronismo primario. Por ello debe estimularse su uso en esta situación, respetando las precauciones y recordando que la hiperkalemia es más frecuente en sujetos con insuficiencia renal, DM, ancianos o en aquellos con bloqueo del SRA o ingesta de AINEs⁽³¹⁾.

Bibliografía

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11:1171-5.
- Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786-92.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
- Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician* 2009;79:863-9.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:239-44.
- Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619-26.
- Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009;30:469-77.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1999;341:709-17.
- Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.
- Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:750-5.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
- Segura J, Cerezo C, Garcia-Donaire JA, et al. Validation of a therapeutic scheme for the treatment of resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2011;5:498-504.
- Václavík J, Sedláček R, Plachý M, et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
- Mosso L, Carvajal G, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161-5.
- Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004;22:863-9.
- Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921-6.
- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-902.
- Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:518-24.
- de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of Spironolactone Therapy in Patients With True Resistant Hypertension. *Hypertension* 2010;55:147-52.
- Clark D, 3rd, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Can J Cardiol* 2012;28:318-25.
- Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nature reviews Nephrology* 2013;9:459-69.
- Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:820-5.
- Dickson GM. Menopause management: how you can do better. *The Journal of family practice* 2012;61:138-45.
- Preston RA, Afsharpoosh D, Garg D, Medrano S, Alonso AB, Rodriguez R. Mechanisms of impaired potassium handling with dual renin-angiotensin-aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Hypertension* 2009;53:754-60.
- Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.
- Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009;30:418-24.
- Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009;169:1587-94.
- Sica DA. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. *Current drug safety* 2007;2:71-7.

VALAXAM[®]

VALSARTAN / AMLODIPINO



*Sinergia antihipertensiva
que facilita la terapia^{1,2}*



- **VALAXAM[®] 80/5**
80 mg Valsartán
5 mg Amlodipino
- **VALAXAM[®] 160/5**
160 mg Valsartán
5 mg Amlodipino
- **VALAXAM[®] 160/10**
160 mg Valsartán
10 mg Amlodipino



VALAXAM[®]
*para un mejor manejo
clínico del paciente*

2 NUEVAS PRESENTACIONES

- **VALAXAM[®] 320/5**
320 mg Valsartán / 5 mg Amlodipino
- **VALAXAM[®] 320/10**
320 mg Valsartán / 10 mg Amlodipino



IN✓IMA

1- Patient Prefer Adherence. 2010 May 13;4:105-13 | 2- Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Nov;8(11):1609-18

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.saval.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



Eurocor®

BISOPROLOL FUMARATO

*BETABLOQUEADOR SOLO O COMBINADO CON DIURÉTICO
para el mejor manejo de sus pacientes*



Fabricado en nuestra Nueva
Planta de Producción con
calidad **SAVAL 100% GMP**



CONVENCION
IN VIMA

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.saval.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE Y OBESIDAD

Dr. Alex Valenzuela Montero

Presidente de la Sociedad Chilena de Obesidad
Director Ejecutivo Fundación Chilena de Hipertensión Arterial

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) resistente es variable según los diversos estudios, no obstante se calcula que aproximadamente un 13% de la población adulta hipertensa cae dentro de esta categoría, yendo en aumento especialmente en países industrializados, incrementando su prevalencia en paralelo con la obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad renal.

El Framingham Heart Study mostró que aproximadamente un 78% del riesgo de HTA en hombres y un 65% en mujeres, está directamente relacionado al exceso de peso corporal⁽¹⁾. La prevalencia de HTA en los obesos es alrededor de tres veces más frecuente en comparación a los sujetos no obesos, siendo considerado el grado de adiposidad un factor predictor independiente para ella, tanto en hombres como en mujeres ⁽¹⁾.

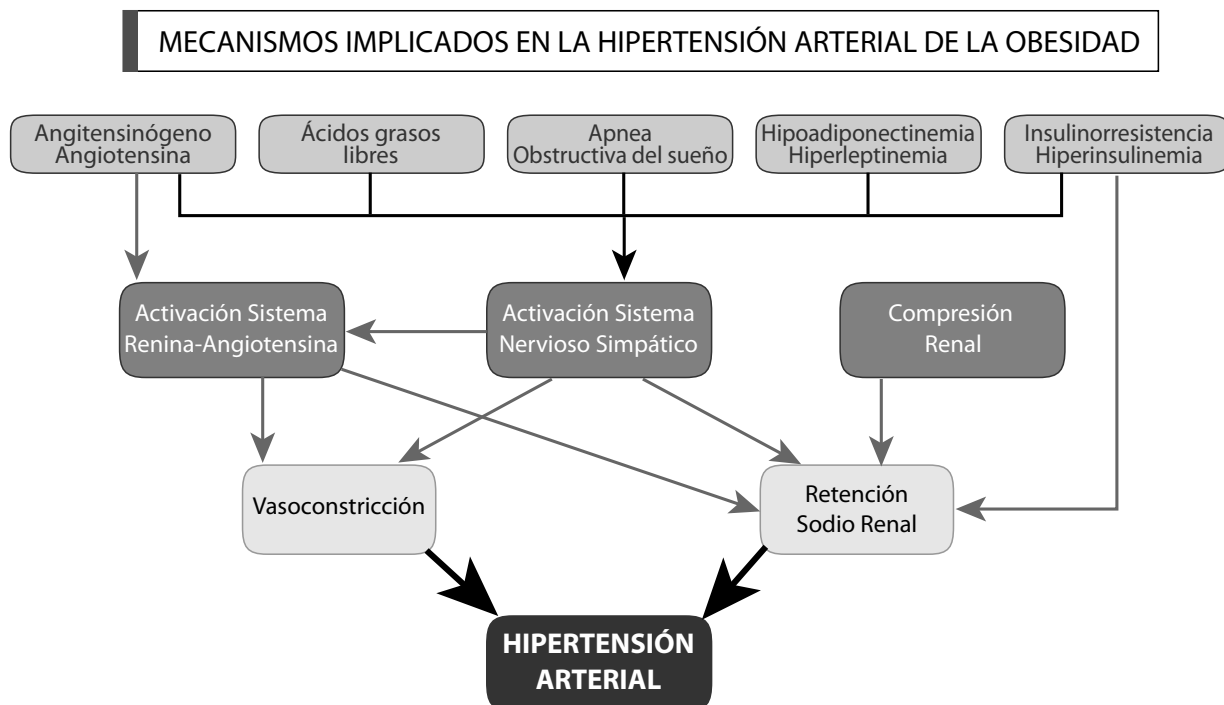
Por otra parte, el NHANES (National Health and Nutrition Examination) señala una asociación lineal entre índice de masa corporal (IMC) y elevación progresiva de presión arterial sistólica, diastólica y de pulso en la población Americana^(1,2,3).

Así la prevalencia de HTA fue de un 15% en sujetos con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, elevándose a un 40% en los obesos, es decir con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Esta fuerte asociación entre IMC e HTA sugiere que la obesidad puede ser causa de HTA en la población general.

Si bien se han propuesto múltiples mecanismos patogénicos endocrinos, metabólicos y hemodinámicos para explicar la HTA asociada a la obesidad (Figura N°1), éstos son complejos y sólo parcialmente conocidos, siendo tres los más estudiados y aceptados:

- Hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS)
- Hiperactividad del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).
- Compresión de los riñones por acumulación de grasa dentro y alrededor de ellos y por aumento de la presión abdominal

Figura N°1



Obesidad e hiperactividad simpática

Son varias las observaciones que indican que en el paciente obeso existe una mayor actividad del sistema nervioso simpático (SNS), como lo son el mayor tono simpático renal y una reducción más acentuada de la presión arterial con el uso betabloqueadores, en comparación a sujetos hipertensos no obesos.

La hiperleptinemia e hiperinsulinemia, ambas consecuencias de un incremento anormal de la grasa corporal y acompañantes frecuentes de la obesidad visceral, al igual que el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SOAS), se han mencionado como los principales factores que determinan el incremento de la actividad del SNS.

La leptina es una hormona secretada principalmente por el tejido adiposo que participa en la regulación del peso corporal, inhibiendo la ingesta alimentaria y favoreciendo el gasto energético. Sus niveles plasmáticos se correlacionan directamente con el grado de adiposidad, teniendo los sujetos obesos niveles plasmáticos 3 a 4 veces más elevados (hiperleptinemia) que los normopesos. Esta incapacidad de la leptina de poder ejercer sus efectos anorexígenos centrales en la obesidad, se denomina leptinorresistencia. Sin embargo, si bien existe leptinorresistencia central a sus acciones reguladoras de la ingesta alimentaria, no ocurre lo mismo con respecto a sus efectos estimulantes sobre el SNS, que permanecen preservados, incrementando la tonicidad simpática hacia músculo y riñón, promoviendo la HTA. Además la leptina a nivel periférico estimula la síntesis de endotelina-1 y de su receptor a nivel vascular, un péptido con potentes acciones vasoconstrictoras, como también

la leptina favorece la proliferación de las células musculares lisas vasculares, todo lo cual contribuye a incrementar la resistencia vascular periférica.

La hiperinsulinemia resultante de la resistencia insulínica asociada a la obesidad, también participa en la activación central del SNS, además de promover la retención de sodio renal y la vasoconstricción. La hiperactividad simpática, por su parte, está asociada a un incremento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y reabsorción tubular de sodio. Estos efectos son producidos por acciones estimulantes directas sobre sus receptores y como también indirectas a través del SRAA.

Obesidad e hiperactividad del sistema renina angiotensina aldosterona

En la actualidad se conocen dos diferentes sistemas renina angiotensina aldosterona (SRAA), el sistémico y el tisular, este último presente en una gran variedad de tejidos, incluyendo adiposo. En la obesidad se ha podido constatar que el SRAA sistémico y tisular adipocitario están hiperactivados, siendo involucrados en la HTA asociada a la obesidad, ello ocurre a pesar de la expansión de volumen y retención de sodio observada en ella, lo que demuestra que la activación del SRAA es independiente del volumen intravascular y presión arterial o bien que existe una respuesta atenuada a estos estímulos.

El principal efector hormonal del SRAA es la angiotensina II, un potente péptido vasoconstrictor que promueve la reabsorción de sodio renal y la hipertrofia vascular, además de estimular la secreción de aldosterona, incrementando aún más la reabsorción de sodio renal, contribuyendo al desarrollo de HTA. La reducción discreta de peso corporal en humanos de entre un 5% a 10%, se asocia a una disminución significativa de la actividad del SRAA.

Los mecanismos por los cuales el SRAA está hiperactivado en la obesidad parecen ser múltiples: incremento de la actividad simpática, hiperleptinemia, hiperinsulinemia, compresión renal por grasa perirrenal e intrarrenal y una mayor producción adipocitaria de sus componentes. Con respecto a esto último, el tejido adiposo sintetiza y libera hacia la circulación todos los componentes del SRAA (angiotensinógeno, angiotensina y aldosterona), estando anormalmente incrementada la expresión de ellos en la obesidad y contribuyendo por esta vía también a la mayor activación del SRAA⁽⁴⁾. Varios estímulos, tales como corticoides, insulina, ácidos grasos, estrés oxidativo, inflamación y la propia angiotensina II, intervienen en la regulación del SRAA adipocitario, el cual tiene un rol importante modulador del metabolismo (lipólisis y lipogénesis) y desarrollo del tejido adiposo (adipogénesis).

Obesidad y compresión de los riñones por tejido graso

Los estudios actuales sugieren que la acumulación de tejido graso alrededor y dentro del riñón (médula) en los sujetos obesos, a través de la estimulación de la secreción de renina e incremento de la reabsorción de sodio renal, sería otro factor involucrado en la génesis de la HTA asociada a la obesidad⁽⁵⁾.

Hipertensión arterial resistente y obesidad

La obesidad no sólo se asocia a cifras tensionales más elevadas sino también a la necesidad de emplear varios fármacos antihipertensivos para su control, siendo por tanto mucho más frecuente de observar HTA resistente en los sujetos obesos. Las razones de ello parecen ser multifactoriales, interactuando factores genéticos y ambientales (ingesta exagerada de sodio y alcohol, sedentarismo,

comidas hipergrasas, tabaquismo, etc), lo que facilita la aparición de HTA resistente, no obstante que también algunas patologías estrechamente vinculadas a la obesidad, como es el caso del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), pueden favorecer la mayor prevalencia de HTA resistente en este grupo de pacientes.

Sumado a las alteraciones hormonales de la leptina e insulina que contribuyen al desarrollo de la HTA del obeso, en el último tiempo ha adquirido importancia el hiperaldosteronismo, un hallazgo frecuente de encontrar en los obesos y que alcanza una alta prevalencia en los sujetos con HTA resistente.

Hiperaldosteronismo e hipertensión arterial asociada a obesidad

En la actualidad se conoce que un exceso de aldosterona plasmática, un mineralocorticoide secretado por la corteza adrenal involucrado en la regulación del balance hidrosalino, es una de las causas más frecuentes de HTA secundaria. Estudios realizados hace un par de décadas atrás y ratificados en la actualidad, permiten establecer que alrededor de un 5% a 10% de los pacientes hipertensos presentan hiperaldosteronismo primario⁽⁶⁾ y que precisamente este grupo de sujetos tiene una alta prevalencia de HTA resistente⁽⁷⁾. Parte de este incremento en la prevalencia del hiperaldosteronismo primario como causal de HTA se debe al método de diagnóstico usado actualmente, es decir la relación aldosterona/actividad de renina plasmática (A/ARP), dado que anteriormente se fundamentaba en la presencia de hipokalemia, situación que como se sabe sólo una minoría de los pacientes la presentan al momento del diagnóstico.

La contribución de la aldosterona a la resistencia del tratamiento antihipertensivo, es puesta de manifiesto por los importantes beneficios antihipertensivos conseguidos con el uso de la espironolactona y eplerenona en pacientes con HTA resistente, tanto en aquellos que expresan niveles elevados de aldosterona plasmática (hiperaldosteronismo) como en quienes tienen niveles circulantes normales (sin hiperaldosteronismo evidenciable)⁽⁸⁾.

La HTA descrita en el hiperaldosteronismo estaría determinada por sus acciones sobre los receptores de mineralocorticoides, ubicados en riñón, cerebro y vasos sanguíneos, incrementando la retención de sodio y agua (hipervolemia), la vasoconstricción y alterando la complacencia vascular. Además, en el último tiempo se ha demostrado que la aldosterona puede ejercer efectos negativos sobre el sistema cardiovascular, produciendo disfunción endotelial, hipertrofia, fibrosis e inflamación cardiovascular, efectos que son independientes de la angiotensina II (9). También se ha señalado que la aldosterona pudiese estar implicada en la insulinoresistencia, dado que el hiperaldosteronismo se asocia en algunos casos a intolerancia a la glucosa. Niveles elevados de aldosterona han sido recientemente sugeridos estar involucrados en la patogénesis de la HTA de la obesidad y del síndrome metabólico.

Muchos estudios observacionales encuentran una correlación positiva entre obesidad y las concentraciones de aldosterona plasmáticas, señalando que el IMC, circunferencia de cintura y grasa visceral se asocian positivamente con sus niveles circulantes⁽¹⁰⁾. Si bien los mecanismos fisiopatológicos exactos para explicar tal asociación son desconocidos, existen algunas evidencias para sugerir la participación del tejido adiposo en ellos, como que los niveles plasmáticos de renina, angiotensinógeno y aldosterona desciendan con la baja de peso⁽¹⁰⁾.

Entre los potenciales mecanismos propuestos por los cuales la obesidad incrementaría la aldosterona plasmática, se ha postulado que podría ser a través de la activación sistémica del SRAA y/o por medio de una o más sustancias producidas y/o liberadas por el propio tejido adiposo (adipoquinas y ácidos grasos) capaces de estimular directamente la síntesis y liberación de aldosterona suprarrenal, actuando como verdaderos secretagogos, independientes del SRAA⁽¹¹⁾, como se ha observado con algunos metabolitos de los ácidos grasos poliinsaturados y de la adipoquina CTRP1 (**Tumor necrosis factor-related protein 1**)⁽¹²⁾. Sumado a lo anterior, pudiera también estar contribuyendo la propia síntesis de aldosterona adipocitaria, elevando aún más sus niveles circulantes.

Obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial resistente

La obesidad constituye uno de los factores de riesgo más reconocidos para el SAOS, patología que afecta entre el 2% a 4% de la población general (hombres y mujeres, respectivamente) de entre 30 y 60 años, pero que puede alcanzar cifras mayores a un 30% a 40% en la población obesa y a más de un 70% a 90% en los obesos mórbidos⁽¹³⁾. Estudios recientes señalan que la SAOS puede empeorar la obesidad e incluso participar en su desarrollo, por lo que la asociación entre ambas es más compleja de lo que inicialmente se creía. La inactividad física, insulinoresistencia y alteraciones de algunas hormonas implicadas en la regulación de la alimentación (ghrelina y leptina), observadas en el SAOS, han sido mencionadas como los potenciales candidatos que promueven la ganancia de peso corporal⁽¹⁴⁾.

El SAOS se manifiesta principalmente por: hipersomnolencia diurna, microdespertares nocturnos frecuentes (fragmentación del sueño), astenia, cefaleas matinales y ronquidos. Su importancia principal radica es que es un factor de riesgo mayor para HTA, morbimortalidad cardiovascular (arritmias cardíacas, isquemia coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, accidentes cerebrovasculares), accidentes laborales y de tránsito. El diagnóstico de SAOS se fundamenta en el cuadro clínico y en la polisomnografía.

La HTA es un hallazgo muy frecuente entre los pacientes con SAOS, describiéndose en aproximadamente un 50% a 60% de ellos⁽¹⁵⁾. A la inversa, la prevalencia de apnea del sueño en sujetos hipertensos también es alta, alrededor del 30%, lo que demuestra que ambas patologías habitualmente coexisten, estando la severidad de la HTA directamente asociada a la intensidad del SAOS⁽¹⁶⁾. Así, un SAOS leve a moderado, esto es un índice apnea/hipoapnea > 15, eleva 3 veces el riesgo de HTA en comparación a aquellos que no lo tienen.

En los pacientes con SAOS se describe una alta prevalencia de HTA resistente, fluctuando entre el 71% y 83%⁽¹⁷⁾, razón por la cual la **American Heart Association** considera al SAOS como la principal causa identificable de HTA resistente después del incumplimiento del tratamiento antihipertensivo y que debe sospecharse especialmente en aquellos sujetos cuyas cifras tensionales no se reducen durante la noche.

Entre los mecanismos propuestos por los cuales la apnea del sueño predispone a la HTA básicamente estarían determinados por los microdespertares y los episodios de hipoxemia/reoxigenación, los que producirían incremento de la actividad simpática, estrés oxidativo, inflamación sistémica y alteraciones metabólicas (insulinoresistencia, leptinoresistencia, hiperaldosteronismo), que por diferentes vías conducirían a la elevación de la presión arterial.

Finalmente, la administración de presión positiva continua en la vía aérea (Continuous positive airway pressure, CPAP) constituye una de las medidas más eficaces de tratamiento para el SAOS, la cual ha demostrado también prevenir de manera importante la aparición de HTA en sujetos con SAOS y reducir modestamente la HTA, incluyendo la resistente⁽¹⁸⁾. Estos efectos positivos del CPAP sobre la presión arterial están determinados por una reducción de la actividad simpática, de la producción de radicales libres y de la inflamación, conjuntamente con revertir la disfunción endotelial asociada a la apnea del sueño⁽¹⁹⁾.

Terapia antihipertensiva y obesidad

La reducción de peso corporal (alrededor de un 10%) y de la ingesta de sal (los obesos son generalmente sal sensible), son dos de las principales medidas iniciales que deben instaurarse en todo paciente obeso hipertenso, con mayor razón si presenta HTA resistente.

Con respecto a la terapia farmacológica, el bloqueo del SRAA mediante antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), constituye el tratamiento de elección en pacientes obesos hipertensos. Sin embargo, teniendo en consideración la activa participación de la aldosterona en la HTA resistente y el frecuente hiperaldosteronismo observado en la obesidad, parece también razonable pensar como tratamiento inicial o bien sumado a los fármacos anteriores, la incorporación de un inhibidor del receptor de mineralocorticoides. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha en tal sentido son insuficientes y no proveen evidencias definitivas al respecto, necesitándose de mayores investigaciones para alcanzar conclusiones definitivas.

Cirugía bariátrica e hipertensión arterial

La cirugía bariátrica es muy efectiva en el manejo de las comorbilidades de la obesidad, mostrando las estadísticas porcentajes diferentes de resolución o mejoramiento de la HTA, fluctuando entre un 50% a 90%, dependiendo principalmente de la técnica quirúrgica empleada, tiempo del análisis postcirugía y del tiempo de la preexistencia de la HTA⁽²⁰⁾. En tal sentido, la resolución o mejoramiento de la HTA es mayor para las técnicas mixtas (restrictivas y malabsortivas) y para aquellos sujetos con una HTA de menos de 4 años de diagnóstico. En cuanto a los efectos de la cirugía bariátrica en sujetos obesos con HTA resistente, no existen mayores estudios que analicen su evolución.

Los efectos benéficos de la cirugía bariátrica sobre la HTA son tempranos, observándose resolución o mejoría de ella a partir del primer mes postoperado en adelante, reduciendo por lo general 1 y 2 mmHg, sistólica y diastólica por cada 1% de pérdida de peso corporal.

Bibliografía

1. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study* 1. *Preventive medicine* 1987;16:235-251.
2. Kotchen TA. Obesity-Related Hypertension? Weighing the Evidence. *Hypertension* 2008;52:801.
3. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
4. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;17:555-560.
5. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:386-393.
6. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315-318.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-1419.
8. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-930.
9. Rocha R, Stier CT. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:308-314.
10. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998;24:789-796.
11. Caprio M, Feve B, Claes A, et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007;21:2185-2121.
12. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14211-14216.
13. Gami AS, Caples SM, Somers VK: Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:869-894.
14. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S303-309.
15. Silverberg DS, Oksenberg A, Laina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:353-357.
16. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
17. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.
18. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *JAMA* 2012;307:2169-2176.
19. Dernaika TA, Kinasevitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:103-107.
20. Noria SF, Grantcharov I. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 2013;56:47-57.

DROGAS HIPERTENSÓGENAS

Dr. Miguel Orriols W.

Servicio de Nefrología
Hospital Militar de Santiago

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) en mayores de 18 años se define como la presencia de cifras de presión arterial sistólica (PAS) iguales o superiores a 140 y/o diastólica (PAD) iguales o superiores a 90 mm de Hg^(1,2) afectando aproximadamente a un 20 – 40% de la población mundial⁽³⁾. En Chile su prevalencia se ha estimado a partir de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) publicada los años 2003 y 2010 para los mayores de 17 años en un 33,7% y 26,9% respectivamente, correspondiendo en los hombres para el año 2010 a un 28,7% y en las mujeres a un 25,3%⁽⁴⁾.

En general se acepta que del total de pacientes hipertensos aproximadamente un 10% serían portadores de una HTA secundaria^(3,5). La prevalencia es aún mayor en el subgrupo de los resistentes al tratamiento antihipertensivo empleado, referidos a un centro clínico especializado (nivel terciario), reportándose en un 10 a 30% de los casos⁽⁶⁾.

Frente a la presencia de una HTA resistente, se deben descartar la ingesta de fármacos o sustancias que pudiesen producir HTA y/o alterar la respuesta al tratamiento. Lo anterior es relevante para cualquier médico sin importar su grado de especialización, ya que la HTA puede presentarse en forma aislada o, como es lo más frecuente, en concomitancia con otras patologías⁽⁵⁾ que también son prevalentes en nuestra población como: obesidad mórbida (2,3%), síndrome metabólico (30,4%), síntomas músculo-esqueléticos (34,2%) y trastornos depresivos (17,2%) para nombrar sólo algunas⁽⁴⁾. La presencia de comorbilidad en estos enfermos y particularmente en aquellos pertenecientes a la tercera edad⁽⁷⁾, se encuentra asociado al uso de múltiples fármacos, muchos de los cuales pueden alterar las cifras de presión arterial (PA) o condicionar la aparición de una HTA secundaria a drogas. Esta última condición, en general con una baja incidencia (menor de un 1% entre los diagnósticos de HTA secundaria) puede llegar a ser frecuente y/o severa, dependiendo del fármaco responsable y de la función renal previa del paciente.

MEDICAMENTOS

La HTA inducida por medicamentos u otras sustancias puede ser transitoria o persistente, manifestándose a través de: una dificultad para lograr la normotensión del paciente, una HTA de reciente comienzo leve y transitoria, o incluso severa capaz de producir accidentes vasculares encefálicos, encefalopatía e insuficiencia renal irreversible⁽⁸⁾. Considerando además que es mayoritariamente reversible, sólo suspendiendo el fármaco, se podría obviar que el paciente sea rotulado de hipertenso y por ende, evitar un tratamiento crónico innecesario.

Índice de Sospecha:

Frente a un paciente que consulta por HTA, siempre debe el examinador darse el tiempo suficiente para indagar sobre el consumo de sustancias y drogas. Hay que tener presente que el paciente puede no considerar como medicamentos o drogas alguna sustancia que puede afectar el control de la PA⁽²⁾. Se debe sospechar la participación de drogas y/o sustancias en las siguientes situaciones clínicas:

- Un aumento súbito y significativo de la PA en un paciente previamente bien controlado.
- La presencia de otras enfermedades concomitantes, que se encuentren en tratamiento con fármacos capaces de generar cambios en la PA.
- HTA frente a la reciente indicación de un medicamento nuevo.
- HTA episódica atípica en jóvenes.

PATOGENIA

A continuación se enumeran los mecanismos involucrados en la generación de HTA por fármacos. En general puede aparecer un mecanismo patogénico único o una combinación de todos o algunos de ellos:

- Expansión de volumen a través de la retención de agua y sal.
- Aumento de la actividad adrenérgica.
- Activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).
- Falta de efectividad de hormonas vasodilatadoras.
- Mecanismo no precisado.

CLÍNICA

Una historia cuidadosa del paciente debe incluir los antecedentes sobre el cumplimiento de los cambios de estilo de vida indicados, -en especial lo relacionado con la ingesta de sal-, el uso de medicamentos de reciente instalación o el cambio en la dosis de los ya indicados.

Una vez identificado el agente, en lo posible discontinuarlo o vigilar cuidadosamente su administración, disminuyendo las dosis empleadas y, en ambos casos, realizar vigilancia de la respuesta obtenida.

En la Tabla N°1 presentamos drogas recientemente relacionadas con el desarrollo de hipertensión arterial. En la Tablas N°2 y 3, se muestran los principales medicamentos y sustancias asociados a una falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo y/o a un aumento en las cifras de PA^(1,2,5,7,9,10,11).

Tabla N°1 **Medicamentos recientemente relacionados con HTA**

Fármacos	Mecanismos	Comentario	Tratamiento
AC anti factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): -Bevacizumab -Sorafenib -Sunitinib	- ↓ Producción de NO - ↓ densidad de lechos micro-vasculares -Pérdida de efecto antioxidativo -Activación del sistema de la endotelina -1	-Alrededor de 1% presenta una crisis de HTA que puede comprometer la vida -Suele ser transitoria y responde a su suspensión	-Suspender -Bloqueadores SRAA -Diuréticos -β Bloqueadores -bcc (uso de diltiazem, verapamilo y nifedipina con precaución dado que pueden ↑ VEGF)
Tratamiento antiretroviral: Terapia antiretroviral altamente activa (HAART) -Lopinavir -Ritonavir	-Mecanismo desconocido	- ↑ la PAS: > ancianos, niveles basales > PA y ↓ niveles basales CD4 -Afecta aprox. 26,1% -Mayor riesgo frente a lopinavir, ritonavir y menor frente a atazanavir	-No utilizar BCC

Tabla N°2 **Medicamentos asociados a una falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo y/o aumento de la presión arterial**

Fármacos	Mecanismos	Comentario	Tratamiento
Antihipertensivos de acción central, β-bloqueadores, vasodilatadores	-Expansión de volumen -Activación del SNS -Taquicardia -Activación del SRAA	-Analizar la presencia de pseudoresistencia -Puede existir expansión de volumen sin observar edema	-Insistir en el cumplimiento de las indicaciones dietéticas -Readecuar el tratamiento y combinaciones en uso
Corticoides Mineralocorticoides -Fluorcortisol -Ketoconazol	-Expansión de volumen -Efecto mineralocorticoide	-Dosis dependiente -Se asocia a alcalosis metabólica hipokalemica	-Suspender de ser posible o $\downarrow$ la dosis al mínimo útil. -Corticoides buena respuesta al bloquear la actividad mineralocorticoidea -1era elección diuréticos -Puede requerirse añadir IECA o ARA-2.
AINe e Inhibidores de la ciclooxigenasa 2(COX-2)	-Expansión de volumen por retención de sal asociada a la pérdida de prostaglandinas natriuréticas como Pg E ₂ -Vasoconstricción renal por $\downarrow$ de Pg vasodilatadores - $\uparrow$ RVP por $\uparrow$ de la síntesis de endotelina -1	-HTA más común en individuos sal sensibles -Interferencia con todos los antihipertensivos -No Interferir con BCC y antihipertensivos de acción central	-Discontinuar su uso -Separar del uso temporal de los diuréticos -Preferir BCC
Simpaticomiméticos y anfetaminas -Pseudofedrina -Fenilpropanolamina	- $\uparrow$ de la actividad de α -adrenérgica - $\uparrow$ resistencia vascular periférica	- $\uparrow$ mayor con el uso concomitante de β -Bloqueador	-Discontinuar su uso -Preferir BCC
Anticonceptivos o tratamiento estrogénico	- Expansión de volumen -Activación SRAA. -Facilita la acción de catecolaminas	- Con $\uparrow$ dosis de estrógenos en ACO -Poco frecuente con reemplazo post-menopáusico	-Suspender -Diuréticos -IECA -BCC
Sibutramina	- $\uparrow$ de la actividad de α -adrenérgica -Bloquea re-captación norepinefrina y serotonina	- $\uparrow$ leve PAD 5,3% de los pacientes	-Reducir la dosis -Combinar bloqueo α - β adrenérgico -Buena respuesta a IECA
Eritropoyetina	- Vasoconstricción sistémica, $\uparrow$ la resistencia vascular periférica	-Más común al $\uparrow$ rápidamente el hematocrito	-Suspender transitoriamente -Reducir dosis
Inmunosupresores: -Ciclosporina -Tacrolimus -Sirolimus	- Activación SNS. - $\downarrow$ de la respuesta natriurética a la expansión de volumen -Alteración vasodilatación y liberación de endotelina	-Inhibidores de la calcineurina dosis dependiente (Tx cardíaco hasta 100%) de los casos, aparece desde la primera dosis -Inhibidores mTOR: sirolimus produce HTA leve en un 45-49% de los casos	- BCC (diltiazem para ahorrar dosis o usar amlodipino, felodipino y nifedipino que no interfiere con su metabolismo) -IECA (puede producir angioedema frente al uso concomitante de sirolimus -Bloqueadores α y β adrenérgicos
Antidepresivos tricíclicos	- Inhibición de la captación neural	-Interfiere con el tratamiento antihipertensivo al inhibir la acción central de los simpaticolíticos (ej: Clonidina)	-Suspender

Fármacos	Mecanismos	Comentario	Tratamiento
Antidepresivos -Venlafaxina -Fluoxetina	-Activación del SNS -Inhibidor de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina	-La venlafaxina puede causar HTA persistente dosis relacionada (primariamente PAD) y ↑ FC	-Suspender
Antidepresivos -Inhibidores MAO	-Activación SNS	-Especialmente frente a aminas simpáticas y alimentos con tiramina	-Suspender
Antipsicóticos -Clozapina -Tioridazida	-Activación SNS -Bloqueo post-sináptico de receptores centrales de Dopamina D2	-La Clozapina puede generar HTA en 4% e hipotensión en 9% casos, taquicardia 10% -La tioridazida QT prolongado y torsade de pointes, sobredosis masiva HTA severa	-Suspender
Ergotamina (Alcaloides del cornezuelo de centeno)	-Activación SNS	-Usualmente hipotensión 10-30% en <1% HTA	-No usar β – bloqueadores
Bromocriptina	-Activación SNS, agonistas del receptor de DA	-Usualmente hipotensión 10-30% en <1% HTA	-Suspender
Metoclopramida	-Activación SNS, anti-oxidativo	-Puede producir hiper o hipotensión	-Suspender
AC anti factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): -Bevacizumab -Sorafenib -Sunitinib	- ↓ Producción de NO - ↓ densidad de lechos micro-vasculares -Pérdida de efecto antioxidativo -Activación del sistema de la endotelina -1	-Alrededor de 1% presenta una crisis de HTA que puede comprometer la vida -Suele ser transitoria y responde a su suspensión	-Suspender -Bloqueadores SRAA -Diuréticos - β Bloqueadores -bcc (uso de diltiazem, verapamilo y nifedipina con precaución dado que pueden ↑ VEGF)
Tratamiento antiretroviral: Terapia antiretroviral altamente activa (HAART) -Lopinavir Ritonavir	-Mecanismo desconocido	- ↑ la PAS: > ancianos, niveles basales > PA y ↓ niveles basales CD4 -Afecta aprox. 26,1% -Mayor riesgo frente a lopinavir, ritonavir y menor frente a atazanavir	-No utilizar BCC

Tabla N°3 **Drogas o sustancias asociados con el aumento de la presión arterial**

Droga	Mecanismo	Comentario	Tratamiento
Alcohol (> de 2 copas, una copa=14-15g de alcohol)	-Activación SNS. - secreción de cortisol y niveles de calcio intracelular	-Droga lícita -Dosis dependiente, aparece con ingesta moderada a severa	-Suspender -Limitar el consumo a menos de 30 g/día
Tabaco (Nicotina)	-Activación SNS (simpaticomimético)	-Droga lícita	-Suspender el consumo
Caféina	-Activación SNS -Antagonismo de la adenosina endógena	-Su contenido en el café es escaso -Su consumo regular puede ↑ la PA	-Disminuir la ingesta
Licorice (Hierba Glycyrrhiza glabra)	-Expansión de volumen, 2 ^{da} a retención de sodio y agua. -inhibe metabolismo renal de cortisol a cortisona (incrementa efecto mineralcorticoide)	-Diversos usos farmacológicos -Incluida en el tabaco de mascar	-Suspender el uso
Cocaína	- ↑ de la actividad α adrenérgica (simpaticomimético), vasoconstricción sistémica	-Droga ilícita -Asociada con ingesta aguda, rara en ingesta crónica	-Combinar bloqueo α y β adrenérgico
Marihuana	-Suspensión de síntesis de prostaglandinas	-Droga ilícita - ↑ la PAS	-Suspender el consumo
Plomo	-Activación SRAA -Activación SNS	-Exposición industrial	-Prevenir ingestión

A continuación se presentan algunas drogas de interés clínico:

Corticoides:

Pueden aumentar hasta en un 20% los niveles de presión PA en pacientes normo e hipertensos^(12,13), lo cual en general es poco frecuente frente al uso de bajas dosis de corticoides (prednisona 10 mg/día)⁽¹⁴⁾.

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) Inhibidores de la Cicloxigenasa (COX)-2:

El efecto de los AINE es muy variable, asociándose a cambios leves a severos sobre los rangos de la PA. Lo más frecuente es que presenten en promedio sólo un alza entre 3–6 mg Hg^(15,16). En el ámbito del tipo de AINE, los inhibidores selectivos de la COX-2 aumentarían más los niveles de PA que los no selectivos⁽¹⁷⁾. La presencia de HTA suele asociarse habitualmente a otras manifestaciones secundarias como retención hídrica con edema y aumento de peso. Una vez suspendido el medicamento, la normalización suele ser rápida o tardar días en volver a los valores habituales. Estos fármacos deben utilizarse con precaución en presencia de HTA⁽¹⁸⁾, especialmente cuando existe insuficiencia renal previa. Su uso es una causa frecuente de insuficiencia renal aguda

prerrenal^(19,20,21), particularmente en presencia de déficit de volumen extracelular (VEC) y/o durante el manejo post-operatorio. Estos fármacos interfieren especialmente con la acción de diuréticos, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA2). Se han efectuado estudios que han comparado diferentes AINE, destacando la indometacina, el naproxeno y el piroxicam como aquellos que se asocian a los mayores aumentos de la PA⁽²²⁾. La aspirina no tendría efecto en bajas dosis, e incluso podría bajar los niveles de HTA tomada de noche⁽²³⁾.

Anticonceptivos Orales (ACO) o tratamiento estrogénico:

Las usuarias de ACO tienden a cursar con una elevación leve de la PA dentro de los rangos normales. No obstante lo anterior, puede aparecer HTA franca en un 5% de las tratadas con preparados que contienen altas dosis de hormonas: 50 mcg de estrógeno y 1 - 4 mg de progestina⁽²⁴⁾. Se ha planteado que las dosis de estrógeno menores de 30 mcg y de progesterona menores de 1 mg serían seguras⁽²⁵⁾ y la suspensión del tratamiento llevaría a normotensión en un lapso de 2 – 12 meses⁽²⁶⁾. Dosis bajas de reemplazo con estrógenos en post-menopáusicas presentan escaso efecto sobre la PA, mostrando algunos estudios que la combinación presenta sólo alzas leves de la PAS al compararla con placebo^(27,28). Por otra parte, no se ha demostrado una asociación significativa entre el uso de progesterona en forma aislada e HTA en seguimientos de hasta 4 años⁽²⁹⁾.

Sibutramina:

Induce un leve aumento de la frecuencia cardíaca y de las PAS con una media de 3 mm Hg, que se presenta en el 2 -5% de los pacientes tratados^(30,31).

Tratamiento inmunosupresor:

La ciclosporina A (CSA) produce un aumento de las cifras tensionales, que puede aparecer desde la primera dosis y habitualmente dentro de la primera semana de iniciado el tratamiento. Lo observado en la práctica clínica, es su respuesta a la disminución de la dosis, aunque lo habitual es que se requiere de tratamiento antihipertensivo, siendo los bloqueadores de los canales del calcio la droga de elección^(32,33). El tacrolimus presenta una menor incidencia de HTA que la CSA⁽³⁴⁾ y aún en menor grado el sirolimus que la produciría aparentemente en forma muy leve.

Tratamiento para el virus de la Inmunodeficiencia humana:

La terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) puede aumentar los niveles de PAS, lo que ocurre generalmente luego del primer semestre del inicio de su ingesta⁽³⁵⁾. Entre las drogas utilizadas en el HAART, destacan con una mayor prevalencia de HTA frente al uso del lopavir y ritonavir, presentando el menor riesgo el azanatavir⁽³⁶⁾.

Cafeína:

Su consumo puede aumentar la PA, en el contexto de una ingesta aguda (2-3 tazas de café) hasta 10 mm Hg. No obstante, pueden encontrarse variaciones toda vez que la concentración de cafeína en una taza de café es muy variable⁽¹¹⁾.

Algunas hierbas asociadas con el aumento de la presión arterial:

Sanguinaria (estimulación del SNC), habas (mecanismo desconocido), ephedra (simpaticomimético,

estimulante del sistema nervioso central), digital (inotropismo cardiaco), ginseng (estimulante del SNC, efecto glucocorticoideo)⁽¹⁰⁾.

Frente a cada caso en particular, debe analizarse la mejor alternativa terapéutica posible, considerando la eventual participación de una droga o sustancia en la elevación de la PA, debiendo ser indicada la suspensión del fármaco causal o la reducción de su dosis. En los casos en que esto no es factible, se deberá agregar un tratamiento antihipertensivo racional.

Bibliografía

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-52.
2. Mancia G, Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013, 31: 1281-1357.
3. Kaplan N, Victor R. En: *Hipertensión Clínica: Hipertensión en la población general*. Décima Edición Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins Barcelona; 2011,p:1-19.
4. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2010.
5. Blumenfeld JD, Laragh JH. En: *The Kidney*. Brenner & Rector: Essential Hypertension. Seventh Edition Saunders; 2004, Vol. 2:2023-63.
6. Domenic A, Sica. En: *Hypertension, Secondary Hypertension*. ACP key diseases series, 2005,p:167-187.
7. Valtos J, Whaley-Connell et al. En: *Hypertension, Hypertension in the Elderly*. ACP key diseases series, 2005,p:221-229.
8. Grossman E, Messerli FH. High Blood pressure a side effect of drug, poison, and food. *Arch Intern Med* 1995;155(5):450-60.
9. Kaplan N, En: *Hipertensión Clínica*. Norman M. Kaplan: Otras formas de hipertensión secundaria. Tercera Edición Cayfosa-Quebecor Barcelona; 1999,p:496-498.
10. Schwartz GL, Sheps SG. En: *Webmed ACPMedicine. 1 Cardiovascular Medicine. III Hypertension*; 2004.
11. Grossman E, Messerli F. Drug-induced Hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *The American Journal of Medicine* 2012 JAN; 125 (1):15-22.
12. Whitworth JA. Adrenocorticotropin and steroid-induces hypertension in humans. *Kidney Int Suppl* 1992 Jun; 37:S34-7.
13. Saruta T; Suzuki H; Handa M; Igarashi Y; Kondo K; Senba S. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Feb; 62(2):275-9.
14. Jackson SH; Beevers DG; Myers K. Does long-term low-dose corticosteroid therapy cause hypertension? *Clin Sci* 1981 Dec; 61 Suppl 7:381s-383s.
15. Pope JE; Anderson JJ; Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993 Feb 22; 153(4):477-84.
16. Whelton A; Fort JG; Puma JA; Normandin D; Bello AE; Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: A randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001 Mar-Apr; 8(2):85-95.
17. Sower JR et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005 Jan 24; 165(2):161-8.updated meta-analysis. *J Hypertension*. 2009; 27(12):2332-2341.
18. Chan CC, Reid CM et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updates meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(12):2332-2341.
19. Rose B; Kaplan N. NSAIDs and acetaminophen: Effects on blood pressure and hypertension. *Uptodate in Medicine*; Aug 2013.
20. Brady HR, Clarkson MR and Lieberthal E. En: *The Kidney Brenner & Rector: Acute Renal Failure*. Seventh Edition Saunders; 2004, Vol. 1:1215-1292
21. Liaño F, Pascual J. En: *Nefrología Clínica L. Hernando Avendaño. Fracaso renal agudo: Concepto y epidemiología*. Segunda Edición Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003,p:637-38.
22. Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther*. 2003;25(1):1-18.
23. Messeri F. Aspirin: a novel antihypertensive drug? Or two birds with one stone? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):984-985.
24. Chasan – Taber L et al. Prospective study of oral contraceptive and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996 Aug 1; 94(3):483-9.
25. Woods JW. Oral Contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988 Mar; 11(3 Pt 2):II11-5.
26. Ribstein J, Halimi JM, du Cailar G, Mimran A. Renal Characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999 Jan;33(1):90-5.
27. Rossouw JE; Anderson GL et al. Risk and benefits of estrogen plus of progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17; 288(3):321-33.
28. Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
29. Hussain S. Progestagen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception*. 2004;69(2):89-97.
30. McMahon FG; Fujioka K et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 200 Jul 24; 160(14):2185-91.
31. McMahon FG; Weinstein SP; Rowe E; Ernst KR; Johnson F; Fujioka K. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002 Jan;16(1):5-11.
32. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani AL. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994 Feb;4(8 Suppl):S30-6.
33. Textor SC; Canzanella VJ et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994 Dec;69(12):1182-93.
34. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compares with ciclosporine microemulsion in renal transplantation: a randomised multicenter study. *Lancet* 2002 Mar 2;359(9308):741-6.
35. Grandoinico J, Fichtenbaum C. Short-term effect of HAART on blood pressure in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials*. 2008;9(1):52-60.
36. Crane H, Van Rompaey S, Kitahata M. Antiretroviral medications associates with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(7):1019-1026.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA Y EMBARAZO

Gloria Valdés

Departamento de Nefrología

Centro de Investigaciones Médicas

Escuela de Medicina Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es la mayor causa de morbilidad materna y fetal en el embarazo. Los síndromes hipertensivos del embarazo se presentan en cuatro formas⁽¹⁾: a) preeclampsia-eclampsia, la hipertensión genuinamente secundaria al embarazo; b) hipertensión gestacional no proteinúrica que puede evolucionar hacia preeclampsia o reflejar una predisposición a hipertensión gatillada por las adaptaciones hemodinámicas y humorales de la gestación; c) hipertensión crónica aislada y d) hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada.

Ya que la prevalencia de hipertensión crónica en mujeres entre 25 y 44 años según Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 fue de 10%⁽²⁾, la población potencialmente afectada es importante. Se estima que un tercio de las hipertensiones del embarazo corresponden a hipertensiones crónicas, que en el menor número de casos ha sido diagnosticada preconcepcionalmente. En la mayoría se detecta durante los controles obstétricos anteriores a las 16 semanas, siendo imposible determinar su duración previa; en este caso la hipertensión gestacional se mantiene más allá de 12 semanas postparto.

Riesgos maternos y fetales

El pronóstico materno y fetal de las hipertensas crónicas embarazadas es significativamente peor que el de mujeres normotensas, independientemente de si a la hipertensión crónica se agrega o no preeclampsia^(3,4). La preeclampsia sobreagregada representa el mayor riesgo de la hipertensión crónica, pues a los defectos funcionales y morfológicos previos se agrega el defecto de la remodelación de las arterias espirales del útero, que se genera en el primer tercio del embarazo⁽⁵⁾. A partir de las 24 semanas, pero habitualmente en el tercer trimestre, la placenta hipoperfundida induce una disfunción endotelial materna por deportación de partículas y factores solubles a la circulación materna⁽⁶⁾. En las mujeres que presentan una hipertensión etapa I el riesgo de preeclampsia alcanza el 20% y en las hipertensas severas el 50%; si se agrega daño orgánico puede alcanzar el 75%. Si la hipertensión tiene 4 o más años de duración el riesgo de presentar preeclampsia se incrementa al doble. (Otros riesgos materno-fetales en Tabla N°1).

Manejo Preconcepcional

La hipertensa crónica que consulta porque planifica embarazarse representa una situación privilegiada para corregir no farmacológicamente factores que aumentan el riesgo de preeclampsia. El primer lugar lo ocupa el sobrepeso y la obesidad, seguida por el sedentarismo, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, infecciones de bajo grado como las odontológicas. Hay que aumentar una ingesta de calcio baja, e iniciar suplementación con ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural.⁽⁷⁾

Ya que las hipertensas crónicas habitualmente expresan el descenso tensional del embarazo normal, pueden prescindir del tratamiento antihipertensivo en la etapa preconcepcional frente a diastólicas menores a 100 mm Hg, para reinstalarlo en caso necesario después del primer trimestre. En cambio si las presiones diastólicas de base son superiores a 100 mm Hg el tratamiento debe iniciarse preconcepcionalmente con hipotensores cuya seguridad ha sido comprobada en el embarazo.

Se desaconseja el embarazo en toda hipertensa que no ha logrado un buen control de sus cifras tensionales o que presenta un deterioro de la función renal, ya que en esos casos las posibilidades de éxito son escasas, pudiendo además deteriorar la función renal.

Manejo gestacional

Al instalar o titular el tratamiento hipotensor con diastólicas > 100 mm Hg la meta de alcanzar valores en el rango de 140-150/90-100 mm Hg tiene como objeto proteger al feto de la hipoperfusión placentaria y evitar las complicaciones maternas de la hipertensión durante un periodo acotado.^(7,10)

En la hipertensa embarazada no se recomienda iniciar betabloqueadores sin efecto alfa ni diuréticos; si recibe uno de éstos debe retirarse mediante titulación retrógrada. En cambio, si los recibe preconcepcionalmente puede continuarlos durante el embarazo, pues en ella tanto la reducción de débito cardíaco o de volumen plasmático secundarias se han minimizado. Cuando una hipertensa crónica planifica un embarazo el ideal es emplear los antihipertensivos recomendados para la embarazada hipertensa, metildopa, hidralazina y labetalol en las dosis que se detallan más adelante.

Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina están absolutamente contraindicados en el embarazo, por los desastrosos efectos sobre el feto⁽¹¹⁾ (muerte intrauterina, anuria, falla renal neonatal, malformaciones cardiovasculares y del sistema nervioso central). Sólo pueden ser indicados preconcepcionalmente a mujeres absolutamente confiables que al planificar o sospechar un embarazo acudan a su médico para solicitar cambio de hipotensor. En este caso un tratamiento prolongado tendría la ventaja de reducir el remodelamiento arterial hipertensivo, que en el caso del embarazo contribuye a una invasión defectuosa de las arterias espirales. Respecto

a los antagonistas del calcio, se prefiere suspenderlos en las primeras semanas por teratogenia observada en animales.

Manejo general

Si una hipertensa se embaraza, se recomiendan controles obstétricos alternados con los de internista, idealmente cada quince días. Se intensificarán las medidas que potencialmente podrían prevenir la preeclampsia, como ingesta moderada de sal y evitar actividad física y carga laboral intensa, fraccionando la actividad con períodos prolongados en decúbito lateral, de preferencia izquierdo. A la medición rutinaria de proteinuria, en la paciente hipertensa deben agregarse exámenes destinados a tener datos basales que permitan detectar una preeclampsia agregada (clearance de creatinina, uricemia, recuentos plaquetarios, enzimas hepáticas).^(7,9,10)

La ultrasonografía de las arterias uterinas entre las 11-14 semanas constituye un marcador del grado de remodelación de las arterias espirales, que en la hipertensa crónica puede comprometerse por hipertrofia muscular o fibrosis. La aspirina en baja dosis (75-100 mg/día) retarda la aparición de preeclampsia y reduce su severidad, aunque su efecto sobre la incidencia es mínimo; se recomienda iniciarla antes de las 16 semanas⁽¹²⁾.

El pronóstico perinatal puede mejorarse interrumpiendo el embarazo entre la 37 a 38 semanas. Por esa razón se recomienda observar cada 2 a 4 días a la paciente desde las 36 semanas de gestación, para decidir el momento propicio de la interrupción según el estado de cifras tensionales y de la unidad feto-placentaria. En pacientes con hipertensión arterial están proscritos los derivados del ergot por su efecto vasopresor. La ocitocina, aun cuando tiene un suave efecto hipertensor, puede ser usada para inducir el trabajo de parto.

Una atención juiciosa, y un delicado balance del control tensional, pueden evitar la mortalidad materna y el compromiso fetal en pacientes hipertensas crónicas.

Hipertensión arterial secundaria

En la mujer en edad fértil la frecuencia de hipertensión arterial secundaria curable es más alta que en la población general. Si bien el embarazo limita las posibilidades de efectuar un estudio completo de la paciente hipertensa dirigido a precisar la etiología del alza tensional, hay elementos en la historia y en el examen físico que pueden sugerir una hipertensión secundaria cuyos diferentes tipos plantean problemas específicos.

Estenosis de arteria renal

A pesar de que su prevalencia en la población general de hipertensos es baja (~ 5%), debe considerarse en la mujer en etapa reproductiva en la que predominan las lesiones fibrosas de las arterias renales. Esta hipertensión secundaria reviste especiales dificultades en la embarazada. Ya que no pueden realizarse estudios de imágenes necesarios para el diagnóstico tales como cintigrafía y arteriografía renal, es de gran utilidad la ultrasonografía de las arterias renales; ésta tiene alto rendimiento en el primer trimestre, siempre que sea realizada por un radiólogo con experiencia

y que la mujer no tenga un abdomen globuloso.

Si bien no existen estudios prospectivos que detallen la prevalencia, el curso natural ni el pronóstico de la estenosis de arteria renal en embarazadas, la revisión de casos clínicos describe que la hipertensión puede cursar en forma acelerada o como preeclampsia precoz y/o severa. Su manejo se dificulta porque el embarazo contraindica los inhibidores de enzima convertidora y los antagonistas del receptor 1 de angiotensina II, pues al bloquear el sistema renina-angiotensina, producen isquemia placentaria. Además, se pueden desarrollar aneurismas de la arteria renal, que corren el riesgo de romperse durante la gestación secundariamente a las alteraciones hemodinámicas y a la relajación de músculo liso causada por los cambios hormonales.

Frente a casos en que la hipertensión es inmanejable, se ha descrito el uso de angiografía renal y angioplastia, con especial precaución de limitar la irradiación a menos de 5 rads y de blindar al feto. La revascularización quirúrgica intraembarazo es de alto riesgo, pues no se puede pinzar la aorta sobre las arterias renales. En mujeres en que se sospecha este diagnóstico a raíz de embarazos de curso tórpido, el ideal es completar el estudio y revascularizar en el puerperio tardío.⁽¹³⁾

Hiperaldosteronismo primario (HAP)

En la paciente en que se ha realizado el diagnóstico con anterioridad al embarazo, las altas tasas de progesterona son capaces de antagonizar el efecto de aldosterona sobre el túbulo renal, lo que puede eliminar la hipocalemia y disminuir la hipertensión arterial.^(14,15)

En casos no diagnosticados pregestacionalmente, el embarazo aumenta la complejidad del estudio diagnóstico del HAP. El antagonismo de aldosterona por progesterona disminuye la expresión hipocalémica, y las modificaciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona de la gestación normal dificultan la disección de este eje, la interpretación de las respuestas hormonales y el diagnóstico diferencial de las distintas formas de HAP; maniobras supresoras como la expansión con fludrocortisona o la sobrecarga de sodio pueden exacerbar la hipertensión, el bloqueo del sistema renina-angiotensina está estrictamente contraindicado y la búsqueda de aldosteronismo remediable por glucocorticoides (glucocorticoid remediable hypertension o GRA) por test de dexametasona está dificultada. La localización de un adenoma suprarrenal puede ser realizada por resonancia nuclear magnética, no contraindicada en el embarazo.

El manejo farmacológico de la hipertensión puede realizarse con metildopa o antagonistas de calcio, a los que debe agregarse suplementación de potasio si la calemia es menor a 3,5 mmol/L.

Es difícil estimar con precisión cuántas pacientes con HAP exacerban o reducen la hipertensión durante el embarazo, ya que los casos comunicados son escasos. En la mayor casuística publicada se analizó el comportamiento de la presión arterial en 35 embarazos cursados por 16 pacientes con GRA; en el 39% la hipertensión se exacerbó y en el 17% remitió. En 25 casos de con HAP y embarazo - no sometidos a suprarrenalectomía intragestacional - el 36% desarrolló hipertensión de difícil manejo, mientras que en 17-20% de ellos la hipertensión disminuyó. A diferencia de otras hipertensiones crónicas, que pueden mostrar mejoría de la hipertensión durante

el segundo trimestre, en el HAP el beneficio se prolonga en el tercer trimestre y puede enmascarar a la hipertensión, que se presenta inesperadamente en el posparto. El descenso tensional puede atribuirse a la inhibición competitiva de aldosterona por progesterona en el túbulo distal, la que reduce la reabsorción de sodio. Se postula que para que la progesterona logre este efecto inhibitorio, los niveles plasmáticos de aldosterona no deben exceder a los de la gestación fisiológica.

Otro potencial mecanismo que favorecería la normotensión es la estimulación de los sistemas vasodilatadores en el embarazo, como prostaglandinas, óxido nítrico, angiotensinas vasodilatadores, calicreína-cininas y factor de crecimiento vascular (VEGF)⁽¹⁶⁾. Para que los vasodilatadores actúen, el lecho arteriolar materno debe estar funcional y morfológicamente indemne.

El curso de la hipertensión arterial durante el segundo trimestre es probablemente un parámetro sensible para predecir su evolución en el tercer trimestre, ya que traduciría la estimulación de los vasodilatadores propios del embarazo y la respuesta del lecho arteriolar materno. Cuando se ha identificado un adenoma suprarrenal y el control tensional es difícil, se aconseja realizar resección laparoscópica del tumor en el segundo trimestre, para facilitar el manejo.

Aún cuando la evolución de la hipertensión sea favorable durante el embarazo, es necesario prevenir el ascenso tensional posparto, para lo cual se reduce el aporte de sodio en las soluciones parenterales y en la dieta. El ascenso tensional, observado entre las 24 horas y el mes de posparto, se asocia a la caída abrupta de la progesterona, a las variaciones del volumen circulante en el parto y posparto (pérdidas sanguíneas/aporte) y a la severidad del hiperaldosteronismo. Por lo señalado, una hipertensión arterial que mejora con el embarazo, o un ascenso tensional en el posparto en una mujer previamente normotensa, obligan a plantear el diagnóstico de hiperaldosteronismo.

Coartación aórtica

Es la única hipertensión cuyo diagnóstico puede y debe ser corroborado durante el examen físico mediante la demostración de una diferencia entre las presiones medidas en las extremidades superiores e inferiores en una paciente en la cual se ha encontrado una disminución o desaparición de los pulsos femorales y/o pedios. En los casos comunicados llama la atención la ausencia de preeclampsia y el fácil manejo de la hipertensión arterial; sin embargo, aumentan los abortos espontáneos y la hipertensión gestacional.^(17,18)

La gestación puede aumentar un gradiente de una coartación primaria o reestenotizada por los cambios hemodinámicos asociados⁽¹⁹⁾. Por eso, idealmente debe cuantificarse el gradiente preembarazo mediante ultrasonografía esofágica, buscando además dilatación de la aorta ascendente y válvula aórtica bicúspide, ya que estas alteraciones aumentan el riesgo de disección o de ruptura de aneurismas en una condición como el embarazo, en que existe incremento del shear stress y cambios morfológicos que debilitan la pared arterial. Además se recomienda realizar ecocardiografía fetal, ya que un 3% de los hijos de pacientes con coartación presentan defectos cardíacos o aórticos.

Los betabloqueadores reducen la fuerza de la contracción de ventrículo izquierdo, llevando la presión arterial a cifras bajo 130/80 mm Hg, objetivadas por monitoreo ambulatorio continuo.

Sólo se puede plantear un tratamiento quirúrgico durante el embarazo en caso que no se logre un buen control de las cifras tensionales. Se recomienda interrupción mediante operación cesárea para evitar las alzas tensionales de la maniobra de Valsalva. En el posparto hay que agregar antibióticos para prevenir endocarditis.

Feocromocitoma

Si bien es una causa infrecuente de hipertensión arterial (1%), su búsqueda se justifica por la alta morbimortalidad materna y fetal que provoca. Se ha descrito una mortalidad materna y fetal del 40-50 % frente a la falta de diagnóstico. Estas cifras contrastan con una mortalidad materna menor a 5% y una fetal menor a 15% cuando se realiza diagnóstico oportuno y manejo adecuado durante la gestación. Por lo tanto es fundamental sospechar un feocromocitoma ante hipertensión estable u ocasional acompañada de: cefalea paroxística intensa, sudoración profusa, taquicardia y/o arritmia, intolerancia al calor, alteraciones del carácter, constipación y descenso de peso. El diagnóstico se realiza mediante la comprobación del exceso de catecolaminas o sus derivados, las metanefrinas, en plasma y orina.⁽²⁰⁾

Si bien el feocromocitoma se encuentra mayoritariamente en las glándulas suprarrenales, puede localizarse en el recorrido de migración del tejido cromafín, desde la base del cuello a la bifurcación de la aorta, por lo que se requiere definir su localización. El estudio ultrasonográfico permitirá detectar masas tumorales grandes, pero si no se logra pesquisar el tumor, puede emplearse resonancia nuclear magnética.

En el primer trimestre la cirugía aumenta el riesgo de aborto, por lo que se recomienda la extirpación quirúrgica en el segundo trimestre, ya que es muy difícil ofrecer buen control de las cifras tensionales por un período prolongado. La cirugía laparoscópica sólo puede ser realizada por equipos con amplia experiencia en la extracción de feocromocitomas con esta técnica. En el tercer trimestre se prefiere el tratamiento farmacológico, con bloqueadores alfa y betaadrenérgicos (doxazosina asociado a betabloqueador o labetalol) en las dosis necesarias para mantener la presión arterial y la frecuencia cardíaca dentro de límites aceptables.

Al lograrse la madurez fetal, puede interrumpirse el embarazo mediante operación cesárea, ya que debe evitarse el trabajo de parto por la importante elevación de la presión intraabdominal que implica. Esta intervención debe realizarse idealmente en un centro quirúrgico con extensa experiencia en esta patología, bajo estricta monitorización de la presión arterial, presión venosa central, electrocardiograma y diuresis pues la intubación y los cambios de presión intraabdominal pueden provocar liberación de catecolaminas. En la misma intervención puede proseguirse con exploración quirúrgica para buscar tumores en áreas suprarrenales y trayecto de migración del tejido cromafín. En casos de que esta exploración fuera negativa, es necesario continuar con el bloqueo alfa y beta, para en el posparto continuar con exámenes de localización, como tomografía axial computarizada y cintigrafía con I131MIBG.

Manejo postparto - Lactancia

En el puerperio inmediato se pueden tolerar cifras tensionales que durante el embarazo pondrían en riesgo al feto. Así, presiones diastólicas menores de 110 mm Hg no requieren tratamiento si la paciente presenta una adecuada compensación cardiovascular. La restricción de sal puede ser la única medida necesaria para reducir las cifras tensionales.^(10,21)

Existen pocas comunicaciones sobre el uso de diferentes antihipertensivos en la madre que amamanta. Los betabloqueadores con baja unión a proteínas tienen una mayor excreción en la leche (atenolol, metoprolol), mientras que los con alta unión (propranolol) presentan escasa difusión. La metildopa tiene excreción limitada y no se han reportado efectos adversos en el recién nacido. Enalapril tiene una tasa de excreción mínima, por lo que algunos grupos lo consideran seguro en la lactancia; a otros les preocupa su efecto sobre el desarrollo renal que se completa a los 2 años de vida. Frente a estas discrepancias vale la pena dejarlo para mujeres que no han respondido a otros hipotensores. Se requiere especial cautela con los diuréticos, ya que reducen la producción de leche, son excretados en la leche materna y pueden producir alteraciones hidroelectrolíticas en el recién nacido. La limitada experiencia con antagonistas de calcio ha demostrado excreciones mínimas para nitrendipino y nimodipino (Tabla N°3).

Control materno alejado

Toda mujer que ha presentado un embarazo hipertensivo debe ser sometida a control de la presión arterial en el control puerperal. En el caso de la hipertensa crónica debe ser referida para estudio etiológico y estricto tratamiento no farmacológico y medicamentoso. Es importante en el manejo postparto analizar las posibilidades de nuevos embarazos y de anticoncepción. También se hace necesario considerar que si a la hipertensión crónica se agrega preeclampsia esta última per se acentúa el riesgo cardiovascular^(22,23,24).

El obstetra tiene la ventaja de que la mujer embarazada está altamente motivada para concurrir a sus controles, por lo que debe tener presente su responsabilidad en la detección de hipertensión arterial. Por otra parte, detectar una hipertensión arterial crónica en su etapa inicial facilita su manejo e impide la instalación de complicaciones.

Conceptos destacados

- El riesgo materno y fetal de una hipertensión crónica en el embarazo es significativamente peor que el de mujeres normotensas, independientemente de si a la hipertensión crónica se agrega o no preeclampsia. La preeclampsia sobreagregada adiciona una placentación defectuosa y la disfunción endotelial secundaria, por lo que es clave solicitar periódicamente exámenes indicadores.
- La situación ideal es corregir preconcepcionalmente en la hipertensa crónica factores que aumentan su riesgo de preeclampsia, como sobrepeso, obesidad, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, infecciones de bajo grado como las odontológicas y sedentarismo.
- La hipertensa crónica embarazada requiere que obstetra e internista mantengan un diálogo permanente.

- El tratamiento hipotensor se inicia con diastólicas > 100 mm Hg, para alcanzar valores entre 140-150/90-100 mm Hg para proteger al feto de la hipoperfusión placentaria y evitar las complicaciones maternas de la hipertensión. Los hipotensores más empleados son metildopa y labetalol.
- Si bien las hipertensiones secundarias son escasas se hace indispensable sospecharlas pues exacerban los riesgos materno-fetales.
- La hipertensión crónica que presenta una preeclampsia agregada acentúa el riesgo cardiovascular a largo plazo.

Riesgos del embarazo asociado a hipertensión crónica

Riesgos	Tamaño (Nº)	Promedio Fármacos (Nº)
Maternos		
Mortalidad	4.8	3.1 - 7.6
AVE	5.3	3.7 - 7.5
Edema pulmonar	5.2	3.9 - 6.7
Falla renal	6.0	
Intervención cesárea	2.7	2.4 - 3.0
Hemorragia postparto	2.2	1.3 - 3.7
Fetales		
Mortinatos	2.0	1.5 - 2.8
Muertes neonatales	2.5	1.7 - 3.7
Restricción crecimiento	2.7	1.3 - 2.2
Prematurez	2.2	1.9 - 2.5

Antihipertensivos recomendados en la embarazada, dosis y efectos colaterales

Medicamento	Dosis	Efectos colaterales
Tratamiento de mantención		
Labetalol	100 - 600 mg/d	Cefalea
Metildopa	500 - 2000 mg/d	Sedación, depresión
Hidralazina	50 - 200 mg/d	Riesgo trombocitopenia neonatal
Nifedipino	10 - 60 mg/d	Cefalea
Tratamiento de la crisis hipertensiva		
Hidralazina	5mg ev o im repetidos, o infusión de 0,5 - 10mg/h	Riesgo hipotensión materna tardía
Labetalol	20 mg ev c/5 - 10min hasta 300 mg, o infusión 0.5 - 2 mg/min	Contraindicado en asma bronquial
Nifedipina*	3-30 mg, en dosis incrementales	Eventual retardo trabajo parto

*La cápsula de 10 mg puede pincharse para reducir la dosis (cada gota equivale a 1 mg) y administrar el remanente bajo de la lengua (3 a 6 mg, según respuesta). Está contraindicado en encefaleas hipertensivas.

Excreción de antihipertensivos en la leche materna

Droga	Razón Leche / Plasma
Atenolol	3.0
Clonidina	1.5
Labetalol	0.8 - 1.1
Nifedipino	1.0
Diltiazem	1.0
Propranolol	0.6
Hidralazina	0.5
Hidroclorotiazida	0.4
Verapamilo	0.4
Metildopa	0.4
Nitrendipino	0.2 - 0.5
Nimodipino	0.1
Captopril	0.1
Enalapril	0.01

Bibliografía

1. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, JM. M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). . Hypertens Pregnancy 2001;20:9-14.
2. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. (Accessed at <http://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.)
3. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330:565.
4. Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. PLoS One 2013;8:e62140.
5. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. Hypertension 2005;46:1243-9.
6. Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. Placenta 2008;29 Suppl A:S73-7.
7. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2012;119:396-407.
8. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:369-77.
9. Tagle R, Acevedo M, Valdés G. Hipertensión arterial en la mujer adulta. Rev Med Chile 2013;141:237.
10. August P. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-women>. 4 Agosto 2013.
11. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-51.
12. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116:402-14.
13. Thorsteinsdottir B, Kane GC, Hogan MJ, Watson WJ, Grande JP, Garovic VD. Adverse outcomes of renovascular hypertension during pregnancy. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:651-6.
14. Germain AM, Kottman C, Valdés G. Hiperaldosteronismo primario y embarazo: Lecciones obtenidas de 2 casos clínicos. Rev Med Chil 2002;130:1399-405.
15. Okawa T, Asano K, Hashimoto T, Fujimori K, Yanagida K, Sato A. Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Perinatol 2002;19:31-6.
16. Valdés G, Kaufmann P, Corthorn J, Erics R, Brosnihan KB, Joyner-Grantham J. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. Reprod Biol Endocrinol 2009;7:79.
17. Venning S, Freeman LJ, Stanley K. Two cases of pregnancy with coarctation of the aorta. J R Soc Med 2003;96:234-6.
18. Vriend JW, Drenthen W, Pieper PG, et al. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. Eur Heart J 2005;26:2173-8.
19. Kelly D, Amadi A. Serial pressure gradients across a thoracic coarctation of the aorta during pregnancy. Eur J Echocardiogr 2005;6:288-90.
20. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. Eur J Endocrinol 2012;166:143-50.
21. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. Hypertens Pregnancy 2002;21:85-95.
22. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. Lancet 2001;357:2002-6.
23. Tranquilli AL, Landia B, Giannubilo SR, Sibai BM. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2012;2:350-7.
24. Hermes W, Tamsma JT, Grootendorst DC, et al. Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. BMC Pregnancy Childbirth 2013;13:126.

Dirección: Bernarda Morin 488, Piso 3°, Providencia,
Santiago, Chile
Fono-Fax: (562) 2753 5560
e-mail: hipertension@smschile.cl

www.hipertension.cl

BLOX[®]

CANDESARTAN CILEXETILO/SAVAL

ofrece más

➤ **Solo o en combinación con diurético**, es el único en el mercado con todas las presentaciones para la titulación de la terapia

➤ **Antihipertensivo con calidad SAVAL**
100% GMP



GARANTÍA
IN[✓]IMA



Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.savall.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.savall.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



Calidad farmacéutica al servicio de la salud

- Antihipertensivos ARA II: **Blox®**, **Blox®-D**, **Valax®**, **Valax®-D**, **Valaxam®**, **Valaxam®-D**
- Betabloqueadores: **Pertium®**, **Dualten®**, **Eurocor®**, **Eurocor®-D**
- Inhibidores ECA: **Enalten®**, **Enalten®-D**, **Enalten®-DN**
- Diuréticos: **Hidrium®**
- Estatinas: **Rux®**, **Lowden®**, **Lovacol®**
- Antiagregante Plaquetario: **Eurogrel®**



Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.