

# HIPERTENSIÓN

BOLETÍN OFICIAL SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSIÓN

VOLUMEN 20, AÑO 2015



## "Hipertensión arterial en la atención primaria"

- Medición de la presión arterial en el consultorio
- Automedición de la presión arterial en el hogar
- Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en atención primaria
- Estratificación del riesgo cardiovascular
- Microalbuminuria en hipertensión
- Dieta DASH, interacción de nutrientes e hipertensión arterial
- Guía de práctica clínica de hipertensión nice 2011
- ¿Cuándo referir a un paciente con hipertensión arterial?
- Manejo del dolor en la hipertensión arterial
- Fármacos antihipertensivos ¿En qué horarios recetarlos?

# RUX®

Potencia hipolipemiantre  
en una sola palabra

ROSUVASTATINA / SAVAL

» PRINCIPIO ACTIVO PROTEGIDO EN ENVASE CON DOBLE CAPA DE ALUMINIO

» FACILITA LA ADHESIVIDAD A LA TERAPIA

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



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

Unidad | Cardiometabólica

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
**Laboratorios Saval S.A.**



# **BOLETÍN DE HIPERTENSIÓN**

**Volumen 20, año 2015**

Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión

Editores: Walter Passalacqua y Rodrigo Tagle.

## **CONTENIDOS**

- Medición de la presión arterial en el consultorio .....E.M. Patricia Morgado Alcayaga
- Automedición de la presión arterial en el hogar.....Dr. Joaquín Montero Labbé  
Sr. Cristián Mansilla Aguilera  
Dra. Lili Moraga Uribe
- Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en atención primaria .....Dr. Hernán Prat Martorell
- Estratificación del riesgo cardiovascular .....Dr. Fernando Lanas Zanetti MSc
- Microalbuminuria en hipertensión .....Dr. Rodrigo Tagle Vargas  
Dra. Mónica Acevedo Blanco
- Dieta DASH, interacción de nutrientes e hipertensión arterial .....Dra. Giovanna Valentino Peirano  
Dra. Mónica Acevedo Blanco
- Guía de práctica clínica de hipertensión nice 2011 .....Dr. Eduardo Lorca Herrera
- ¿Cuándo referir a un paciente con hipertensión arterial? .....Dra. Mónica Acevedo Blanco  
Dr. Rodrigo Tagle Vargas
- Manejo del dolor en la hipertensión arterial .....Dr. Fernando González Fuenzalida
- Fármacos antihipertensivos ¿En qué horario recetarlos?.....Dr. Héctor Díaz Yarrá

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

Fono-Fax: (562) 2753 5560

e-mail: [hypertension@smschile.cl](mailto:hypertension@smschile.cl)

**[www.hipertension.cl](http://www.hipertension.cl)**

## Sociedad Chilena de Hipertensión

### ■ Presidente:

Dr. Roberto Jalil

### ■ Vice-Presidente:

Dr. Miguel Orriols

### ■ Past-Presidente:

Dr. Luis Michea

### ■ Secretario:

Dra. María Victoria Velarde

### ■ Directores:

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Jorge Jalil

Dr. Hernán Prat

### ■ Tesorero:

E.M. Patricia Morgado

### ■ Editores:

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Rodrigo Tagle

### ■ Socios Colaboradores 2015

LABORATORIO ASTRAZENECA

LABORATORIO BOEHRINGER-INGELHEIM

LABORATORIO CHILE

LABORATORIO FERRER S.A

LABORATORIO MERCK S.A

LABPRATORIO MERCK SHARP DOHME

LABORATORIO NOVARTIS

LABORATORIO PFIZER

LABORATORIO PHARMA INVESTI

LABORATORIO SANOFI & AVENTIS

LABORATORIOS SAVAL

## MEDICION DE LA PRESION ARTERIAL EN CONSULTORIO

**Patricia Morgado Alcayaga**

Enfermera Matrona

Directorio Sociedad Chilena de Hipertensión

### INTRODUCCIÓN

La medición correcta de la presión arterial (PA) es fundamental para el diagnóstico y un buen control de la hipertensión arterial (HTA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca a esta patología y factor de riesgo cardiovascular como un problema de salud pública mundial que contribuye a la carga de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal y a la mortalidad y discapacidad prematuras. Es una enfermedad que rara vez produce síntomas en las primeras etapas y en muchos casos no se diagnostica. Los casos que se diagnostican, a veces no tienen acceso al tratamiento y es posible que no puedan controlarla con éxito en el largo plazo. La detección temprana, el tratamiento apropiado y el control de la HTA producen importantes beneficios sanitarios y de índole económica. Los programas integrados en materia de enfermedades no transmisibles (ENTs), ejecutados a través de un enfoque de atención primaria, son asequibles y sostenibles y permiten a los países combatir la HTA<sup>(1)</sup>.

#### Medición de la presión arterial (PA)

La detección temprana de prehipertensión e hipertensión puede contribuir a disminuir los riesgos presentes y futuros en la salud, incluyendo el daño multiorgánico secundario y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Este examen cobra más importancia si se considera que en nuestro país existe una alta prevalencia de obesidad, la que se asocia con presión arterial elevada.

En los adultos, la PA debería medirse a lo menos una vez al año mientras los valores se mantengan dentro de rangos normales (<140/90 mm Hg). Si en alguna medición aislada se encuentran valores alterados, se recomienda consultar un médico o pedir atención en algún establecimiento de salud, donde darán las indicaciones correspondientes para las mediciones posteriores.

A partir de los tres años de edad, todos los niños y niñas, independiente de su estado nutricional, deben contar con un chequeo de presión arterial en forma anual. Se debe tomar la PA a todo niño mayor de 3 años de edad una vez al año en su control sano y a los menores de esta edad que tienen factores de riesgo conocidos de HTA como la prematuridad, bajo peso de nacimiento, complicación neonatal (uso de catéter umbilical), el antecedente familiar de HTA, cardiopatía congénita (reparada o no reparada), infecciones del tracto urinario recurrentes, hematuria y/o proteinuria, enfermedad renal conocida o malformaciones urológicas, historia familiar de enfermedad renal congénita, trasplante de órgano sólido o de médula ósea, paciente oncológico, tratamiento con drogas que puedan elevar la PA, enfermedades sistémicas asociadas con HTA: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y la evidencia de aumento de presión intracranea<sup>(2)</sup>. Aquellos niños y niñas con necesidades especiales o que toman medicamentos que pueden elevar la PA, deben ser controlados cada vez que asistan al Centro de Salud a controles o por morbilidad.

Existe consenso en que la toma de PA en pediatría debe cumplir con varios criterios que permiten que los resultados sean comparables<sup>(3)</sup>.

Para medir la presión arterial se utilizan dispositivos de mercurio, aneroides y electrónicos. Figs. 1a, 1b y 1c, respectivamente.

Figura N°1

Dispositivos de mercurio, aneroides y electrónicos



Figura 1a



Figura 1b



Figura 1c

La PA puede determinarse con un esfigmomanómetro de mercurio, cuyas diversas partes (tubos de goma, válvulas, cantidad de mercurio, etc.) han de funcionar correctamente. También pueden utilizarse otros dispositivos no invasores (dispositivos semiautomáticos auscultatorios, u oscilométricos) y, de hecho, se tornarán cada vez más importantes debido a la prohibición progresiva del uso médico del mercurio, elemento tóxico, por lo que se recomienda eliminar progresivamente los dispositivos que lo usan y reemplazarlos por dispositivos electrónicos<sup>(4,5)</sup>. Estos deben estar validados de acuerdo a protocolos estandarizados y su exactitud debe comprobarse de forma periódica por comparación con los valores obtenidos con un esfigmomanómetro de mercurio<sup>(6)</sup>. La OMS recomienda el uso de dispositivos asequibles y confiables que ofrecen la opción de realizar lecturas manuales. Para utilizar dispositivos aneroides, como los esfigmomanómetros, es imprescindible calibrarlos cada seis meses y capacitar y evaluar a las personas que los usen.

La correcta medición de la PA es clave para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, por lo que adquiere gran importancia la capacitación de los profesionales en la correcta aplicación de la técnica estandarizada<sup>(6)</sup>.

Es necesario tener presente que los equipos de medición digitales que se usen en consulta no son los mismos que se utilizan para la automedición de la PA en el hogar. Independientemente del equipo que se use, es conveniente revisar si está validado en la página [http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html#automated\\_clinical](http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html#automated_clinical).

Esta página recoge las validaciones realizadas de acuerdo a los protocolos de validación de la European Society of Hypertension (ESH); la Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) y la British Hypertension Society (BHS).

### Aparatos digitales profesionales

Sorprendentemente la industria ha sido lenta en producir equipos automáticos para uso clínico con el fin de satisfacer el gran mercado que ha surgido por el abandono del mercurio en algunos países y la recomendación de no reemplazar los esfigmomanómetros de mercurio en otros, como el Reino Unido e Irlanda. Existe evidencia que la industria manufacturera está ahora consciente de la necesidad de producir dispositivos automáticos exactos para reemplazar los esfigmomanómetros.

Es importante que los encargados de los servicios de salud responsables de ordenar el reemplazo del esfigmomanómetro por aparatos automáticos estén en conocimientos de los protocolos existentes para la validación de los equipos de medición de la PA y que se podría solicitar evidencia de validación independiente a la industria. Comentarios de las autoridades de hospitales sugieren que actualmente existe una tendencia a sustituir los equipos de mercurio por aneroide a pesar de la evidencia de que se vuelven inexactos con el uso. Más aún, los aneroides son propensos a presentar todos los problemas de la técnica auscultatoria, tales como el sesgo del observador y la preferencia de dígitos terminal. Los dispositivos automáticos, al entregar resultados cronometrados de presión arterial, eliminan estas fuentes de error y de este modo, aumentan la exactitud total de la medición, previsto, por supuesto, que ellos mismos son exactos<sup>(7)</sup>.

### Manguitos para adultos y niños

Tanto en adultos como en niños el uso del manguito con tamaño incorrecto en relación a la circunferencia del brazo (CB) es la causa más discutida de medida imprecisa. Para evitar que la PA sea sobre o subestimada, la American Heart Association recomienda que la razón de la circunferencia del brazo/manguito (CB/AM) esté en alrededor de 0.40 y que el ancho del manguito ocupe de 80 a 100% de la CB<sup>(8)</sup>.

Es importante recordar que es la vejiga de goma que va dentro del manguito de tela la que se mide; de ancho, ésta debe ocupar 40% de la circunferencia del brazo (Fig. 2) medida en el punto medio entre el olécranon y el acromion y de largo, 80 a 100% de la CB (Fig. 3).

Figura N°2

Cómo medir correctamente el manguito



Figura 2



Figura 3

La Conferencia Anual de la European Society of Hypertension 2007 recomienda que el manguito estándar de adulto tenga 12-13 cm de largo, tamaño apropiado para la circunferencia del brazo de cerca de 10 a 30% de los adultos. Se debe utilizar un manguito estándar, de 12-13 cm de largo y 35 cm de ancho, pero también disponer de manguitos de mayor y menor tamaño para brazos gruesos y delgados, respectivamente<sup>(9)</sup>. Los manguitos pequeños para la CB sobreestiman los valores de la PA mientras los manguitos más grandes, por el contrario, subestiman las lecturas en individuos delgados, resultando en diagnóstico y tratamiento incorrectos para la HTA. En el caso de pacientes obesos, la sobreestimación de la presión sistólica puede llegar a 30 mmHg y la diastólica a 15 mmHg.

Por esta razón es conveniente utilizar cámaras de goma de diferente tamaño: cámaras grandes (16 x 38 cm) para perímetros de brazo mayores de 33 cm o cámaras pequeñas (10 x 24 cm) para perímetros de brazo menores de 26 cm<sup>(3)</sup>. A pesar de estos hechos, los profesionales de la salud actualmente usan un manguito estándar para medir la PA sin distinción entre las diferentes CB<sup>(9)</sup>.

La mayoría de los equipos de medición que se pueden adquirir en el mercado nacional vienen con el manguito estándar de adulto para circunferencias de brazo entre 26 y 33 cm, por lo que es recomendable fijarse si el equipo permite cambio a otros tamaños de brazo (para adulto delgado y para obeso) y adquirir aquellos que sí lo permitan.

### **Manguitos para niños**

En el mercado nacional existen brazaletes de varios tamaños por lo que las medidas se deben considerar de acuerdo a la edad del niño, Tabla 1.

Figura N°1

Dispositivos de mercurio, aneroides y electrónicos

Edad	Ancho
<1año	5cm
1 a 3 años	5 a 8 cm
4 a 8 años	9 a 10 cm
9 a 15 años	10 a 12 cm

### **TECNICA DE MEDICIÓN DE LA PA.**

Técnica de medición en adultos<sup>(3)</sup>.

- Informe a la persona sobre el procedimiento a realizar.
- Para medición en posición sentada: La extremidad superior deberá apoyarse en una mesa, a la altura del corazón.

- Para medición en posición acostada: La extremidad superior deberá quedar en extensión sobre la cama. Si procede, coloque almohada o similar bajo el codo, para mantener esta posición.
- Coloque el manómetro a nivel de los ojos del examinador y de la aurícula derecha del examinado y que permita leer la graduación de la columna de mercurio. Si usa manómetro manual portátil, colóquelo sobre una superficie lisa y dura.
- Ubique la arteria braquial (o humeral) por palpación en el lado interno del brazo y pliegue del codo (fosa antecubital).
- Coloque el manguito ajustado, firme y seleccionado de acuerdo a la circunferencia del brazo del examinado. La cámara de goma inflable al interior del manguito, debe rodear el 80% del brazo y su borde inferior, quedar 2,5 cm (dos traveses de dedo) sobre el pliegue del codo, con los tubos de conexión paralelos al trayecto de la arteria braquial.
- Determine el nivel máximo de insuflación. Para ello: Ubique la arteria radial por palpación, sin dejar de presionar la arteria, infle lentamente el manguito hasta el nivel de presión en que deja de palparse el pulso radial (presión sistólica palpatoria). Al valor de presión sistólica palpatoria identificado, súmeme 30 mmHg.
- Desinfle totalmente el manguito y espere 30 segundos antes de inflar nuevamente.
- Coloque el diafragma del fonendoscopio sobre la arteria braquial y bajo el borde inferior del manguito, con una presión suave, asegurando que contacte la piel en todo momento.
- Insuflé el manguito en forma rápida y continua hasta el nivel máximo de insuflación ya calculado.
- Abra la válvula de la pera de insuflación de manera tal que permita liberar el aire de la cámara a una velocidad aproximada de 2 a 4 mm Hg por segundo. Simultáneamente, observe la columna de mercurio, identificando el nivel donde aparecen los 2 primeros ruidos audibles (presión sistólica) y la desaparición de los ruidos (presión diastólica).
- Registre en números pares en los formularios correspondientes los valores encontrados, como también el brazo en que se realizó la medición.
- Si es necesario una segunda medición en el mismo brazo, espere 1 a 2 minutos.

### **Consideraciones generales**

En relación al ambiente, es necesario disponer de un lugar tranquilo, libre de ruidos, donde el examinado pueda descansar sentado por lo menos 5 minutos antes de la medición. La temperatura ambiental óptima es alrededor de los 23°, condiciones muy difíciles de conseguir en nuestros establecimientos de Atención Primaria de Salud.

Diferentes factores que pueden influir en la medición precisa de la PA han sido destacados en la literatura, tales como errores cometidos por el observador debido a la falta de conocimiento de la técnica de medición, inclusive la falta de atención o distracción durante la medición<sup>(3)</sup>.

Las variables que pueden interferir en la exactitud de la medición de la PA pueden ser del ambiente, del examinador, del examinado, del instrumento o de la técnica<sup>(10)</sup>. Las principales fuentes de lecturas imprecisas de la PA están relacionadas con el uso incorrecto del equipo, con el ambiente y con el aumento de la PA del paciente en la presencia del médico o personal del equipo de salud (HTA del delantal blanco)<sup>(6)</sup>.

Las condiciones básicas que debe tener la persona que realiza la medición de la presión arterial con esfigmomanómetros de mercurio o aneroides son audición normal y visión normal o corregida con lentes. La disminución o pérdida de la audición inhabilitan para realizar esta medición, por lo tanto, estas capacidades deberían ser evaluadas periódicamente. Independientemente del instrumento que utilice, también debe conocer los factores que elevan transitoriamente la PA para evitar que influyan en la medición, tales como haber hecho ejercicio físico intenso, haber fumado o ingerido café o alcohol hasta media hora antes de la medición; el uso reciente de medicamentos (broncodilatadores, antígripales, antitusígenos, antiinflamatorios, anticonceptivos orales) o algunas hierbas que pueden alterar la PA. También influyen el dolor, el estrés, la distensión vesical y el esfuerzo mental realizado al hacer cálculos matemáticos.

Al leer las cifras de PA el observador puede presentar sesgo (leer permanente hacia arriba o hacia abajo de los valores de PAS o PAD o *preferencia de dígitos terminal* (preferir persistentemente alguno de los dígitos 0, 2, 4, 6 u 8). La persona que presenta alguna de estas características debe concentrarse al máximo al leer los valores para no cometer el error.

Otros problemas que se debe tener en cuenta son el *Agujero auscultatorio*, desaparición precoz y transitoria del ruido que ocurre en la última parte de la fase 1 de Korotkoff. Este vacío puede extenderse por 40 a 60 mmHg, lo que puede inducir a pensar que el nivel de PAS es más bajo que lo real (subestimación) o que el nivel de PAD es más alto que el real (sobreestimación) y la *Ausencia de fase 5*, presente en algunas personas en que los ruidos de Korotkoff son audibles hasta que la presión del manguito cae a 0 mmHg. En estos casos, se debe utilizar la fase 4 como indicador de la presión arterial diastólica y registrar la fase 5 igual a 0<sup>(10)</sup>.

Los equipos defectuosos, mal calibrados o sucios pueden producir variaciones en la medición. Al realizar la técnica de medición de la PA se pueden cometer variados errores. Los más frecuentes son la ubicación incorrecta del fonendoscopio (bajo el manguito).

- Fig. 4. colocación incorrecta del manguito comprimiendo parcialmente la arteria braquial; dejar puesta ropa apretada que comprime la arteria o empuja el manguito hacia abajo.
- Fig. 5. usar manguito inadecuado a la circunferencia del brazo.
- Fig. 6. afirmar el manguito con las manos mientras se está realizando la técnica o pedirle al examinado que ayude a afirmarlo, entre otros.

Figura N°4, 5 y 6

Técnica de la medición de la PA



Figura 4



Figura 5



Figura 6

### Fonendoscopio

Recordar que los auriculares deben quedar ajustados en forma cómoda y en dirección al conducto auditivo externo, es decir, hacia adelante. Si se colocan hacia atrás se pierde audición.

### Recomendaciones<sup>(6)</sup>

- Medir la PA en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias debido a una vasculopatía periférica. En tal caso, tomar el valor más alto como el de referencia.
- Medir la PA 1 y 5 minutos después de adoptar la posición de pie en los adultos mayores, personas diabéticas y en otras situaciones en que la hipotensión postural pueda ser frecuente o sospecharse.
- Medir la frecuencia cardíaca mediante la palpación del pulso (al menos 30 segundos) después de la segunda determinación en posición sentada.
- Mantener el manguito a la altura del corazón, con independencia de la posición del paciente.
- Utilizar los ruidos de Korotkoff en fase I y V (desaparición del sonido) para identificar la PA sistólica y diastólica respectivamente cuando se toma la PA con instrumentos auscultatorios.
- En nuestro país, la PA se clasifica de acuerdo a la Clasificación de la Sociedad Europea de Presión arterial (PA mmHg), de acuerdo a guía clínica del Ministerio de Salud.

### Sospecha de presión alta en adultos y conducta a seguir

La única manera de saber si se tiene la presión alta es midiéndola. La sospecha diagnóstica de hipertensión se basa en una primera medición con valores de presión arterial (PA) sobre lo normal, Presión Arterial Sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg o Presión Arterial Diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg.

La confirmación del diagnóstico de hipertensión se realiza a través de 2 mediciones consecutivas en al menos 2 ocasiones distintas en un plazo no mayor a los quince días. Se considera que existe hipertensión arterial si la PAS es igual o superior a los 140 mmHg y/o la PAD es igual o superior a los 90 mmHg en todas estas mediciones.

La PA varía a través del día, siendo más baja durante el sueño y elevándose a niveles más altos en la madrugada. Puede haber diferencias de hasta 10–20 mm Hg, de ahí la importancia de hacer la medición alrededor de la misma hora en cada ocasión. **Recomendación Grado B<sup>(10)</sup>**.

Todo paciente con HTA confirmada debe ser clasificado según riesgo cardiovascular. El objetivo de esta clasificación es graduar la intensidad de las intervenciones de manera que el tratamiento sea más intenso en aquellos hipertensos con RCV alto o muy alto. **Recomendación Grado A<sup>(6)</sup>**.

#### **TECNICA DE MEDICION EN LOS NIÑOS<sup>(2,3)</sup>**

Al igual que en la medición de la PA en adultos, el niño debe estar en un ambiente tranquilo, temperado y cómodo, con un reposo previo de 5 minutos o más y sin haber ingerido medicamentos. Se debe explicar el procedimiento. Posición sentada, con la espalda y los pies bien apoyados, sin cruzar las piernas. En lactantes se acepta la posición supina. Los niños pequeños pueden sentarse en la falda de su madre. La fosa ante cubital derecha debe elevarse a nivel del corazón. El registro de PA debe realizarse con el instrumento adecuado, siendo el esfigmomanómetro de mercurio el más usado.

Se ubica el pulso cubital y se insufla suavemente a 20 o 30 mm de Hg hasta el momento en que desaparece el pulso y luego se hace lentamente la deflación. Se registra el menor valor obtenido luego de dos o tres determinaciones. Consignar los pulsos. Si el paciente tiene valores altos, tomar la PA en tres oportunidades diferentes y los pulsos en las cuatro extremidades, acostado o sentado y de pie. El primer ruido de Korotkoff corresponde a la PA sistólica y el 5o a la PA diastólica. En ocasiones el 5o ruido puede escucharse hasta 0. En este caso debe repetirse la toma de PA y ser cuidadosos en apoyar más suavemente el estetoscopio en la fosa cubital. En caso de persistir auscultándose el último ruido hasta 0, debe considerarse el cuarto ruido como presión diastólica.

#### **Interpretación de la presión arterial pediátrica y conductas a seguir<sup>(3)</sup>**

Para la clasificación de la PA en los niños se usan las tablas MINSAL por sexo, edad y talla según percentiles, (IPHA, DEPARTMENT OF HEALTH AND CHILDREN AGREEMENTS, 2011).

- Sospecha de pre hipertensión (PA >p90 a <p95), corregido por talla:
  - Confirmar o descartar el diagnóstico, promediando el resultado de al menos 3 tomas de presión en semanas consecutivas.
- Si se confirma prehipertensión:
  - Indicar medidas generales (mantener un peso adecuado, dieta hiposódica, actividad física de al menos 1 hora diaria y alimentación saludable).
  - Citar para revaluación de la presión arterial cada 6 meses.
- Sospecha de hipertensión etapa 1 (PA >p95 a < p 99+ 5mmHg), corregido por talla:
  - Confirmar o descartar diagnóstico, promediando el resultado de al menos 3 tomas de presión en semanas consecutivas.

- Si se confirma hipertensión etapa 1:
  - Derivar a Cardiólogo o Nefrólogo pediátrico para evaluación
  - Indicar medidas generales (mantener un peso adecuado, dieta hiposódica, actividad física de al menos 1 hora diaria y alimentación saludable).
- Hipertensión etapa 2 (PA > p 99 o +5mmHg), corregido por talla.
- Con o sin síntomas, derivar a Urgencia (el niño o niña debe ser estabilizado inmediatamente).

### **Automedición de la PA**

Los dispositivos digitales permiten medir la PA sin necesidad de acudir a un centro médico. Cuando se detecta hipertensión, se debe buscar el asesoramiento de un profesional de la salud. En algunos casos, los cambios en el estilo de vida no bastan para controlar la PA y son necesarios medicamentos de dispensación con receta. En los lugares en los que los dispositivos para medir la tensión arterial son asequibles, se recomienda que los pacientes se midan ellos mismos la PA. Como ocurre con otras enfermedades no transmisibles, la automedición puede facilitar la detección temprana, la observancia del tratamiento farmacológico y los comportamientos saludables, un mejor control y la conciencia sobre la importancia de consultar a un médico si fuera necesario. La automedición es importante en todos los casos, pero más todavía para las personas que tienen un acceso limitado a los servicios de salud por dificultades de índole geográfica, física o económica<sup>(1)</sup>.

En conclusión, la medición de la PA en Consultorio es una actividad que debiera ser estandarizada desde el Ministerio de Salud y entregar los dispositivos de medición adecuados para cumplir con las exigencias de los Programas de Salud.

### **Bibliografía**

1. OMS, Información General sobre la Hipertensión en el Mundo. WHO/DCO/WHD/2013.2.
2. Lagomarsino F. E., Saieh A. C., Aglony I. M. Recomendación de Ramas: Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en Pediatría Rama de Nefrología, Sociedad Chilena de Pediatría. Rev. Chil. Pediatr. v.79 n.1 Santiago feb. 2008, págs.64, 65.
3. Ministerio de Salud, Chile. Norma Técnica del Programa Nacional de la Infancia, 2013.
4. Organización Mundial de la Salud. Affordable Technology: Blood Pressure Measuring Devices for Low Resource Settings. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003.
5. World Health Organization. Department of Protection of the Human Environment Water, Sanitation and Health. 2005. Mercury in Health Care. Policy paper.
6. Ministerio de Salud. Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en Personas de 15 Años y más. Santiago: MINSAL, 2010.
7. Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007, Vol. 25 N.º 6, págs. 1114-1117.
8. dabl@Educational Trust. Esfigmomanómetros para uso clínico. [http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html#automated\\_clinical](http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html#automated_clinical) (consulta 01.10.2015)
9. Velludo V. E., Moura A. E., Cloutier L., Ferreira S. J. La medición de la presión arterial: circunferencia del brazo y disponibilidad de manguitos. OnlineRev Latino-am Enfermagem 2009 julho-agosto; 17(4) [www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)
10. Ministerio de Salud, Chile. Departamento de ECNTs. Programa de Capacitación "Medición de la Presión Arterial", Guía para el Instructor. 2da Edición 2012, pág. 16.

## AUTOMEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL: RECOMENDACIONES Y EQUIPOS

Joaquín Montero Labbé<sup>(1)</sup>, Cristián Mansilla<sup>(2)</sup>, Lili Moraga Uribe<sup>(1)</sup>

Departamento de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Católica de Chile<sup>(1)</sup>

Ministerio de Salud, Gobierno de Chile<sup>(2)</sup>

### I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo clave para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>(1)</sup>. El diagnóstico certero de esta enfermedad es crítico para el seguimiento y control de la respuesta al tratamiento. En este contexto, la correcta determinación de la presión arterial (PA) es fundamental para diagnosticar y controlar adecuadamente a pacientes hipertensos.

A pesar que la determinación de la PA en la consulta clínica es de los procedimientos más habituales, alcanzar una precisión razonable no es fácil. Esto se debe a las múltiples variaciones en la medición de PA, las que no sólo se explican por la naturaleza de la fisiología de la circulación sanguínea, sino también por variaciones en el equipo utilizado, cómo y quién la está registrando.

Para minimizar el impacto de esta variabilidad, la forma que hoy se considera más precisa para caracterizar la PA es el registro de la monitorización ambulatoria por 24 horas (MAPA)<sup>(2)</sup>. Múltiples estudios han demostrado que el MAPA es más preciso que la medición en consulta<sup>(3)</sup> y tiene una mejor correlación con el daño a los órganos blancos. Entre otras razones, esto se debe al mayor número de determinaciones, la posibilidad de registrar en el día y la noche, y a poder evitar el efecto “delantal blanco”<sup>(4)</sup>. Esto ha llevado a que esta forma de medición sea considerado actualmente el “gold standard” para el registro de la PA<sup>(5)</sup>.

No obstante sus beneficios, la posibilidad de generalizar el uso del MAPA es aún limitado, principalmente por su alto costo y rechazo que provocado en algunos pacientes. En este contexto, el monitoreo de la PA en el hogar (MHPA) es una alternativa cuyo uso se ha extendido sostenidamente en Chile y el mundo entero. Gracias a los avances tecnológicos y la adecuada certificación, hoy se puede contar con equipos simples, confiables y razonablemente económicos. Con estos equipos, al igual que con el MAPA, es posible tomar múltiples determinaciones durante el día en distintas circunstancias (en el trabajo y en el hogar por ejemplo), sin la interferencia del efecto “delantal blanco”. Además la correlación del MHPA con el MAPA, y con el daño de órgano blanco es mejor que la que el monitoreo de la PA en consulta (MCPA) posee<sup>(2,6,7)</sup>.

En este contexto, junto con ser avalado por investigadores del área<sup>(2,6)</sup>, en distintos países los grupos expertos y los institutos de calidad han recomendado progresivamente el uso del MHPA para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HTA<sup>(8-10)</sup>.

## **II.Comparación entre los distintos métodos: Revisión de literatura**

Una revisión sistemática realizada en el año 2011, compara los resultados de la PA registrada con el MHPA (3 estudios) y el MCPA (7 estudios), contra el MAPA. Los resultados muestran que ninguno de los dos métodos (MHPA y MCPA) tiene una sensibilidad y especificidad suficiente para ser el único test diagnóstico; considerando que ambos podrían llevarnos a un número significativo de falsos positivos (Tabla 1).

Figura N°2

Comparación del MCPA y el MHPA contra el MAPA<sup>(11)</sup>

Método	Umbral de PA (mmHg)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Razón Probabilidad <sup>1</sup> (+)	Razón Probabilidad (-)
MCPA	140/90	74,6	74,6	2,94	0,34
MHPA	135/85	85,7	62,4	2,07	0,25
MAPA	135/85s	100	100		

(1) La razón de probabilidad (RP) positiva es la relación entre la proporción de verdaderos positivos entre el total de enfermos (sensibilidad), con la de falsos positivos (1 - especificidad). La RP negativa compara la proporción de falsos negativos (1 – sensibilidad), en relación con la especificidad de la prueba. De acuerdo a estos resultados y siguiendo los criterios de Sackett, los valores predictivos de esta razón son importantes cuando es sobre 10 para la RP positiva y bajo 0,1 para la RP negativa<sup>(24)</sup>.

Para comparar el MCPA y el MHPA realizamos una búsqueda en que encontramos 20 revisiones sistemáticas, las que incluían 8 estudios primarios<sup>(12-19)</sup>. El foco era buscar 2 tipos de impacto: por un lado diferencias entre los niveles de PA sistólica o diastólica dadas por las formas de controlar a los hipertensos, y diferencias en la reducción en el uso de medicamentos antihipertensivos.

Se incluyeron todos los estudios aleatorizados y controlados. Se excluyeron estudios que analizaban otros desenlaces (adherencia de fármacos, efectividad de diagnóstico), otras intervenciones (manejo de HTA por profesional no médico), y poblaciones con características particulares (por ej daño renal, embarazadas, alcoholismo, pacientes en diálisis). Se excluyeron también estudios de menos de 6 meses de duración, en pacientes hipertensos sin tratamiento farmacológico al inicio del estudio.

Con los estudios seleccionados, se realizó un meta-análisis para reducción de la presión (sistólica y diastólica), y reducción de la dosis de fármaco anti-hipertensivo. Los resultados muestran que el MHPA reduciría la PA sistólica y diastólica en una proporción mayor que el

MCPA (Figuras 1 y 2). Además, no habría diferencia en la dosis de antihipertensivos de los pacientes en tratamiento usando uno u otro método (Figura 3).

Figura N°1

## Meta-análisis de la reducción de la Presión Arterial Sistólica

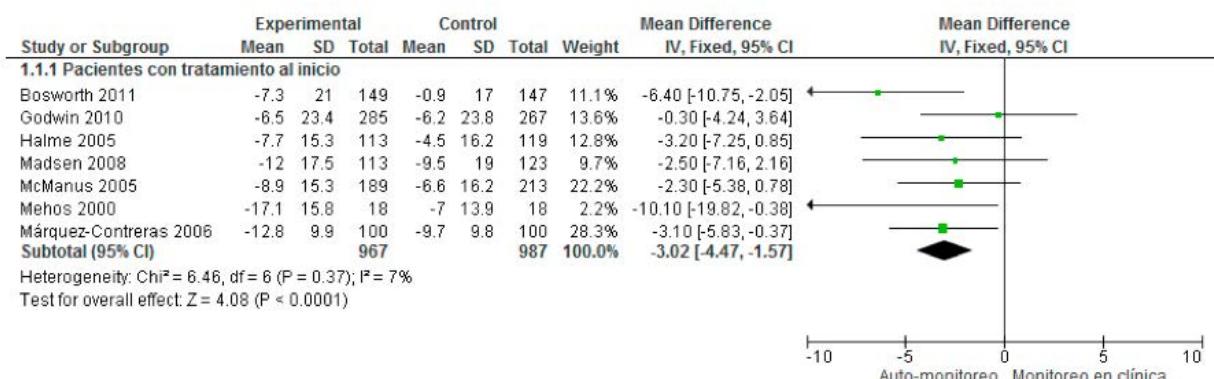


Figura N°2

## Meta-análisis de la reducción de la Presión Arterial Diastólica

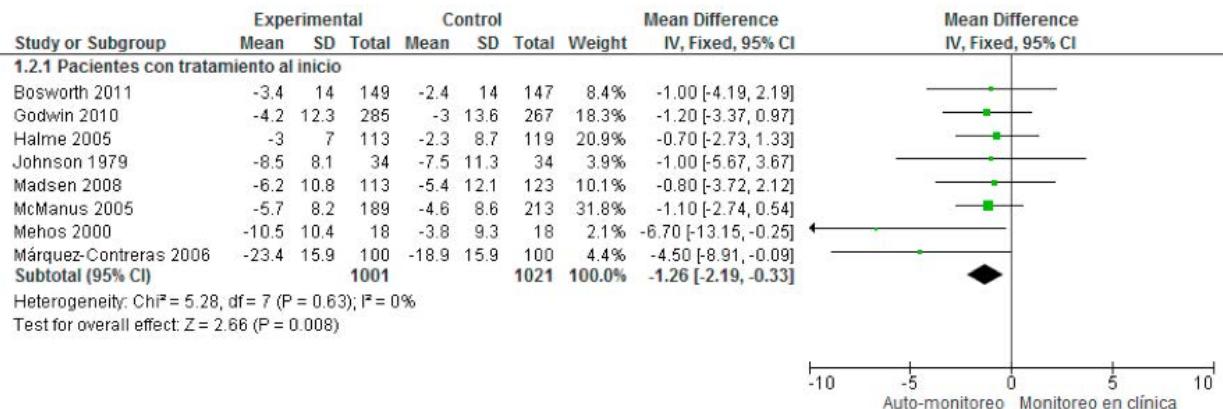
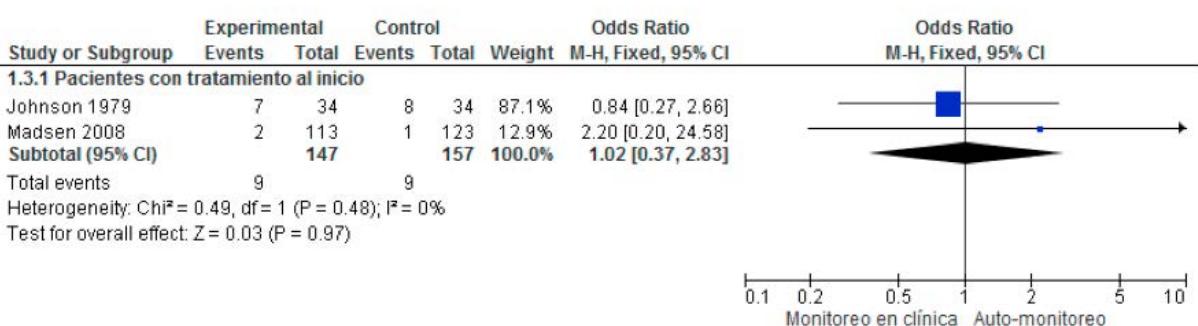


Figura N°3

## Número de pacientes que redujeron la dosis de fármaco anti-hipertensivo



### III. Equipos disponibles para el MHPA

Hay distintas posibilidades de equipos para la autodeterminación de la PA en el hogar, desde los esfíngomanómetros de mercurio, equipos aneroides y equipos electrónicos oscilométricos. Los equipos que utilizan mercurio se han usado tradicionalmente y la mayoría de los grandes estudios de la epidemiología de la HTA fueron realizados con este método. Sin embargo, la importancia del efecto “delantal blanco” y la recomendación de la OMS de dejar de usarlos por su efecto contaminante han reducido progresivamente su uso. Los equipos aneroides, si bien son fáciles de usar y de bajo costo, son difíciles de mantener calibrados debido a su mecanismo, por lo que actualmente se están dejando de usar. Los equipos oscilométricos han representado un gran avance y su uso se ha generalizado ampliamente. Estos equipos tienen una base tecnológica diferente, midiendo las oscilaciones de la PA con el manguito del esfíngomanómetro, estimando el punto de máxima oscilación, lo que representa el punto de la presión media. Las presiones sistólica y diastólica se calculan en base a algoritmos.

Los avances de la informática y la miniaturización han permitido una mayor integración, y el desarrollo de nuevos equipos, más pequeños y más prácticos. La confiabilidad es creciente gracias a protocolos de validación consensuados por grupos de expertos y que a través de entidades específicas entregan una certificación de calidad. Entre éstas podemos encontrar a la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) en EEUU, la European Society for Hypertension (ESH) y la British Hypertension Society (BHS), en Europa. Además, existe una página web informativa de una organización sin fines de lucro (dabl Educational Trust), que entrega detalles actualizados de la certificación de equipos. ([www.dableducational.org](http://www.dableducational.org)).

Existen tres tipos de equipos disponibles para el MHPA: brazo, muñeca y dedo (Tabla 2). Si bien algunos de los equipos de muñeca han sido validados, la ESH<sup>(6)</sup> no recomienda su uso, por ser menos confiables, no obstante para las personas muy obesas podría ser la alternativa más apropiada. En ese caso la posición del brazo con la mano a la altura del corazón es un detalle que debe ser enseñado para un registro más confiable. Por otro lado, los equipos de dedo no son recomendables en ninguna situación.

Tabla N°2

Comparación entre diferentes equipos de medición de la PA

	Equipo de brazo	Equipo de muñeca	Equipo de dedo
Facilidad de uso	+	+	+++
Precisión de la medición	+++	++	+ (también depende de la posición del brazo)
Método	Oscilométrico	Oscilométrico	Fotoplestimografía
Utilidades especiales		Obesos	
Certificación	++	+/-	(-)
Conclusión	Recomendable	Aceptable	No recomendable

Fuente: Elaboración propia, basado en Pickering y Cols. (2005)<sup>(20)</sup>.

#### IV. Recomendaciones para la auto-medición de la PA

Según la ESH<sup>(6)</sup>, para el registro de la PA con el MHPA deben cuidarse las mismas recomendaciones establecidas para el registro del MCPA:

1. Ambiente, cómodo, cálido y silencioso.
2. Posición sentada con la espalda apoyada y sin cruzar las piernas.
3. El brazo que se usara para el registro, debe estar desnudo y apoyado en la mesa a la altura del corazón.
4. El manguito debe tener una longitud que alcance a circundar el brazo el 80 % brazo. Si la circunferencia del brazo es mayor o menor debe cambiarse el manguito.
5. Evitar ingerir café, alcohol, o fumar por 30 minutos antes del registro.
6. Mantener silencio durante la medición.
7. Vaciar la vejiga antes del registro.

**Medición Inicial:** Despues de descansar por 5 minutos, se registra la PA repitiendo al menos 1 vez cada una de las mediciones, con un lapso de 1 a 2 minutos. Si los valores difieren en más de 5 mm Hg, debe repetirse hasta que estos se estabilicen. Esto conviene hacerlo por un mínimo de 4 días, e idealmente de 7 días. El registro debe hacerse en la mañana y en la tarde. Promediar los valores registrados (24 registros) excluyendo el primer día. Ese se considerará el valor de la PA del sujeto.

**Seguimiento:** Se debe realizar en las mismas condiciones basales anteriores. Se recomienda repetir cada dos semanas la auto medición como se hizo en la medición inicial en la fase de ajuste y luego una semana al mes.

#### V. Discrepancias entre la determinación entre el MCPA y el MHPA

En términos generales, no existe una gran discrepancia entre ambos métodos. Sin embargo, lo observado es que las diferencias en el umbral de definición de HTA y la utilización incorrecta de la técnica, son algunas de las posibles causas que explicarían estas discrepancias.

Expertos y guías internacionales<sup>(8-10)</sup> aceptan que el umbral para considerar HTA es diferente con ambos métodos. Así, si para el MCPA se considera que el nivel igual o superior a 140/90 mmHg se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, para el MHPA este mayor riesgo se da con valores iguales o superiores a 135/85 mm Hg.

Por otro lado, podrían encontrarse discrepancias en la técnica de medición de la PA, al omitir el registro inicial en los dos brazos<sup>(9)</sup>. En ese caso, debe consignarse el valor de la PA medido en el brazo con valor más alto, para ser utilizado en el futuro.

Otra razón técnica que puede mostrar diferencias son los manguitos de distinto tamaño. Un manguito pequeño para el brazo puede sobreestimar el valor de la PA ya que se requiere ejercer una mayor presión para que el cono de presión que ejerce el manguito llegue a comprimir la arteria braquial.

Finalmente, cuando el valor del MHPA es inferior a la MCPA, y se han seguido los protocolos de medición, se está en presencia del “efecto delantal blanco”. A la inversa, si el MHPA es superior al MCPA, estamos ante una HTA “enmascarada”<sup>(21)</sup>. En el primer caso, se estima puede presentarse entre un 20 a 30%<sup>(22)</sup> de las HTA leve y en el segundo caso entre un 5 a 10%<sup>(23)</sup>.

## **VI. Contraindicaciones y limitaciones**

No se debe utilizar MHPA en los siguientes casos<sup>(24)</sup>:

1. Personas con arritmias importantes, especialmente fibrilación auricular, porque arroja valores no confiables.
2. Algunas personas de rasgos obsesivos o que sufren de cuadros ansiedad por la variabilidad de los valores de presión debieran evitar el usar MHPA.

## **VII. Resumen final**

1. El MHPA debiera ser un componente de rutina de la medición de la PA en pacientes con HTA conocida o sospechosa, porque reduce los falsos positivos detectando el efecto “delantal blanco”.
2. En población hipertensa en tratamiento, es importante registrar la PA en la mañana y noche, para asegurar la continuidad del control de la PA a lo largo del día.
3. Los hipertensos que utilizan MHPA logran reducir en mayor proporción su PA.
4. Los hipertensos debieran ser aconsejados y entrenados para el uso apropiado del MHPA, además de utilizar equipos certificados.
5. El MHPA es recomendable en personas con HTA resistente y sospecha de HTA enmascarada.

**Bibliografía**

1. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008;371(9623):1513-1518.
2. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension.* 2008;52(1):1-9.
3. Perloff D. The Prognostic Value of Ambulatory Blood Pressures. *JAMA J Am Med Assoc.* 1983;249(20):2792.
4. Pickering TG. How Common Is White Coat Hypertension? *JAMA J Am Med Assoc.* 1988;259(2):225.
5. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011;343:d4891.
6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2008;26(8):1505-1526.
7. Pickering TG, White WB. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(3):119-124.
8. National Institute for Health and Care Excellence. *Hypertension | Guidelines and Guidelines.* London: NICE; 2011.
9. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, et al. The 2013 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol.* 2013;29(5):528-542.
10. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(1):3-15.
11. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ.* 2011;342:d3621.
12. Bosworth HB. Home Blood Pressure Management and Improved Blood Pressure Control. *Arch Intern Med.* 2011;171(13):1173.
13. Godwin M, Lam M, Birtwhistle R, et al. A primary care pragmatic cluster randomized trial of the use of home blood pressure monitoring on blood pressure levels in hypertensive patients with above target blood pressure. *Fam Pract.* 2009;27(2):135-142.
14. Halme L, Vesalainen R, Kaaja M, et al. Self-Monitoring of Blood Pressure Promotes Achievement of Blood Pressure Target in Primary Health Care. *Am J Hypertens.* 2005;18(11):1415-1420.
15. Johnson AL, Taylor DW, Sackett DL, et al. Self-recording of blood pressure in the management of hypertension. *Can Med Assoc J.* 1978;119(9):1034-1039.
16. Madsen LB, Kirkegaard P, Pedersen EB. Blood pressure control during telemonitoring of home blood pressure. A randomized controlled trial during 6 months. *Blood Press.* 2008;17(2):78-86.
17. Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens.* 2006;24(1):169-175.
18. McManus RJ, Mant J, Roalfe A, et al. Targets and self monitoring in hypertension: randomised controlled trial and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2005;331(7515):493.
19. Mehos BM, Saseen JJ, MacLaughlin EJ. Effect of pharmacist intervention and initiation of home blood pressure monitoring in patients with uncontrolled hypertension. *Pharmacotherapy.* 2000;20(11):1384-1389.
20. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Cou. *Hypertension.* 2005;45(1):142-161.
21. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2008;26(9):1715-1725.
22. Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, et al. Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. The Ad-Hoc Working Group. *J Hypertens.* 1993;11(11):1289-1297.
23. Cuspidi C, Parati G. Masked hypertension: an independent predictor of organ damage. *J Hypertens.* 2007;25(2):275-279.
24. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994;271(1):59-63.

# MONITOREO AMBULATORIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL DE 24 HORAS: CONSIDERACIONES PARA LA ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. Hernán Prat Martorell

Departamento Cardiovascular. Hospital Clínico Universidad de Chile

## INTRODUCCIÓN

Desde hace unos 30 años se ha desarrollado esta técnica del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial de 24 Horas (MAPA), dado lo incierto, en ciertas condiciones, de las tomas aisladas de presión arterial (PA) con manómetros.

MAPA provee mayor número de lecturas de PA, los promedios son altamente reproducibles tanto en 24 hrs, día o noche, permite ver ritmos o ciclos de comportamiento de la PA en día y noche, así como efectos de la terapia. Es un potente predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular lo que no ocurre con las tomas aisladas de PA. Evita sesgos personales de medición.

También diagnostica hipertensión de “delantal blanco” y “enmascarada” en sujetos no tratados. Existe controversia si se puede usar estos términos en pacientes en tratamiento antihipertensivo.

La hipertensión del “delantal blanco”, esto es, tener cifras elevadas (de 140/90 mm Hg o más) en la consulta médica, siendo el promedio de 24 hrs al MAPA inferior a 130/80 mm Hg. Es una situación no banal y el paciente debe ser monitoreado cada año con MAPA ya que estudios recientes han demostrado que hay mayor frecuencia de desarrollar hipertensión sostenida en años posteriores<sup>(1)</sup>. Obviamente esta hipertensión se refiere a pacientes sin terapia antihipertensiva.

La hipertensión “enmascarada” se diagnostica al MAPA con promedios sobre 130/80 mm Hg en 24 hrs cuando en la consulta se encuentran cifras normales (inferiores a 140/90 mm Hg). Esto se refiere a personas sin tratamiento antihipertensivo. Existe el término “hipertensión enmascarada incontrolada” para aquellos pacientes hipertensos en tratamiento que presentan presiones normales en consulta pero promedios elevados (sobre 130/80 mm Hg en 24 hrs) al MAPA (Figura N°1).

Figura N°1

Clasificación según PA consulta y PA ambulatoria

Presión Arterial en la Consulta 140/90 mmHg	Hipertensión de bata blanca	Hipertensión permanente
	Normotensión permanente	Hipertensión Enmascarada

135/85 mmHg  
Presión Arterial ambulatoria

Las indicaciones clínicas del MAPA según la Sociedad Europea de Hipertensión son<sup>(2)</sup>:

1.- Identificación del fenómeno de “delantal blanco”:

- a) identificación de hipertensión del “delantal blanco”.
- b) efecto de “delantal blanco” en pacientes tratados o no tratados.
- c) falsa hipertensión resistente debido al fenómeno de “delantal blanco” en pacientes con terapia.

2.- Identificación del fenómeno de “hipertensión enmascarada”:

- a) hipertensión enmascarada en individuos no tratados.
- b) hipertensión enmascarada incontrolada en individuos en tratamiento.

3.- Identificación de modelos anómalos de la PA en 24 hrs:

- a) Hipertensión diurna.
- b) Dip o caída de la PA en período de siesta/o hipotensión post prandial.
- c) Hipertensión nocturna.
- d) Estado del Dip/hipertensión nocturna aislada.

4.- Evaluación del tratamiento:

- a) Para evaluar el control en 24 hrs.
- b) Para identificar verdadera hipertensión resistente.

Indicaciones adicionales:

- evaluar hipertensión matutina y elevación de PA matinal.
- exploración y seguimiento de la apnea del sueño obstructiva.
- evaluar aumento en la variabilidad de la PA.
- evaluar hipertensión en niños, adolescentes, embarazadas y ancianos.
- evaluar hipertensión en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
- identificar hipotensión ambulatoria.
- identificar comportamiento de la PA en enfermedad de Parkinson.
- evaluar hipertensión endocrina.

Existe la posibilidad que un hipertenso mida su PA en domicilio con un equipo validado. Se ha llamado a este sistema “monitoreo de presión arterial domiciliario” o HBPM por su sigla en inglés. Esta técnica ha sido recomendada fundamentalmente por entidades europeas como control en sujetos ya diagnosticados y con tratamiento. No nos referiremos sobre ella, pues es el tema de unos de los otros artículos de este boletín.

### **Desde el punto de vista práctico ¿Cuándo es útil realizar un MAPA?**

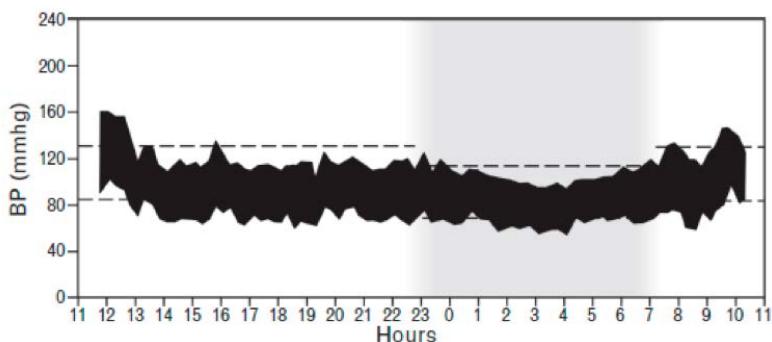
1.- Para confirmar diagnóstico de hipertensión arterial: también catalogar hipertensión de “delantal blanco” o hipertensión enmascarada.

2.- Para evaluar tratamiento antihipertensivo: si existen sospechas de terapia insuficiente, o sobredosificación de fármacos.

3.- Si hay sospecha de fenómeno de “delantal blanco” (Figura 2) en sujetos en tratamiento: esto es el paciente aparece hipertenso en la consulta, pero en su casa estaría normotenso.

Figura N°2

Fenómeno de delantal blanco



Registro que muestra “fenómeno de delantal blanco” con alzas de presiones solo al instalar y retirar el equipo. El dip nocturno está conservado<sup>(2)</sup>

4.- Para evaluar la PA en períodos del día: por ej. hipertensión matinal, nocturna o hipotensión post prandial.

5.- Para evaluar el ciclo “circadiano” de la PA: presencia o ausencia de caída nocturna (dip). La ausencia de dip es un factor de riesgo cardiovascular.

6.- En hipertensión “resistente” al tratamiento.

7.- En paciente hipertenso con alto riesgo cardiovascular: presencia de al menos 3 factores de riesgo cardiovascular.

8.- Para evaluar anualmente al hipertenso de “delantal blanco”.

9.- Si a pesar de un tratamiento antihipertensivo “eficaz” aparece nuevo daño cardiovascular: por ej. hipertrofia ventricular izquierda al ECG, o signos de cardiopatía hipertensiva al ecocardiograma (crecimiento o hipertrofia de cavidades, disfunción diastólica, etc.).

10.- Embarazadas con hipertensión arterial.

### **Técnica y programación del monitor de MAPA**

Es necesario que este sea instalado por médico, enfermera u otro profesional entrenado, siendo fundamental que se explique el objetivo del examen y el modo en que funcionará el aparato; la adhesión y tolerancia mejora claramente.

Tomar la presión en ambos brazos, colocar el monitor en el brazo con mayor presión. Si la diferencia entre ambos es menor a 10 mmHg, preferir el brazo no dominante.

Detectar la presencia de extrasístoles frecuentes o de fibrilación auricular, pues producen una variación de las cifras tensionales según sea el período de llenado diastólico y puede tener errores de medición.

Seleccione el brazalete apropiado según la circunferencia del brazo. Es importante hacer funcionar el equipo para que el paciente se familiarice a la molestia de la insuflación.

El número diario de registros de PA debiera exceder los 50, ya que considerando que las conclusiones se toman de promedios, éstos son más fieles si el número de mediciones es mayor. Para obtener este número, los equipos deben programarse: período diurno: (7-23 h) registros cada 15 ó 20 min; período nocturno: (23-7 h) registros cada 30 ó 60 min. Debieran registrarse al menos 14 tomas válidas en el día y 7 en la noche, mínimo bajo el cual debe repetirse el examen<sup>(3)</sup>.

### **Realización del examen**

Datos personales: nombre, edad, médico solicitante. Si es posible, señalar la altura en menores de 18 años.

Medicación recibida: especificar fármacos, horarios, dosis.

Programación del monitor: período diurno (7-23 h) tomas cada 15 -20 min, nocturno (23-7 h) tomas cada 30 min.

Entregar un diario para anotar tolerancia, síntomas, eventos, horarios de sueño y vigilia<sup>(3)</sup>.

# VALAXAM®

VALSARTAN - AMLODIPINO / SAVAL

*Sinergia antihipertensiva  
que facilita la terapia<sup>1,2</sup>*



## VALAXAM®

● 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® 320/5

320 mg Valsartán / 5 mg Amlodipino



● VALAXAM® 320/10

320 mg Valsartán / 10 mg Amlodipino



GARANTIA  
**INVIMA**

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](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico.  
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiometabólica**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

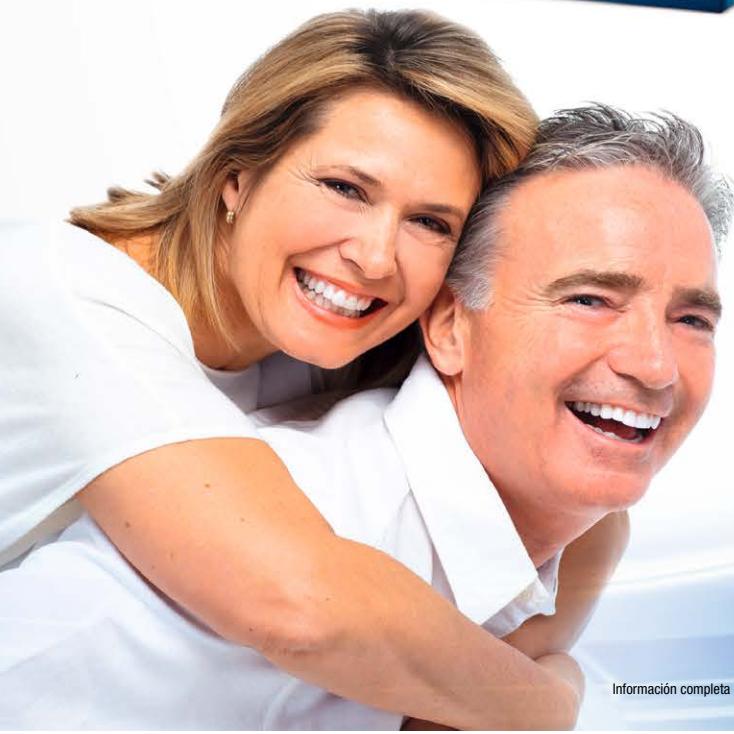
Elaborado y distribuido por  
**Laboratorios Saval S.A.**



# Eurocor®

BISOPROLOL FUMARATO / SAVAL

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



Fabricación certificada  
**100% GMP**  
**CALIDAD SAVAL**



GARANTIA  
**INIMA**

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

Unidad | **Cardiometabólica**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
**Laboratorios Saval S.A.**



## Resultados

- Número de registros totales, número de registros válidos.
- Promedios de presiones en las 24 hrs, diurnas y nocturnas.
- Horarios en que se agrupan las mayores presiones; optativamente pueden calcularse promedios para períodos específicos.
- Presiones máximas y mínimas en esos períodos.
- Porcentaje de cargas diurnas y nocturnas.
- Presencia de descenso nocturno normal de la presión (dip).
- Presión de pulso.

Se recomienda repetir el examen si hay:

- Pocos registros (menos de 40).
- Pérdida de registros por más de 2 h. Puede aceptarse hasta 3 h si se observa uniformidad de valores de presiones previas y posteriores.
- Condiciones inhabituales del paciente durante el examen, que determinen cambios de presión arterial (ej. fiebre, enfermedades intercurrentes, estrés, ejercicios no habituales).
- 20% o más registros considerados erróneos.

## Interpretación del examen:

Existe bastante literatura sobre aceptación, rechazo, descarte de registros o métodos de corrección que exceden la intención de esta publicación.

Desde el punto de vista práctico debemos:

**a)** Analizar la presión arterial: El MAPA define hipertensión o normotensión basada en promedios. El que tiene más peso es el de 24 hrs, pero pueden definirse períodos del día o noche que tengan un promedio sobre lo normal. El considerar una sola cifra de presión per sé, no constituye diagnóstico con esta técnica. Los valores considerados por distintas organizaciones para definir hipertensión se resumen en la tabla 1.

Tabla N°1

Clasificación o umbrales para definir hipertensión<sup>(2,3)</sup>

Promedio 24-h PAS/PAD  $\geq$  130/80 mm Hg

Período diurno (despierto) promedio PAS/PAD  $\geq$  135/85 mm Hg

Período nocturno(sueño) promedio PAS/PAD  $\geq$  120/70 mm Hg

**b) Presión de pulso** (diferencia entre presión sistólica-diastólica).

Promedio en 24 hrs:

- Normal: hasta 50 mm Hg.
- Anormal: sobre 55 mm Hg.

La presión de pulso anormal aumenta el riesgo cardiovascular sobre todo en mayores de 55 años.

**c) Cargas:** el porcentaje de elevaciones por sobre las cifras normales fijadas para el período diurno y nocturno.

- Anormal: >40% de registros. Sobre esta cifra hay alta correlación con el daño de órganos.
- Normal: 0%-15%
- No significativa: 16%-25%
- Limítrofe: 26%-39%

Para el cómputo de las cargas, se debe programar los equipos con 135/85 mm Hg en horas diurnas y con 120/75 mm Hg en horas nocturnas.

Las cargas apoyan el diagnóstico hecho con los promedios, pero por sí solas no pueden hacer diagnóstico.

**d) Ciclo Circadiano:** Debe analizarse los cambios de presión que ocurren en las 24 hrs y la relación de ellos con la medicación dada al paciente.

El **dip** nocturno (de reposo o descenso nocturno de la PA) debe considerarse positivo o presente si la caída de la presión media (PAM) es mayor del 10% de aquélla del período diurno. De acuerdo a esto se clasifica en:

- Normal: con caída de la PAM entre 10% y 20%.
- Exagerado: con caídas de la PAM mayores a 20%.
- Invertido (*o Riser*): si la PAM nocturna es mayor que la PAM diurna.
- Algunos consensos han introducido el concepto de dip “atenuado” cuando hay caídas de la PAM nocturna entre 5% y 9,9% argumentando que es un *continuo* y que las cifras arbitrarias no corresponden a procesos biológicos.

Existe numerosa bibliografía respecto a la ausencia de dip, demostrando que aumenta el riesgo cardiovascular en forma importante y que debiera restablecerse si se ha perdido. Para esto, se ha recomendado evaluar y tratar patologías como: el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), ajustar en el uso de terapia hormonal y considerar administrar la medicación en la noche<sup>(4)</sup> entre otros. Siempre debe evaluarse cómo fue la tolerancia nocturna al examen y, si hay dudas, debiera repetirse el examen.

**e) Frecuencia cardíaca:** Interesa para elegir la terapia farmacológica. Con alguna frecuencia, cifras muy elevadas están relacionadas con registros erróneos, por lo que deben considerarse cuando existan síntomas o constatación de episodios de taquicardia. La asociación de taquicardia a elevaciones marcadas de presión sugiere secreción episódica de catecolaminas (ej.: feocromocitoma).

**f) Criterios de hipotensión arterial:**

- Promedio de presiones diurnas: <110/65 mm Hg en hombres y <98/61 mm Hg en mujeres
- Promedio de presiones nocturnas: <84/45 mm Hg (sin diferencias entre sexos). Otros autores proponen constatar en al menos 2 registros consecutivos, presiones<sup>(4)</sup>:
- Diurnas: inferiores a 100/65 mm Hg.
- Nocturnas: inferiores a 90/50 mm Hg.

**MAPA en el embarazo**

Se exponen valores normales y desviación estándar de recomendaciones nacionales en la tabla 2<sup>(3)</sup>. Sobre estos valores se consideraría hipertensión.

Tabla N°2

Valores normales de la PA en el embarazo según MAPA

Valores de monitoreo de presión arterial durante los trimestres del embarazo

PA(mmHg)	Gestación (semanas)			
	9-16	18-24	26-32	33-40
<b>Diurnas</b>				
Sistólica	115 ± 8	115 ± 8	116 ± 9	119 ± 9
Diastólica	70 ± 7	69 ± 6	70 ± 7	74 ± 7
<b>Nocturnas</b>				
Sistólica	100 ± 7	99 ± 8	101 ± 8	106 ± 8
Diastólica	55 ± 5	54 ± 6	55 ± 6	58 ± 7

Puede ser útil además, referirse a promedios de 24 h según lo siguiente<sup>13</sup>:

Presiones	Gestación		
	1 <sup>er</sup> Trimestre	2 <sup>º</sup> Trimestre	3 <sup>er</sup> trimestre
Sistólica	100,5 ± 7,7	100,3 ± 7,3	104,2 ± 8,5
Diastólica	64,6 ± 6,1	63,2 ± 7,0	65,2 ± 7,3

## MAPA en niños

En niños se considera hipertensión si los promedios están en percentil 95 o más. Se prefiere adecuar por altura y género mas que por edad. Existen varias tablas para ello. En la tabla 3 se exponen las expresadas en las recomendaciones nacionales que no difieren mayormente de otras extranjeras<sup>(3)</sup>.

Tabla N°2

Valores normales de la PA en niños según MAPA

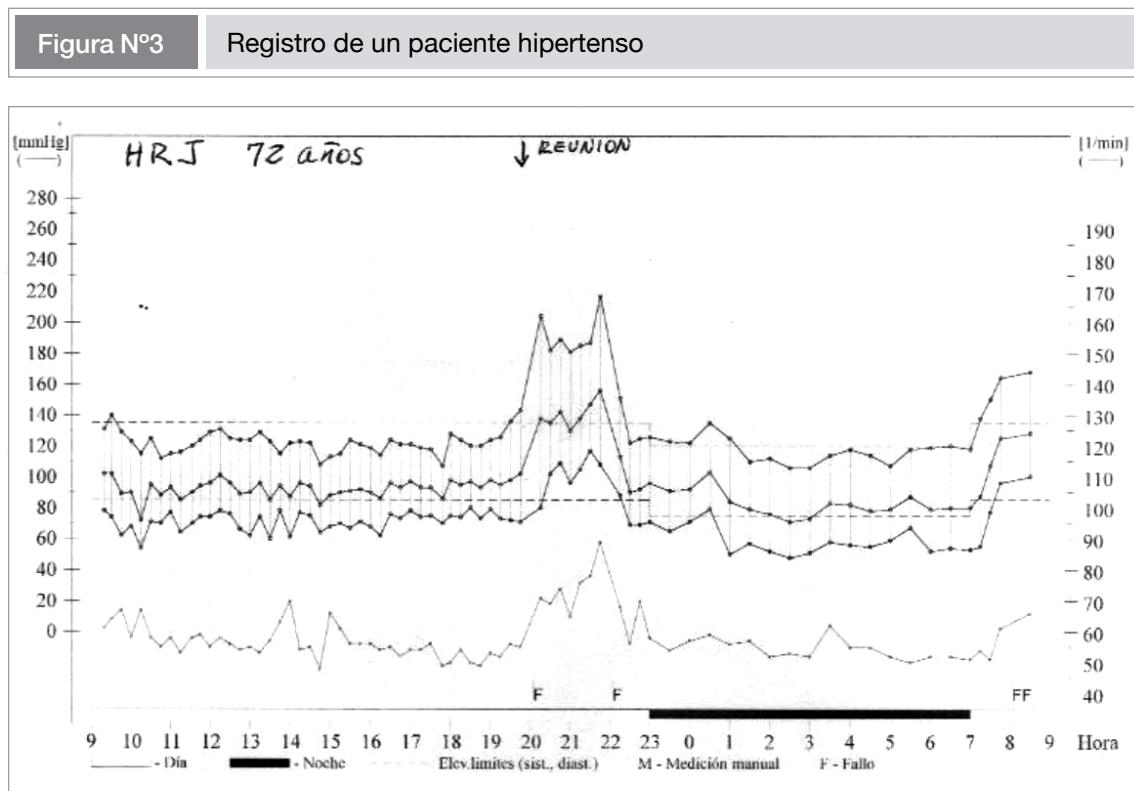
Percentiles 50 y 95 (P50 y P,95) para el promedio de presiones sistólicas y dístólicas de día y noche para niños, estratificadas según sexo y estatura

Altura (cm)	Varones		Noche		
	Día	P. 50	P. 95	P. 50	P. 95
120		112,0/ 73,1	123,5/ 81,2	95/ 55	106,4/ 64,1
125		112,6/ 73,3	124,0/ 81,3	95,5/ 55,2	107,8/ 64,3
130		113,0/ 73,4	124,6/ 81,4	96,3/ 55,4	109,5/ 64,5
135		113,7/ 73,5	125,2/ 81,3	96,7/ 55,5	111,3/ 64,8
140		114,0/ 73,6	126,0/ 81,2	97,3/ 55,6	113,1/ 65,0
145		114,5/ 73,7	127,0/ 81,1	98,2/ 55,7	114,7/ 65,2
150		115,4/ 73,8	128,5/ 81,0	99,0/ 56,0	115,9/ 65,4
155		116,2/ 73,9	130,2/ 81,1	100,3/ 56,3	117,0/ 65,6
160		118,0/ 73,9	132,3/ 81,3	102,2/ 56,3	118,0/ 65,7
165		120,0/ 74,0	134,5/ 81,7	103,4/ 56,7	119,1/ 65,8
170		121,5/ 74,0	136,7/ 82,2	104,0/ 56,8	120,2/ 65,9

Altura (cm)	Mujeres		Noche		
	Día	P. 50	P. 95	P. 50	P. 95
120		111,0/ 72,0	121,1/ 79,7	96,0/ 55,0	109,0/ 66,4
125		111,6/ 72,4	122,1/ 81,8	96,4/ 55,0	109,8/ 66,2
130		112,0/ 72,5	123,1/ 81,8	97,0/ 55,0	110,6/ 66,0
135		113,3/ 72,6	124,1/ 81,8	97,5/ 55,2	111,3/ 65,8
140		114,0/ 72,6	125,1/ 81,8	98,2/ 55,3	111,9/ 65,7
145		114,5/ 72,8	126,3/ 81,8	98,4/ 55,4	112,5/ 65,6
150		115,0/ 73,0	127,5/ 81,9	99,0/ 55,5	113,1/ 65,5
155		115,5/ 73,2	128,5/ 81,9	99,5/ 55,5	113,8/ 65,5
160		116,0/ 73,5	129,3/ 81,9	100,0/ 55,6	114,0/ 65,4
165		117,0/ 73,6	129,8/ 81,9	100,5/ 55,6	114,0/ 65,2
170		118,0/ 74,0	130,0/ 81,8	101,0/ 55,7	114,0/ 65,0

A continuación se grafica el registro de un hipertenso en tratamiento, que en una reunión puntual (20-22:30 h) tiene alza excesiva de PA y frecuencia cardiaca, con claro estímulo adrenérgico. Debiera adecuarse terapia para tolerar esos eventos. (Figura 3)



#### Bibliografía

- Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med.* 2005;165 (13):1541-6.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2014; 32:1359-1366.
- Prat H, Valdés G, Román O, Zárate, LH. Actualización de las recomendaciones sobre el uso de la monitorización ambulatoria de presión arterial. Documento de consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1235-1247.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int.* 2013; 30(1-2):280-314.

## ESTRATIFICACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Dr. Fernando Lanas Zanetti MSc

Profesor titular. Universidad de La Frontera  
Temuco, Chile

### INTRODUCCIÓN

Se entiende como riesgo cardiovascular la probabilidad de sufrir un evento o enfermedad cardiovascular aterosclerótica en un plazo determinado. Por lo tanto, en el cálculo del riesgo cardiovascular participan dos componentes distintos, por un lado, que enfermedades cardiovasculares se incluyen: la mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovasculares u otras. Por otro, puede ser variable el lapso utilizado para el cómputo: 5 años, 10 años, 20 años o toda la vida.

Todas las guías actuales de prevención de enfermedades cardiovasculares recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular o coronario para definir la conducta a utilizar en cada persona, de modo de ajustar la intensidad del tratamiento a la intensidad de riesgo, evitando tratamientos intensos en sujetos de bajo riesgo y aplicándolo a quienes tengan un riesgo alto. Quienes tienen una enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo I o II con microalbuminuria, enfermedad renal crónica o niveles muy altos de un factor de riesgo están en un riesgo cardiovascular alto y necesitan tratamiento intenso de todos sus factores de riesgo. Quienes no tienen estas condiciones requieren estimación de su riesgo, pero como las enfermedades cardiovasculares son producto de múltiples factores de riesgo, se requiere el uso de algún sistema para hacer este cálculo de un modo correcto.

Existen dos métodos de cálculo del riesgo cardiovascular: cualitativos y cuantitativos; los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo; los cuantitativos nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo; la forma de cálculo es a través de programas informáticos, basados en ecuaciones de predicción de riesgo, o las llamadas tablas de riesgo cardiovascular.

Existen varios sistemas cuantitativos disponibles para evaluar el riesgo cardiovascular (Tabla1).

Tabla N°1

Comparación entre los algoritmos de estratificación del riesgo más utilizados

(adaptada de E. Alegria Ezquerra et al / Rev Esp Cardiol Supl. 2012;12(C):8-11 (7)).

Escalas de estratificación	Variables incluidas	Desenlaces considerados	Cohorte de derivación	Cohorte de validación
Framingham <sup>(1)</sup>	1-5	A	Estados Unidos, 30-62 años	Diversas
SCORE <sup>(2)</sup>	1-5,9	B	Europa, 45-64 años	Europa
ASSIGN <sup>(3)</sup>	1,2,4,5,7,8	C	Escocia, 30-74 años	Escocia
Reynolds <sup>(4)</sup>	1-7,10	D	Estados Unidos, 45-80 años	Estados Unidos
QRISK <sup>(5)</sup>	1-5,7,8,11	E	Reino Unido, 35-74 años	Reino Unido
PROCAM <sup>(6)</sup>	1-7,12	A	Alemania (varones), 35-74años	Alemania

Factores de riesgo incluidos: 1, edad y sexo; 2, presión arterial sistólica; 3, tabaquismo; 4, colesterol total (c-LDL en PROCAM); 5, c-HDL; 6, diabetes mellitus (HbA1c en escala de Reynolds); 7, antecedentes familiares de ECV precoz; 8, precariedad social; 9, prevalencia de la ECV en la población; 10, proteína C reactiva; 11, índice de masa corporal; 12, triglicéridos.

Desenlaces considerados: A, morbilidad coronaria (angina, infarto de miocardio, muerte súbita);

Entre los más conocidos están la escala de Framingham, desarrollado a partir de la cohorte del mismo nombre en Estados Unidos, SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*), utilizado en los países europeos, el recomendado por la Organización Mundial de Salud, ASSIGN recomendado por la Guía Escocesa, PROCAM derivado del estudio prospectivo cardiovascular de Munster, el Q-Risk y el puntaje de Reynolds. La mayor parte de las Guias Clínicas usan sistemas de estimación de riesgo que se basan en el uso de Framingham o SCORE. Como las poblaciones tienen niveles diferentes de riesgo cardiovascular se han aplicado modificaciones a la ecuación de Framingham de modo de ajustarla a las condiciones de cada país.

Las escalas derivadas del estudio de Framingham incluyen como factores de riesgo edad, sexo, presión arterial sistólica; tabaquismo; colesterol total y HDL y los eventos incluidos a 10 años son aparición de angina, infarto del miocardio y muerte por cardiopatía isquémica.

La escala de riesgo SCORE permite estimar el riesgo a 10 años de la primera complicación aterosclerótica letal (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cualquier complicación arterial periférica o muerte súbita) utilizando como factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. Se basa en cohortes europeas y

es recomendado en las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Existen tablas diferentes para las regiones europeas de alto y de bajo riesgo, y para ambos sexos. Se considera de riesgo cardiovascular muy alto si la probabilidad de una complicación aterosclerótica letal es > 10%; alto entre el 5 y el 10%, moderado entre el 1 y el 5% y bajo si menos del 1%.

Existen problemas para aplicar estas escalas de riesgo en sujetos jóvenes y ancianos. Una persona joven con alto nivel de factores de riesgo tiene un bajo riesgo en los próximos años y un cálculo de riesgo puede conducir erróneamente a no intervenir intensamente con educación y eventualmente con fármacos. En sujetos ancianos el cálculo de riesgo será elevado aunque tenga factores de riesgo solo discretamente elevados, porque el mayor determinante de riesgo es la edad, y debe usarse el juicio clínico para determinar la verdadera necesidad de terapia. También el riesgo puede ser más elevado de lo que establecen las tablas de riesgo si existen otras condiciones (Tabla 2)

Tabla N°2

Condiciones que aumentan el riesgo cardiovascular

- Sedentarismo
- Obesidad central
- Individuos socialmente deprivados o de minorías étnicas
- Diabetes Mellitus
- Colesterol HDL bajo, elevación de triglicéridos, fibrinógeno, apoB, lipoproteína (a),
- Evidencia de atherosclerosis sub clínica
- Historia familiar de muerte cardiovascular prematura

Se han descrito un gran número de biomarcadores que se asocian al riesgo cardiovascular, sin embargo cuando se analiza su capacidad de predecir eventos al tener en consideración los factores de riesgo ya conocidos, e incluidos en las escalas de riesgo, resulta que su aporte es muy marginal y en general las guías clínicas no recomiendan su uso.

La determinación de atherosclerosis sub clínica usando métodos no invasivos como determinación de calcio coronario o índice íntima media carotídeo, entre otros, puede ser útil para mejorar la predicción de riesgo, en especial en sujetos con riesgo intermedio, sin embargo se requieren estudios de costo efectividad que justifiquen su aplicación y por otro lado considerar la posibilidad de contar con estos métodos disponibles para los millones hipertensos en nuestro país.

El año 2002 el Ministerio de Salud de Chile estableció un programa de Salud Cardiovascular que integró el manejo de los factores de riesgo en función del riesgo cardiovascular global del individuo<sup>(8)</sup>. Inicialmente consideraba las opciones de usar una predicción cuantitativa, utilizando los puntajes de riesgo del estudio de Framingham para predecir riesgo coronario a 10 años o una cualitativa que considera el número de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes, tabaquismo y dislipidemia.

Sin embargo la ecuación de Framingham proviene de una comunidad con una mayor prevalencia de factores de riesgo y una mayor tasa de eventos cardiovasculares de Chile, lo que permite asumir que las estimaciones de riesgo darán incidencias superiores que Chile.

En ausencia de estudios de cohortes que permitan generar ecuaciones de riesgo propias para Chile se consideró la posibilidad de adaptar la función de Framingham a nuestro país. Esto se basa en publicaciones de D'Agostino et al<sup>(9)</sup> que propusieron que de no existir estudios poblacionales de cohorte para generar estimaciones de riesgo coronario local, se podía adaptar la función de Framingham, considerando la prevalencia local de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la incidencia de acontecimientos coronarios. Este método fue aplicado, y luego validado, en España<sup>(10)</sup> y en China<sup>(11)</sup>, ambos países con baja incidencia de eventos coronarios.

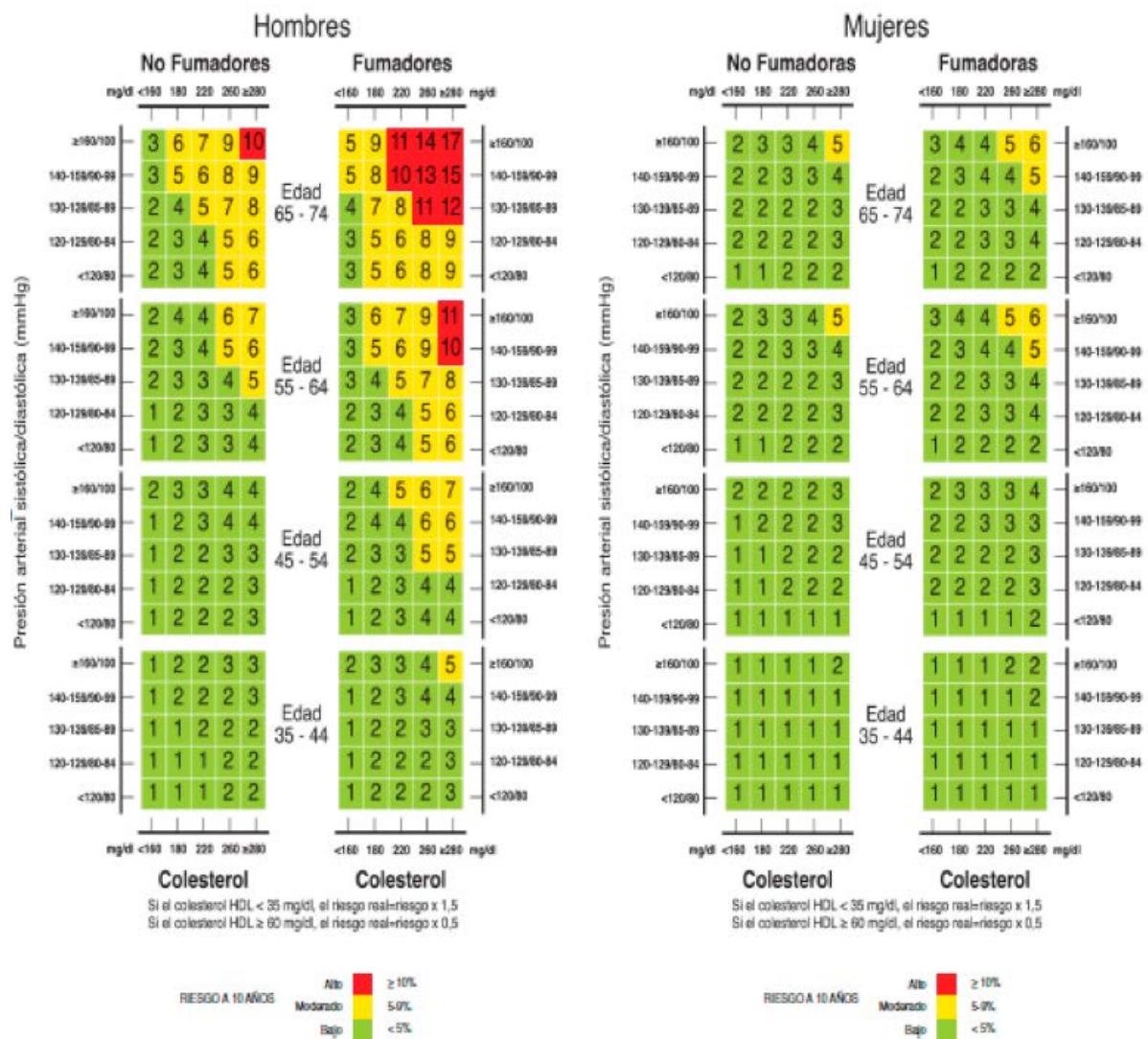
En un trabajo realizado por la Universidad de Talca se adaptó la función de Framingham para la población chilena de 35 a 74 años, generando tablas nacionales de estimación de riesgo coronario global a 10 años (figura 1)<sup>(12)</sup>.

Los eventos coronarios que considera la función de Framingham son infarto del miocardio mortal y no mortal y angina<sup>(1)</sup>. Entre estos eventos el infarto del miocardio mortal y no mortal, son susceptibles de ser medidos a escala poblacional.

Los factores de riesgo incluidos en la función de Wilson son: edad, sexo, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), presión arterial, diabetes y tabaquismo.

Figura N°1

Tablas de Framingham para la estimación del riesgo coronario a 10 años adaptadas para la población chilena.



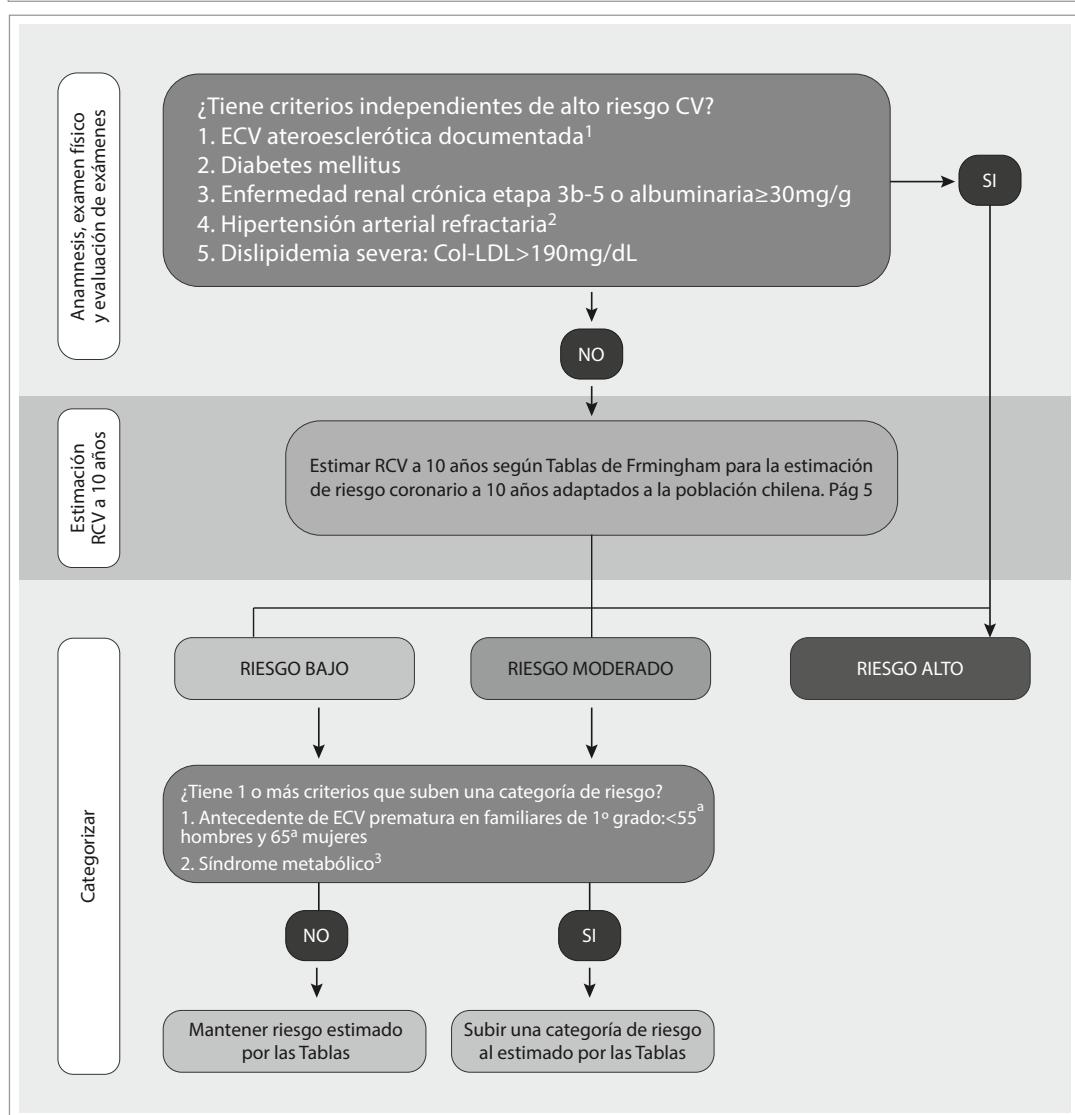
El año 2014, el Ministerio de Salud de Chile, en un documento sobre “Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares”<sup>(13)</sup> actualizó sus normas. Esta actualización contempla la utilización de las tablas generadas a partir del estudio de la Universidad de Talca, la reducción de cuatro categorías de riesgo (muy alto, alto, moderado y bajo) a tres, (alto, moderado y bajo).

Además, se incluyen como criterios independientes de riesgo alto la presencia de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial refractaria y la enfermedad renal crónica con albuminuria mayor a 30mg/g (albuminuria moderada o severa) y/o velocidad de filtración glomerular estimada menor a 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> (etapa 3b-5).

Se incorpora la nueva nomenclatura de albuminuria moderada (razón albúmina creatinina en orina de 30-300mg/g) y albuminuria severa (>300mg/g), moderada que reemplazan los términos micro y macroalbuminuria. Adicionalmente, se modificaron los criterios que aumentan el riesgo cardiovascular incorporando los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y/o el síndrome metabólico como condiciones que aumentan el riesgo en una categoría (Figura 2).

Figura N°2

Algoritmo de estimación del riesgo cardiovascular



#### Bibliografía

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
3. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172-6.
4. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinoigradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-82.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
7. Alegria Ezquerro A, Alegria A, Alegria E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12(C):8-11
8. Ministerio de Salud. Programa de Salud Cardiovascular: Reorientación de los programas de hipertensión y diabetes. Ministerio de Salud, 2002.
9. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM et al, Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
10. Marrugat J, Solanas P, D'agostino RB, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-61.
11. Liu J, Hong Y, D'agostino RB, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese multi-provincial cohort study. *JAMA* 2004; 291: 2591-9.
12. Icaza G, Nuñez L, Marrugat J et al Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena", *Revista médica de Chile* 137, no. 10 (2009): 1273-82
13. Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)

# MICROALBUMINURIA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Rodrigo Tagle Vargas<sup>(1)</sup> y Mónica Acevedo Blanco<sup>(2)</sup>

Departamento de Nefrología<sup>(1)</sup>, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares<sup>(2)</sup>  
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica<sup>(1,2)</sup>

## INTRODUCCIÓN

Normalmente, es posible detectar sólo cantidades mínimas de albúmina en la orina. El “dipstick” rutinario del examen de orina completa puede detectar concentraciones de albúmina en la orina en niveles superiores a 30 mg/dL, que corresponde a una excreción urinaria de albumina (EUA) mayor de 300 mg/24 horas. Todo lo que se sitúe por sobre este nivel de excreción urinaria se denomina proteinuria. En cambio, microalbuminuria (MAU) es definida como el rango intermedio entre lo normal (menos de 30 mg/24 hrs) y el rango de proteinuria, así MAU corresponde a una EUA de entre 30 a 300 mg/24 hrs<sup>(1,2)</sup>.

Inicialmente, la EUA se medía en orina de 24 horas (mg/24 hrs) o en una muestra matinal expresada como mg/ml. Sin embargo, estas mediciones presentan múltiples inconvenientes desde la recolección de toda la orina de un día hasta el efecto de la dilución o concentración urinaria. Así en la actualidad, se propone que la determinación se realice a partir de una muestra de orina matinal, de preferencia la primera orina del día, efectuando en ella la medición de albúmina y creatinina, y que los resultados se expresen como el cuociente albúmina urinaria/creatinina urinaria, expresados en mg/g<sup>(3,4)</sup>. Este cuociente o razón se correlaciona muy bien con la EUA de 24 horas en los pacientes ambulatorios (Tabla 1)<sup>(5)</sup>.

Tabla N°1

Definición de Microalbuminuria

	Tipos de recolección urinaria y unidades de medición	
	Primera orina matinal	24 horas
	mg/g creatinina	mg/24 hrs
Normal	≤29	<30
Microalbuminuria	20-299	30 - 299
Proteinuria	≥300	≥300

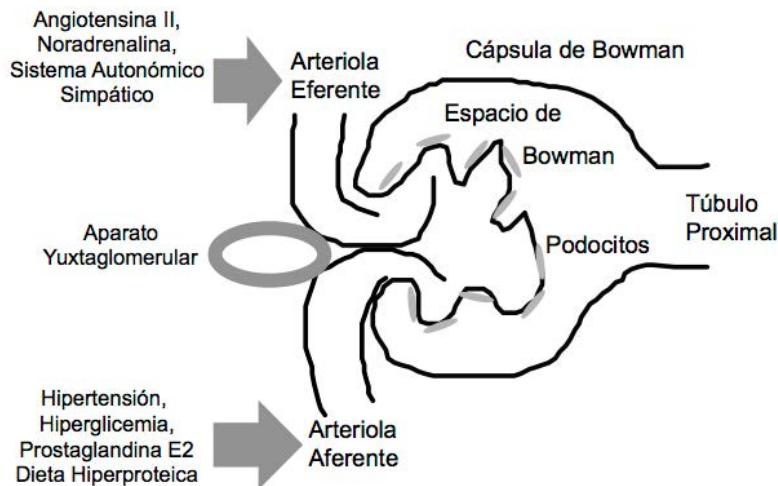
### ¿Cómo se produce la MAU?

La barrera de filtración glomerular, compuesta por células endoteliales, membrana basal y células podocitarias, impide que cantidades mayores a 2000 mg de albúmina pasen diariamente al espacio de Bowman. La mayor parte de ella (99%) es reabsorbida y degradada en los lisosomas de los túbulos proximales, excretándose menos de 30 mg al día, así que “casi” no existe albuminuria en sujetos normales<sup>(6)</sup>.

En condiciones normales la presión glomerular es de aproximadamente 50 mm Hg regulada por el tono de las arteriolas aferente y eferente. Pero, en estados de pérdida de regulación de la presión glomerular con desarrollo de hipertensión glomerular, se produciría mayor filtración de albúmina y mayor EUA (Figura 1).

Figura N°1

Factores que participan en la regulación de la presión glomerular



En hipertensos esenciales, en la medida que se desarrolla arterioloesclerosis en las arteriolas pre-glomerulares, se interfiere con la regulación de la presión glomerular y como consecuencia de ello puede inducirse mayor EUA<sup>(7)</sup>. Así entonces, cualquier enfermedad en que se altere el equilibrio de los tonos de las arteriolas aferente y eferente, predispondrá a la aparición de albuminuria<sup>(8,9)</sup>.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que sustancias derivadas del endotelio son capaces de dañar la célula podocitaria, célula filtro clave en la barrera de filtración glomerular, que normalmente impide el paso de albúmina<sup>(10,11)</sup>. Ese daño originaría un ensanchamiento de los poros de la célula podocitaria con la subsiguiente pérdida de albúmina. En este contexto, se ha demostrado que hipertensos que tienen una disfunción endotelial presentan MAU<sup>(12)</sup>.

### **¿Qué traduce la presencia de MAU en HTA?**

La explicación de la asociación entre MAU y eventos CV, pareciera deberse a que la MAU se asocia estrechamente a los factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales, ya que comparte mucho de los mismos mecanismos patogénicos, tales como: disfunción endotelial, resistencia a la insulina, inflamación sistémica de bajo grado, disfunción renal e HTA<sup>(13)</sup>. A pesar de la estrecha relación entre MAU y los factores de riesgo CV, la asociación entre MAU y ECV se mantiene en los análisis multivariados ajustados por los factores de riesgo en los diversos estudios epidemiológicos.

En hipertensos, la MAU se asocia a daño de órganos blanco, en particular a hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y aterosclerosis carotidea (AC); y a mayor carga de PA<sup>(14)</sup>. Así por ejemplo, en un estudio de hipertensos en Italia se observó que un 25% de aquéllos con HVI al ecocardiograma tenían MAU, pero si a la HVI se le sumaba AC, el porcentaje de MAU positiva se elevaba a un 46%<sup>(15)</sup>.

Debido a su relación con el daño de órgano blanco, se le recomienda utilizar como marcador de éste, en la estratificación de un hipertenso<sup>(16)</sup>.

Por otro lado, la presencia de MAU en la HTA implica habitualmente ciertas características relacionadas a mayor riesgo CV como ser “non-dipper” (hipertenso al cual no le disminuye la PA durante el sueño nocturno) y “sal sensible”, confiriéndole entonces una condición de mayor riesgo<sup>(17)</sup>.

En consecuencia, la MAU pudiese legítimamente considerarse como un marcador integral del riesgo CV en HTA<sup>(5, 18-20)</sup>.

### **MAU como marcador de riesgo CV en HTA**

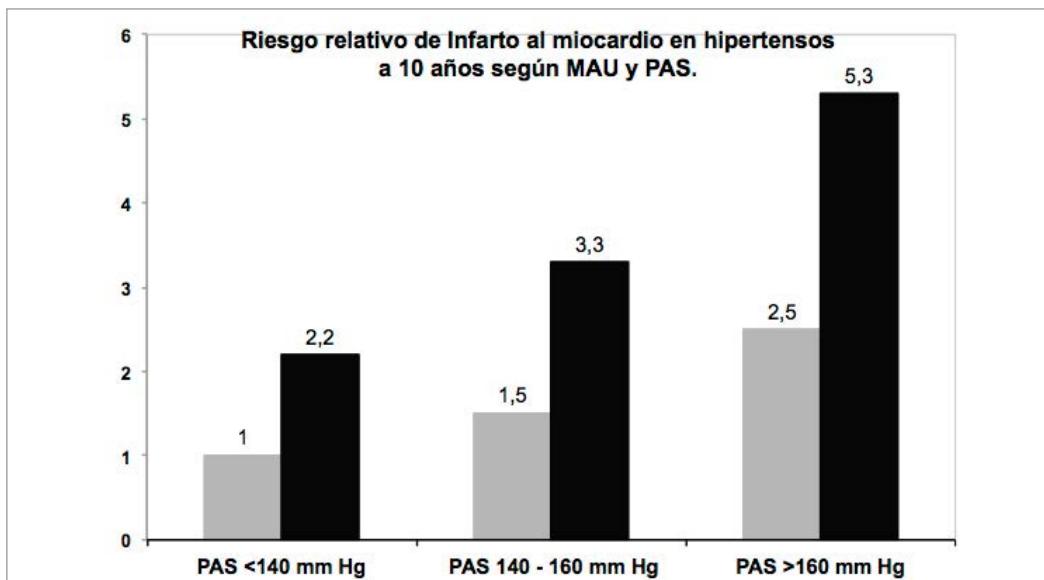
Estudios poblacionales europeos fueron los primeros en alzar a la MAU como predictor de eventos cardiovasculares (CV) en hipertensos.

En el estudio HOORN, al analizar a 247 sujetos hipertensos seguidos durante cinco años, la MA fue un factor predictor de eventos CV, independiente de otros factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. En particular, el riesgo de muerte CV fue 2,8 veces mayor que en la población general<sup>(21)</sup>.

Por otra parte, en Dinamarca, los resultados de un estudio de 204 hipertensos seguidos por diez años mostró que aquellos con MAU positiva tuvieron un riesgo para eventos coronarios 3,5 veces mayor que en la población general. Este estudio demostró, por primera vez, que el hecho de ser hipertenso y tener MAU positiva, definida como EUA > 5,7 mg/g, confiere un riesgo mayor de presentar un evento coronario, comparado con aquellos que sólo son hipertensos, con cualquier valor de presión arterial (PA) sistólica (Figura 2)<sup>(22)</sup>.

Figura N°2

Riesgo relativo de IAM a 10 años en hipertensos



Estudios clínicos randomizados como en el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) que enroló pacientes de alto riesgo CV, muchos de ellos hipertensos al analizar las diferencias de riesgo entre sujetos con MAU positiva y aquellos con MAU negativa, se observó para los objetivos primarios, “outcomes primarios”, que correspondieron a infarto al miocardio (IAM), accidente vascular encefálico (AVE) y muerte cardiovascular, quienes tenían MAU positiva presentaron un riesgo relativo de alrededor del doble comparado con quienes tenían MAU negativa. Más aún, para un objetivo secundario como la insuficiencia cardíaca congestiva, el riesgo relativo se incrementa casi cuatro veces<sup>(9)</sup>.

En el estudio clínico randomizado LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction*), efectuado en hipertensos mayores de 55 años con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) al ECG, esta relación de MAU y mayor riesgo CV fue nuevamente confirmada<sup>(23)</sup>. En comparación con normoalbúminúricos, la presencia de MAU se asoció con un riesgo de mortalidad CV 1,7 veces más elevada y con una tasa de eventos CV de 1,8 ( $P<0,001$ ). Más aún, tanto en hipertensos diabéticos como en hipertensos no-diabéticos, se constató que a mayor EUA, mayor fue la tasa de eventos CV<sup>(18)</sup>. Además, la presencia de MAU en este estudio aumentó significativamente el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Estos hallazgos fueron independientes del grado de HVI, edad, género, presencia de DM o tabaquismo<sup>(24)</sup>.

Finalmente, al analizar los eventos considerados como objetivos primarios del estudio LIFE como IAM, AVE y muerte CV, el riesgo comienza a niveles aún menores de EUA, que los considerados como umbrales a la fecha, por consiguiente, tanto en los diabéticos como en la población hipertensa no-diabética, las cifras de EUA patológica podrían ser reconsideradas en el futuro.

## Reducción de la MAU: Reduce los eventos CV?

Una pregunta aún no contestada es si una reducción de la MAU, además de lograr la meta de PA, se traduce esto en una reducción de los eventos CV.

El estudio MARPLE (Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension) incluyó pacientes hipertensos sin diabetes mellitus que recibieron ramipril y otros medicamentos para bajar la PA hasta lograr la meta de PA. En estos pacientes, una reducción en la EUA hacia lo normal se asoció con una tendencia no significativa en la reducción del punto final cerebrovascular ( $P = 0,055$ )<sup>(25)</sup>.

En el estudio LIFE, se observó que un aumento o disminución de la EUA durante el seguimiento de los enfermos también predijo los eventos CV. Así, la disminución de la EUA al primer año de tratamiento, se relacionó a una reducción de los eventos CV (Tabla 2)<sup>(26)</sup>.

Tabla N°2		Eventos del objetivo primario según EUA basal y al primer año en el estudio LIFE.		
EUA Basal (mg/g)	EUA al 1er Año (mg/g)	Muerte (%)	AVE (%)	IAM (%)
<11	<6	1,8	2,5	2,1
<11	>6	2,7	4,3	3,3
>11	<6	3,4	4,5	3,7
>11	>6	6,1	6,5	4,7

El estudio PREVEND IT (*Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial*) enroló pacientes con MAU, que fueron asignados al azar a: placebo o un IECA como fosinopril, o placebo y pravastatina. El estudio observó que los sujetos tratados con fosinopril tuvieron una reducción del 26% en la EUA, una cantidad menor que en el estudio LIFE, pero esto no se correlacionó con una reducción en la mortalidad CV u hospitalizaciones<sup>(27)</sup>.

## Factores a considerar al medir MAU

Los niveles de EUA tienden a variar considerablemente entre muestras de un mismo paciente, con coeficientes de variación de día a día superiores al 50%. Los factores que pueden incrementar la EUA incluyen variadas condiciones como: infección del tracto urinario, ejercicio, fiebre, procesos inflamatorios como gingivitis, deficiente control de la glicemia y flujo cervical<sup>(4)</sup>.

Al obtener una primera muestra matutina en pacientes ambulatorios sin intercurrencias infecciosas o inflamatorias, podemos minimizar al menos algunos de estos inconvenientes. Al tenor de todas estas consideraciones, se ha sugerido efectuar al menos dos mediciones de EUA separadas por 3 a 6 meses para realizar un diagnóstico de MAU.

La albúmina en la orina es muy estable a temperaturas normales, de modo que las muestras de orina no necesitan ser congeladas al ser enviadas a otros laboratorios; ni el proceso de almacenamiento ni el tiempo incrementan las variaciones de las técnicas actuales. Por lo tanto, la MAU puede ser fácilmente medida en la mayoría de los pacientes hipertensos.

## Conclusiones

MAU es un marcador de riesgo CV en pacientes con HTA asociada a: diabetes mellitus, síndrome metabólico y/o hipertrofia ventricular izquierda<sup>(4)</sup>.

La presencia de MAU en un hipertenso sugiere fuertemente que se trata de un paciente non-dipper y sal sensible<sup>(5)</sup>.

## Bibliografía

- Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez Castelao A, Bover Sanjuan J. Consensus Document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2011;31(3):331-45.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.
- Stephen R, Jolly SE, Nally JV, Jr, Navaneethan SD. Albuminuria: when urine predicts kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*. 2014;81(1):41-50.
- Tagle R, Gonzalez F, Acevedo M. [Microalbuminuria and urinary albumin excretion in clinical practice]. *Rev Med Chil*. 2012;140(6):797-805.
- Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(5):364-8.
- Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R, et al. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int*. 2006;70(3):578-84.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(6):973-95.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
- Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia*. 2008;51(5):714-25.
- Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiological Reviews*. 2008;88(2):451-87.
- Pedrinelli R, Penno G, Dell'Omoo G, Bandinelli S, Giorgi D, Di Bello V, et al. Microalbuminuria and transcapillary albumin leakage in essential hypertension. *Hypertension*. 1999;34(3):491-5.
- Cerasola G, Cottone S, Mule G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *J Hypertens*. 2010;28(12):2357-69.
- Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens*. 1996;14(2):223-8.
- Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolini C, Ruello N, Bezante GP, et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 1997;63:S163-5.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
- Hogan D, Lurbe E, Salabat MR, Redon J, Batlle D. Circadian changes in blood pressure and their relationships to the development of microalbuminuria in type 1 diabetic patients. *Curr Diab Rep*. 2002;2(6):539-44.
- Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens*. 2004;22(9):1805-11.
- Pedrinelli R, Dell'Omoo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):79-89.
- Tagle R, Acevedo M, Vida DG. Microalbuminuria: is it a valid predictor of cardiovascular risk? *Cleve Clin J Med*. 2003;70(3):255-61.
- Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):617-24.
- Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):1992-7.
- Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens*. 2002;20(3):405-12.
- Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerdts E, Smith G, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2004;18(6):453-9.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Zuchner C, Venneklaas U, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)\*. *J Hypertens*. 2006;24(3):541-8.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45(2):198-202.
- Asselbergs FW, Diercks GH, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WMT, Voors AA, et al. Effects of Fosinopril and Pravastatin on Cardiovascular Events in Subjects With Microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110(18):2809-16.

## DIETA DASH, INTERACCIÓN DE NUTRIENTES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

**Giovanna Valentino Peirano<sup>(1,2)</sup> y Mónica Acevedo Blanco<sup>(1)</sup>**

(1) División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina

(2) Carrera de Nutrición, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

### INTRODUCCIÓN

Según la última Encuesta Nacional de Salud (2009) el 27% de la población chilena tiene hipertensión (HTA), cifra que aumenta a un 75% en los adultos mayores. Según estos datos, la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) aumenta 34 y 8 mmHg, respectivamente, desde la adultez joven (15-24 años) a la adultez mayor (>65 años)<sup>(1)</sup>. Por este motivo, la prevención asociada a cambios en el estilo de vida debiese ser el pilar fundamental para reducir la prevalencia de HTA en las futuras generaciones.

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) se traduce al español como “Estrategias Dietarias para Detener la Hipertensión” y consiste en una serie de recomendaciones dietarias indicadas por la Asociación Americana del Corazón, las cuales tienen como objetivo aumentar el aporte dietario de potasio, magnesio, calcio y fibra (por sobre el percentil 75 del consumo promedio estadounidense). Estos nutrientes han demostrado una asociación inversa con la PA en estudios observacionales e intervencionales<sup>(2,5)</sup>. Finalmente, a nivel de la dieta, esto se traduce en un elevado consumo de frutas y verduras, alta ingesta de legumbres, frutos secos y lácteos descremados, un consumo moderado de carnes con bajo aporte de grasas y un bajo consumo de alcohol, de carnes procesadas, de azúcares y harinas refinadas.

Appel y cols en 1997 describieron por primera vez los efectos de estos micronutrientes en la PA cuando evaluaron, en un estudio randomizado, 3 dietas isocalóricas en personas normotensas e hipertensas con un aporte constante de 3000 mg de sodio durante 2 meses:

a) una dieta control; b) una dieta rica en frutas y verduras y c) una dieta combinada (DASH), en la cual, además del alto aporte de frutas y verduras, se adicionaba un alto aporte de lácteos descremados. La dieta rica en frutas y verduras se realizó con el fin de aportar 4500 mg de potasio y 500 mg de magnesio, mientras que la dieta que sumaba lácteos descremados aportaba además 1200 mg de calcio (Tabla 1). Se observó que ambas dietas reducían la PA, siendo mayor este efecto en los hipertensos y en aquellos que recibieron la dieta combinada (DASH). Por ello, se concluye que el aporte de al menos 4000 mg de potasio, 500 mg de

magnesio y 1200 mg de calcio reduce la PAS en 5 mmHg comparado a la dieta control. Es importante también tener en cuenta que en este estudio la dieta combinada (DASH) tenía un menor aporte de grasas totales y saturadas<sup>(2)</sup>.

Tabla N°1

Características y efectos de las 3 dietas: control, rica en frutas y verduras y DASH

	Dieta Control	Dieta con Frutas y Verduras	Dieta DASH (combinada)
<b>Aporte de nutrientes</b>			
Potasio (mg)	1752	4101	4415
Magnesio (mg)	176	423	480
Calcio (mg)	443	534	1265
Sodio (mg)	3028	2816	2859
Grasas totales (%)	36%	36%	26%
<b>Grupo de alimentos</b>			
	1.6	5.2	5.2
	2	3.3	4.4
	0.5	0.3	2.7
<b>Efectos en la Presión Arterial luego de 8 semanas</b>			
	-2	-4	-7
	0	-2	-4

### **Sodio, potasio y relación sodio/potasio ¿Cuál explica mejor los cambios en la presión arterial observados en la Dieta DASH?**

El efecto de la ingesta de sodio en la PA ha sido reconocido históricamente debido al rol que cumple en el balance hidroelectrolítico y volumen del líquido extracelular (LEC). Las terapias dietarias en la HTA siempre han apuntado hacia la restricción de sodio como pilar fundamental. Esto es relevante en nuestro medio, ya que en Chile se consumen en promedio 3900 mg de sodio diario, lo cual más que duplica la última recomendación de la Asociación Americana del Corazón (<1500 mg/día). Sin embargo, es importante tener en cuenta que el efecto de la restricción de sodio en la PA de normotensos es significativamente menor que su efecto en hipertensos y pre-hipertensos, lo cual ha sido confirmado en diversos meta-análisis<sup>(6,7)</sup>. En estos sujetos se ha observado una reducción promedio de la PAS entre 4 y 7 mm Hg por cada 100 mmol de reducción diaria de sodio (2300 mg/d), mientras que en normotensos la respuesta es ≤1 mm Hg.

Las diferencias que se observan en la respuesta de la PA a la restricción de sodio en estos sujetos, se relacionan a la sensibilidad al sodio. Se ha visto que los sujetos hipertensos tienen mayor sensibilidad al sodio comparado a los normotensos. Es importante destacar, sin embargo, que la sensibilidad al sodio aumenta con la edad y recién se presenta un alza significativa en la sexta década de vida en sujetos sanos<sup>(8)</sup>. Según estos datos, no se justificaría una restricción de sodio en sujetos normotensos y jóvenes.

Sin embargo, es importante tener en cuenta, que pocos estudios que han evaluado la sensibilidad al sodio han tomado en cuenta la ingesta de potasio y otros factores que también podrían influir en la PA. Se ha demostrado que el potasio presenta una estrecha relación con la cinética del sodio<sup>(9-11)</sup>.

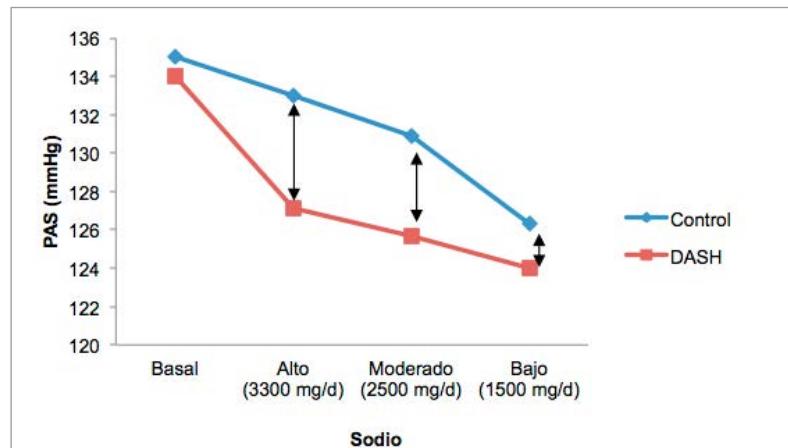
Un estudio en animales, demostró que un bajo aporte de potasio aumentaba la actividad de los cotransportadores de sodio y cloruro en las nefronas, aumentando así la reabsorción de sodio y el posterior aumento de la PA<sup>(9)</sup>. Por otra parte, existe evidencia de estudios randomizados en que el potasio y la relación sodio/potasio inciden en la función endotelial, ya que la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial disminuye luego de una ingesta alta en sodio (relación sodio/potasio >1). Ésta, por el contrario, aumenta cuando el aporte de potasio es mayor (relación sodio/potasio <1)<sup>(10,11)</sup>. Así, estos datos demuestran que existe una mayor sensibilidad al sodio cuando la dieta es baja en potasio, y por ello, la relación sodio/potasio de la dieta sería un mejor predictor de la PA que el sodio por sí solo.

Sack & cols en el año 2001 evaluaron los cambios en la PA de sujetos con dieta control (aporte de potasio=1600 mg/d) y dieta DASH (aporte potasio=3000 mg/d) con 3 aportes distintos de sodio:

En los sujetos con dieta DASH y una ingesta de 3300 mg/d de sodio se observó que la PAS fue 6 mm Hg menor que aquellos con dieta control y misma ingesta de sodio. Al reducir el aporte de sodio a 1500 mg/día, se observó que la PAS sólo disminuyó 3 mm Hg en la dieta DASH, mientras que en la dieta control disminuyó 7 mm Hg<sup>(5)</sup>. Esto significa que la dieta DASH tiene un efecto en la PAS similar a la restricción de 1800 mg de sodio diario, es decir reduciría la sensibilidad a la ingesta de sodio (Figura 1).

Figura N°1

Cambios en la presión arterial sistólica con dieta DASH y dieta control según restricción de sodio

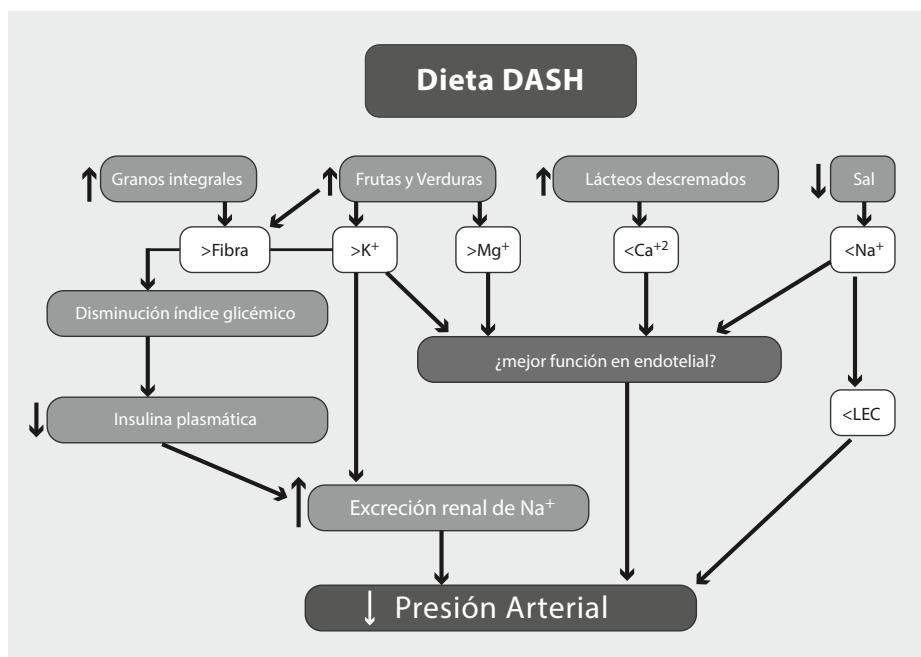


\*Adaptado de Sacks & cols. (2001)<sup>(5)</sup>

Aunque la dieta DASH ha demostrado atenuar la respuesta de la PAS ante la ingesta de sodio, la reducción en la PAS es mucho más significativa cuando se combina con una reducción de sodio que en forma aislada, especialmente en sujetos hipertensos<sup>(5)</sup>. Esto optimizaría la relación sodio/potasio y por ello, en sujetos hipertensos y pre-hipertensos la combinación de ambas estrategias dieto-terapéuticas sería la más efectiva en el control de la PA (Figura 2).

Figura N°2

Dieta DASH, micronutrientes y su efecto en la presión arterial



### **¿Cuál es el rol del calcio y magnesio en la presión arterial?**

Existe poca evidencia del rol específico del calcio y magnesio en la PA y, por lo mismo, el mecanismo por el cual disminuyen la PA sigue siendo desconocido. Ascherio y cols reportaron que el riesgo relativo de presentar HTA en sujetos con una ingesta de calcio inferior a 500 mg/d fue un 17% mayor comparado con los que ingerían  $\geq 1100$  mg/d. Además, el riesgo relativo, en aquellos sujetos que ingerían  $<250$  mg/d de magnesio fue un 49% mayor versus a los que ingerían  $\geq 400$  mg/d<sup>(4)</sup>. Estos resultados concuerdan con los reportados por Appel & cols, donde la ingesta de frutas y verduras (4000 mg/d de potasio y 500 mg/d de magnesio) disminuyeron la PA, efecto que fue mayor al agregar lácteos descremados a la misma dieta (1200 mg de calcio)<sup>(2)</sup>.

Una limitación importante de los estudios relacionados a nutrición se debe a que es prácticamente imposible descartar otros confundentes, como sería la interacción de otros nutrientes aportados por el mismo alimento del nutriente estudiado. Por ejemplo, un alto consumo de frutas y verduras, además de aportar potasio y magnesio, aporta fitoquímicos y antioxidantes, los cuales también tienen efectos beneficiosos en la función endotelial. Por otra parte, los citratos en frutas y verduras reducen la excreción de calcio urinario, lo cual favorecería un balance positivo de calcio y se potenciaría este efecto con el consumo de lácteos descremados.

Hay que tener en cuenta que el calcio juega un rol fundamental en la contracción muscular (incluida la musculatura lisa vascular) y que los iones de sodio y potasio, juegan un rol importante en el potencial de membrana. Por ello, descartar la interacción entre nutrientes se vuelve difícil para determinar los efectos en la PA. Esto queda en evidencia en el estudio de Ascherio y cols cuando el riesgo relativo de HTA para magnesio y potasio disminuye al ajustar los modelos por los otros nutrientes<sup>(4)</sup>. Esto sugeriría que la mejor estrategia sería indicar la dieta como un "conjunto" para disminuir la PA, antes que indicar suplementos nutricionales en forma aislada, teniendo en cuenta que la dieta DASH ha demostrado en forma consistente un efecto beneficioso en la PA<sup>(2,5)</sup>.

Finalmente, cabe destacar que la ingesta de micronutrientes sugerida en la dieta DASH (calcio, magnesio y potasio) no propone dosis excesiva de los mismos, sino más bien las cantidades necesarias para cubrir las recomendaciones nutricionales en la población. Por ello, lo que hay que destacar es que es el déficit de estos nutrientes, lo que aumentaría la PA.

### **Rol del índice glicémico de la dieta DASH**

Una de las recomendaciones de la dieta DASH es la reducción en el consumo de azúcares, harinas refinadas y un aumento en el consumo de productos integrales y fibra dietaria. En el estudio de Ascherio y cols. también se reportó sobre aquellos sujetos que consumían  $<12$  g/d de fibra: estos sujetos presentaron un riesgo 57% más alto de presentar HTA que aquellos que consumían  $\geq 24$  g/d<sup>(4)</sup>. El mecanismo que relacionaría la cantidad de fibra dietaria con la PA sería el índice glicémico y la secreción de insulina. El índice glicémico de los alimentos corresponde a la capacidad que posee un alimento de incrementar los niveles de glicemia en la sangre.

Es conocido que el aumento de insulina sérica disminuye la excreción urinaria de sodio, al favorecer la reabsorción de sodio en el segmento distal de las nefronas<sup>(12)</sup>. Esto se traduciría en un aumento en la retención de sodio y posterior aumento de la PA, lo cual explicaría parte de la fisiopatología del síndrome metabólico y la mayor prevalencia de HTA en la población diabética. Por ello, un consumo elevado de alimentos de alto índice glicémico, como productos azucarados, papas y productos refinados (pan blanco), aumentarían la PA vía retención renal de sodio.

La dieta DASH limita el consumo de estos productos y favorece el consumo de frutas, verduras, granos integrales y legumbres, es decir, tiene un bajo índice glicémico, lo cual favorece una reducción en la PA junto al aumento de la ingesta de potasio, magnesio y calcio.

### **Contraindicaciones de la Dieta DASH**

La dieta DASH es una dieta altamente recomendada en la población general e hipertensa, sin embargo, existen pacientes en los cuales hay que tener precaución. Un ejemplo de ellos, son los pacientes con insuficiencia renal crónica o aquellos con alteraciones en los niveles de potasio sérico, o que reciban medicamentos retenedores de potasio como espironolactona (ej: pacientes con insuficiencia cardiaca). En estos pacientes no es recomendable una dieta alta en potasio, y por lo tanto, hay que vigilar exhaustivamente los niveles de potasio en la sangre, o bien no indicar este tipo de dieta.

### **Conclusión**

La dieta DASH es una medida terapéutica segura y eficaz para reducir la PA, en especial si se acompaña de restricción de sodio. Así, se debe destacar que debiera ser un pilar fundamental en el tratamiento y prevención de la HTA, en conjunto con otros cambios en el estilo de vida que también hayan demostrado una reducción en la PA, tales como, ejercicio aeróbico y baja de peso de al menos un 10% en individuos con sobrepeso. Si bien algunos de los mecanismos hipotensores de la dieta DASH han sido descubiertos, aún quedan otros por aclarar.

La dieta DASH debiera ser del conocimiento de médicos y nutricionistas a nivel de la atención primaria, ya que no sólo ha reportado beneficios en la PA, sino que es al mismo tiempo, una dieta baja en colesterol y rica en fibra y calcio (Tabla 2).

Tabla N°2

## Minuta ejemplo de dieta DASH

Tiempo de comida	Minuta
Desayuno	1 yogurt diet (170 gr) + 1/2 de avena + 7 almendras + 3/4 taza de frambuesas + endulzante
Colación	1 plátano chico
Almuerzo	Ensalada de tomate con cebolla (1 taza) + 1 cda de aceite de oliva + 30 gr quesillo 1 taza de porotos guisados con verduras 1 gramo de sal 1 naranja
Once	1 taza de leche descremada c/ endulzante 2 rebanadas de pan integral con 30 gr de queso y 1/2 palta
Cena	Ensalada de lechuga + tomate (1 taza) + 1 huevo duro + 1 cda de aceite de oliva 120 gr de salmón con 3/4 taza arroz integral 1 gramo de sal 1 manzana mediana
Alimento	Porciones diarias
Frutas	4.5
Verduras	3.5
Lácteos descremados	3
Nutriente	Aporte total
Energía (Kcal)	1890
Proteínas (%)	20%
Grasas (%)	32%
Fibra (gramos)	43
Potasio (mg)	3970
Magnesio (mg)	552
Calcio (mg)	1088
Sodio (mg) + 2 gr sal/día + 4 gr sal/día	1400 2200

#### Bibliografía

1. MINSAL 2009;Pages. Accessed at Ministerio de Salud at <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> on 29-12-2014 2014.
2. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-24.
3. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114(1):82-96.
4. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation.* 1992;86(5):1475-84.
5. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
6. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996;275(20):1590-7.
7. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jurgens G, McCarron DA. The significance of duration and amount of sodium reduction intervention in normotensive and hypertensive individuals: a meta-analysis. *Adv Nutr.* 2015;6(2):169-77.
8. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension.* 1991;18(1):67-71.
9. Ellison DH, Terker AS. Why Your Mother Was Right: How Potassium Intake Reduces Blood Pressure. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:46-55.
10. Blanch N, Clifton PM, Petersen KS, Keogh JB. Effect of sodium and potassium supplementation on vascular and endothelial function: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(5):939-46.
11. Gijsbers L, Dower JL, Schalkwijk CG, Kusters YH, Bakker SJ, Hollman PC, et al. Effects of sodium and potassium supplementation on endothelial function: a fully controlled dietary intervention study. *Br J Nutr.* 2015;114(9):1419-26.
12. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension.* 1989;14(4):367-74.

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN NICE 2011

Eduardo Lorca Herrera

Profesor Asistente. Departamento de Medicina Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile  
Jefe del Policlínico de Hipertensión y Salud Cardiovascular  
Servicio de Nefrología, Área Médica, Hospital del Salvador  
Asesor Médico, Programa de Salud Cardiovascular y Renal, DECOR, SSMO.

## INTRODUCCIÓN

En esta revisión se analizan las recomendaciones que el “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) ha realizado al “National Health Service” (NHS) sobre “Hipertensión: manejo clínico de hipertensión primaria en adultos” (NICE clinical guideline 127). Esta actualizó y sustituyó la NICE 34 (publicada en junio 2006), y fue desarrollada por el “National Clinical Guideline Centre” (NCGC) en colaboración con la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) en 2006 y 2011. Tiene 65 recomendaciones, 36 de las cuales son nuevas, con 12 de ellas figurando como prioridades clave.

El examen más detallado muestra que la mayoría de los cambios han evolucionado a partir de las directrices anteriores y, se supone, debían ser relativamente sencillas de incorporar en la práctica clínica<sup>(1,2)</sup>.

### Novedades

Las metas objetivo y el tiempo en que debían alcanzarse, se relajaron, en particular en el grupo de personas de 80 o más años de edad, en los que la meta de presión arterial (PA) ahora es de 150/90 mm Hg. La meta anterior de 140/90 mm Hg se mantiene para todos los demás grupos etarios, siendo este, el principal desafío para la Atención Primaria de Salud (APS). Sin embargo, las guías establecen claramente las necesidades individuales y preferencias de los pacientes, que deben ser tomadas en cuenta. Reconocen que debe alcanzarse un equilibrio entre las metas y los logros reales, como la adherencia al tratamiento y el posible stress de los efectos adversos, particularmente algunos, como síntomas de hipotensión postural<sup>(3)</sup>.

El cambio más notable en lo que respecta al tratamiento farmacológico se refiere a las tiazidas, que ya no se recomiendan como primera línea, a menos que acompañen a otros fármacos. Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) se prefieren como primer fármaco para los pacientes mayores de 55 años y aquellos de origen afro-caribeño, y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) recomendados para el resto. De hecho, la bendroflumetiazida, la tiazida más ampliamente

utilizada en el Reino Unido, ya no es recomendada para tratar a los pacientes nuevos, es poco utilizada en estudios de investigación y carece de una base amplia de evidencia. Se recomiendan como alternativas, indapamida y clortalidona, aunque la nueva directriz apoya la noción de que los pacientes cuya PA está bien controlada con bendroflumetiazida, no necesitan cambiarla<sup>(4)</sup>.

Hay pocas sorpresas en las otras recomendaciones para el tratamiento de drogas, incluyendo el tratamiento óptimo con combinación de fármacos: bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BSRA) más BCC (A/C).

Aquí los autores prefirieron dejar de lado muchos temas previamente tratados (en la Guía 2006 por ej., que no se actualizaron como: prevención de la HTA, tamizaje poblacional, terapia no farmacológica, HTA y embarazo, niños y adolescentes, HTA y Diabetes, diagnóstico y tratamiento de la HTA Secundaria, HTA acelerada, emergencias y urgencias hipertensivas.

### **Diagnóstico de Hipertensión**

Un hecho importante de esta actualización, es que la guía en cuanto al diagnóstico de HTA es más radical. La guía reconoce el sobre-tratamiento de las personas con HTA "de delantal blanco" y ahora recomienda ofrecer la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) a todos los pacientes con valores de PA de 140/90 mm Hg o más en la consulta, aunque la HTA grave, definida como aquella con PA  $\geq$  180/110 mm Hg, debe considerarse de tratamiento inmediato<sup>(1)</sup>.

El daño de órganos blanco debe ser investigado y el riesgo cardiovascular (CV) formalmente evaluado como parte de la investigación diagnóstica. Sin embargo, una reciente revisión sistemática encontró que ni las mediciones en consulta ni en el hogar tienen sensibilidad o especificidad suficiente como prueba diagnóstica única en comparación con el MAPA, lo que resultaría en tratamiento más apropiadamente dirigido. Esta recomendación tiene importantes implicancias de inversión, especialmente para la APS, en términos de financiamiento y mantenimiento de nuevos equipos, capacitación del personal y los costos de implementación. Sin embargo, el análisis de costo-efectividad que acompaña a la nuevas directrices NICE apoya el uso del MAPA concluyendo que los costos adicionales son contrarrestados por los ahorros obtenidos.

Se demostró que el MAPA fue rentable para los hombres y mujeres de todas las edades, y el ahorro de costos se observó en todos los grupos etarios (40-75 años). El costo promedio de un solo dispositivo de monitorización ambulatoria se estimó en 1.016 £ (\$1.083.196 pesos chilenos actuales), y £ 380 (\$405,132 pesos chilenos actuales) se necesitaban cada año por dispositivo para mantenimiento, calibración y reemplazo de partes<sup>(5)</sup>.

No está claro si estas cifras, también incluyen el soporte informático, capacitación del personal, y el tiempo de administración por parte de los servicios de salud primaria grandes o pequeños (diferentes capacidades de gestión y recursos financieros). La evidencia que apoya el amplio uso del MAPA, parece ser convincente: los beneficios son que el tratamiento farmacológico se dirige a aquellos pacientes con las mayores probabilidades de beneficiarse, dado que la monitorización ambulatoria es mejor que la medición de PA en consulta en la predicción

de aquellos que tendrán eventos CV en el futuro. También, debería reducir el tratamiento farmacológico innecesario en el porcentaje estimado de pacientes cuya presión arterial en consulta se eleva por efecto del delantal blanco. A pesar de lo anterior, la monitorización ambulatoria puede no ser la única opción. En un reciente meta-análisis, ninguno de los dos estudios de control de la presión arterial en el hogar eran inferiores al MAPA para predecir eventos CV (ambos métodos, eso sí, eran mejores que la presión arterial en consulta<sup>(6,7)</sup>).

La auto-medida de la presión arterial (AMPA) puede ser incluso más sencilla de implementar, y la guía la reconoce como una alternativa adecuada para las personas que no toleran la monitorización ambulatoria, y también para la evaluación de la respuesta al tratamiento en personas con efecto de delantal blanco, o como un complemento de la presión arterial en consulta<sup>(8-11)</sup>.

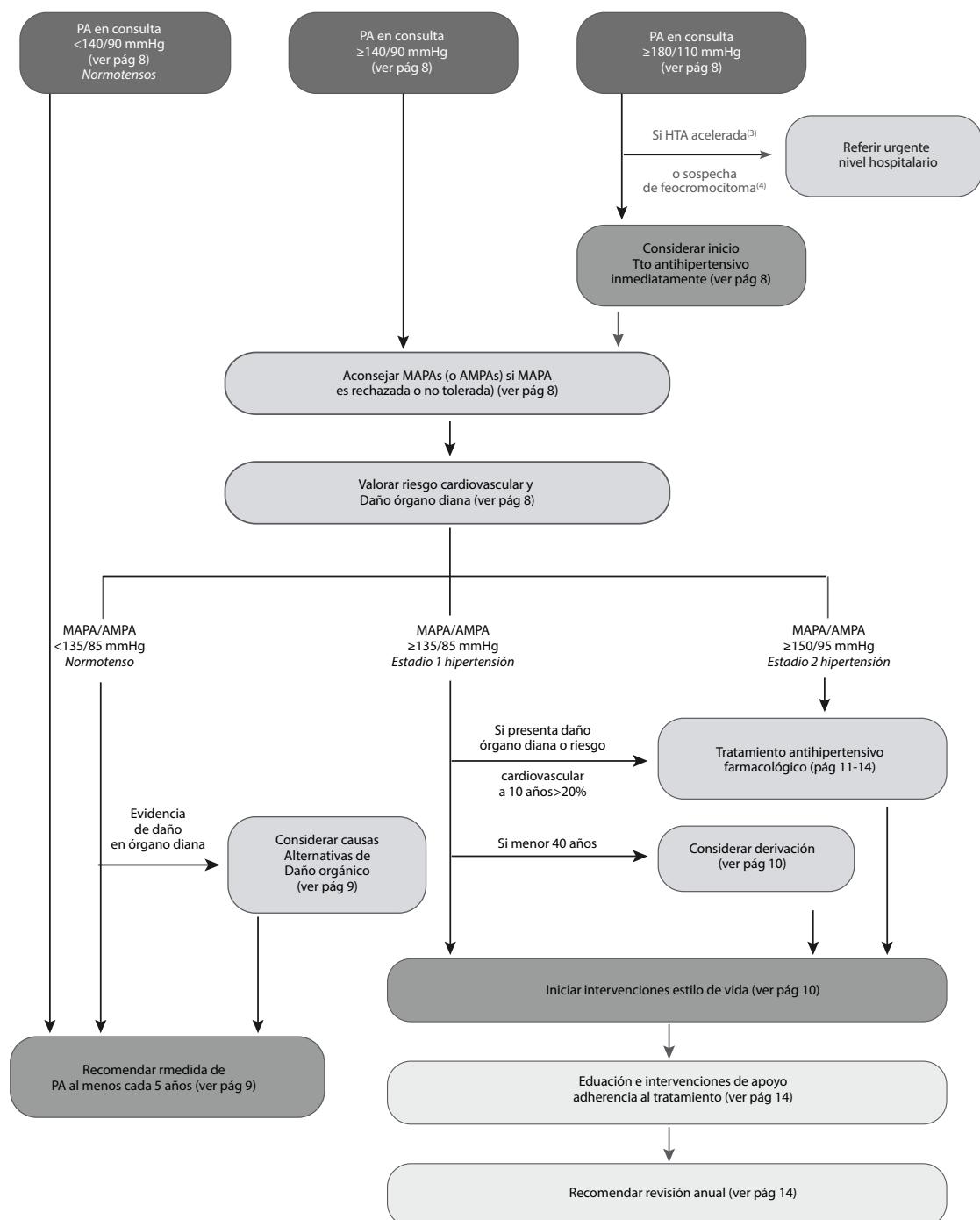
También podría ser considerada como una opción provisional para centros de salud primarios que actualmente carecen de equipo de monitoreo ambulatorio. Varias preguntas importantes acerca de la monitorización ambulatoria son incluidas en esta guía, entre ellas las incertidumbres acerca de las lecturas de resumen y la frecuencia de evaluación que debiera tener el MAPA.

Aunque el papel del monitoreo ambulatorio en el diagnóstico preciso de la HTA ha sido más clarificado, su función óptima todavía debe ser establecida para el seguimiento de la respuesta al tratamiento antihipertensivo. Así, permanecen considerables retos en la aplicación práctica de este método diagnóstico y pronóstico.

Sobre la base de las mediciones clínicas tradicionales, al menos una cuarta parte de todos los adultos en el Reino Unido tienen HTA, más de la mitad de los mayores de 60 años, y el 12% de las consultas de medicina general en 2006 fueron por HTA<sup>(12)</sup>. Aún más, su prevalencia aumentará con el envejecimiento de la población; por lo tanto, la APS debería trabajar en estrecha colaboración con la atención secundaria para desarrollar planes locales de aplicación de MAPA, que respondan robustamente a este cambio en las etapas del diagnóstico de la HTA (Figura 1).

Figura N°1

Algoritmo de Manejo de la HTA en la Guía NICE 2011



<sup>(3)</sup>Signos de papiledema o hemorragia retiniana.

<sup>(4)</sup>Hipotensión postural ó lábil, cefalea, palpitaciones, palidez y diaforesis.

<sup>(5)</sup>Monitización ambulatoria de la presión arterial.

<sup>(6)</sup>Monitización domiciliaria de la presión arterial.

### **Consideraciones para la elección de fármacos antihipertensivos**

Estas directrices confrontan claramente el argumento general de que la elección del fármaco antihipertensivo debe descansar en el precio, la tolerabilidad, y contraindicaciones específicas, haciendo caso omiso de la eficacia en la prevención de eventos CV no fatales y fatales<sup>(13,14)</sup>. Las guías NICE 2011 consideran, sin duda alguna, como más importante la prevención CV<sup>(1,2)</sup>. El costo es ahora mucho menos relevante dado que las principales clases de antihipertensivos están disponibles como medicamentos genéricos, equivalentes, y a precios alcanzables<sup>(1)</sup>. La guía NICE 2011 tiene como objetivo recomendar fármacos anti-hipertensivos mayormente costo-efectivos, teniendo en cuenta la tolerabilidad y la mayoría de las indicaciones específicas aceptadas.

La elección del tratamiento de primera línea, es el área más importante donde se implementaron los cambios 2011 siendo el proceso de desarrollo de la guía dictado por la costo-efectividad<sup>(1)</sup>.

El modelo usado el 2006 fue actualizado teniendo en cuenta los costos reducidos de las drogas, pues todas ya estaban disponibles como genéricos. Es importante destacar que dicho modelo demostró que el tratamiento de la HTA es “ahorrador de costos” versus ningún tratamiento<sup>(1)</sup>. Al igual que en 2006, los BCC emergieron como la opción costo-efectiva más rentable para el 2011, debido a que en ese momento ya tenían disponibilidad como formulaciones genéricas. Este fue el principal motor para recomendar BCC como la terapia inicial preferida en la mayoría de las personas mayores de 55 años, a excepción de personas con evidencia de insuficiencia cardiaca o en mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, para los que el análisis de sensibilidad sugiere debe preferirse un diurético tipo-tiazida como terapia de inicio<sup>(2)</sup>.

Otros factores positivos para el uso de BCC a considerar es que son menos propensos a causar: deterioro de la tolerancia a la glucosa, alteraciones electrolíticas, gota, y también tienen evidencia científica que reducen la variabilidad de la PA -VPA- (que ha sido sugerida recientemente como una predictor independiente de riesgo, especialmente para el accidente cerebrovascular)<sup>(2,16)</sup>.

Otra consideración para dicha recomendación, fue que el único ensayo para evaluar directamente dos combinaciones de medicamentos de tratamiento, con un BSRA como asociación preferida, en consonancia con el paso dos del algoritmo de tratamiento NICE, también demostró que la combinación con un BCC era mejor que con un diurético tiazídico para la prevención de eventos CV<sup>(17)</sup>. La diferenciación de la elección de medicamentos para el tratamiento inicial de acuerdo con la edad se mantuvo, debido a los análisis de sensibilidad que demostraron que incluso pequeñas ventajas en la eficacia de los medicamentos BSRA sobre otras clases de bajo costo, hacían a estos bloqueadores muy rentables en personas más jóvenes<sup>(2)</sup>.

Al igual que la Diabetes, la HTA se basa en un corte arbitrario para el diagnóstico, pero ¿por qué alguien querría desarrollar diabetes si pudiera ser evitado? La razón de riesgo en el estudio ASCOT para el desarrollo de la diabetes fue 0,70 (IC del 95%: 0,63 a 0,78) con la combinación de BCC mas IECA, en comparación con el beta bloqueador más tiazida<sup>(18)</sup>.

Sarwar y col. señalan que “datos desde los resultados demuestran que la diabetes se asocia con aumento del riesgo para enfermedad coronaria de 2,00 (95% intervalo de confianza 1.83 a 2.19) y 2.27 (1.95 a 2,65) para ACV isquémico”<sup>(19)</sup>. El modelo NICE supone una duplicación del riesgo CV con diabetes en el caso base, pero en todos los niveles de riesgo de la diabetes, los BCC siguen siendo la opción costo-efectiva más rentable, incluso si el riesgo relativo de eventos CV con diabetes se asumiera que fuera 1 (es decir, ningún aumento en el riesgo de eventos)<sup>(1)</sup>.

### **Elección del diurético**

Otra cuestión en el ámbito de aplicación de la guía, esta relacionada con la elección del diurético. El Reino Unido es único en el mundo en cuanto al casi uso exclusivo de dosis bajas de bendroflumetiazida, (generalmente 2.5 mg una vez al día) para el tratamiento de la HTA. La revisión no encontró pruebas, no hay datos de evaluación y de eficacia de este tratamiento en la prevención eventos CV<sup>(1,2)</sup>. Por consiguiente, era difícil continuar recomendándolo.

Estudios contemporáneos tenían otros diuréticos tiazídicos mas usados (clortalidona e indapamida). La evidencia de estos fármacos fue sustancial, incluyendo varios grandes estudio clínicos randomizados de prevención primaria como SHEP, ALLHAT y HYVET. Ambos fármacos, también están disponibles como formulaciones genéricas de bajo costeo y la decisión, en base a las mejores pruebas disponibles, era que estos deben ser los diuréticos preferidos<sup>(1,2)</sup>.

### **Beta bloqueadores**

En el meta-análisis actualizado de esta guía, como en anteriores publicados, los Beta bloqueadores fueron los de menor costo, y notablemente menos efectivos que la primera línea recomendada de medicamentos<sup>(2)</sup>. Law y col. también encontraron que eran significativamente peores en la prevención del accidente cerebrovascular que otras drogas (riesgo relativo 1,18; IC :1,03 a 1,36).

### **Cuarta línea de tratamiento**

La evidencia de la cuarta línea de opciones de tratamiento de la HTA actualmente es subóptima. Sin embargo, las personas que se tratan por HTA resistente son un grupo de alto riesgo y hay pruebas, aunque principalmente de seis estudios observacionales, que sugieren que dosis bajas de espironolactona pueden ser muy eficaces para reducir aún más la PA<sup>(10)</sup>.

Esta estrategia, por lo demás, es práctica común por parte de especialistas de clínicas de HTA. En consecuencia, la directriz 2011 indica una "orden" hacia el uso de dosis bajas de espironolactona, y expuso claramente las recomendaciones de investigación a seguir, dado que se necesita evidencia definitiva al respecto. Los estudios PATHWAY, entonces en curso, que ha sido publicado recientemente, demuestra de una manera estadísticamente significativa, que espironolactona es mucho mejor que doxazosina y bisoprolol como fármaco de 4<sup>a</sup> línea en el tratamiento de la HTA resistente<sup>(20)</sup>.

## Conclusiones

Esta guía presenta algunas fortalezas evidentes como son su diseño y simpleza; sin embargo, son criticables algunas recomendaciones o la interpretación de la evidencia disponible en ese momento.

La evidencia se basa en meta-análisis de ensayos clínicos utilizando el sistema GRADE de evaluación; estudios observacionales, de diagnóstico de la HTA arterial, cualitativos y de análisis económico.

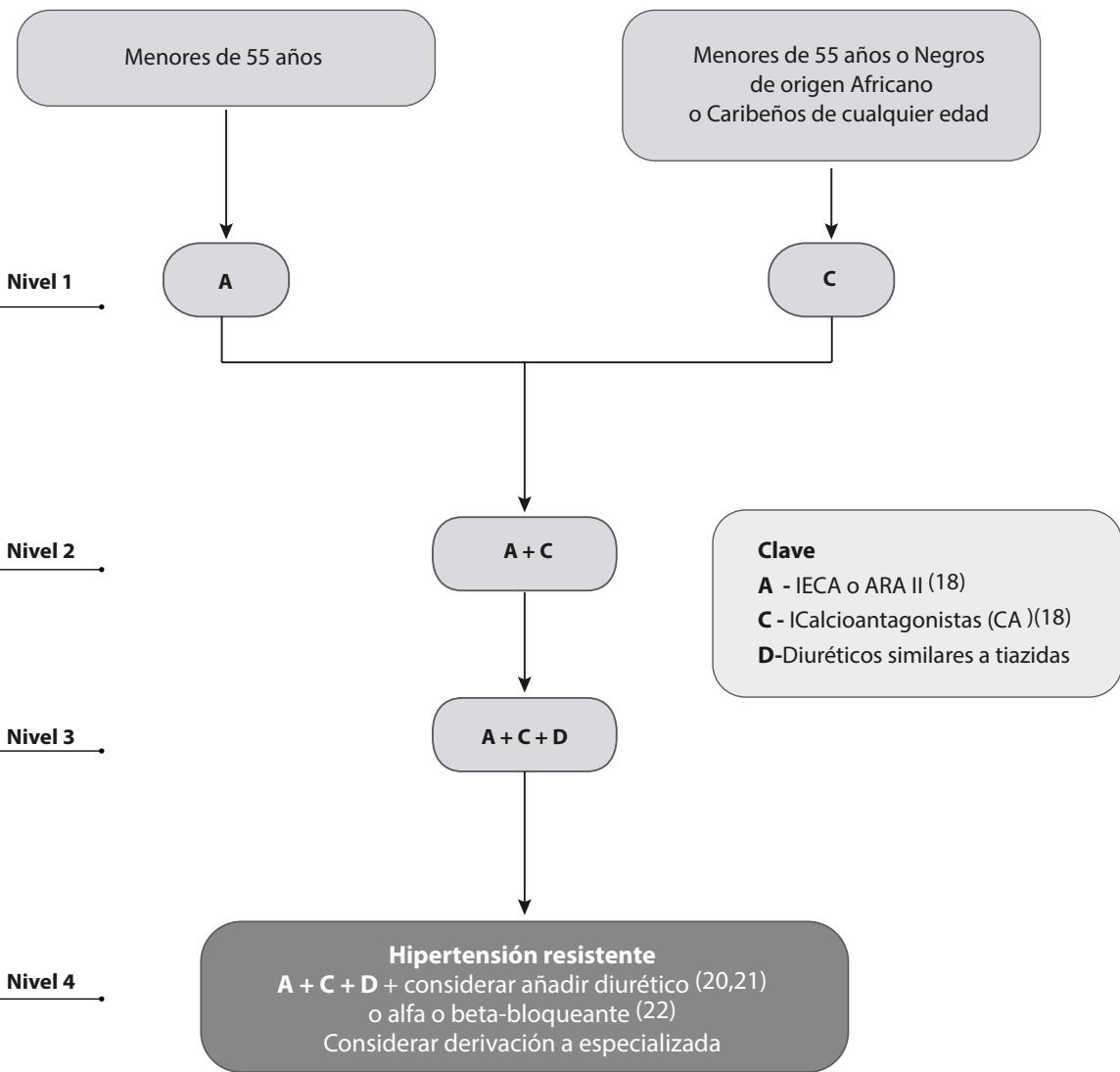
Los dos puntos más importantes de la misma son: el uso generalizado para el diagnóstico de HTA utilizando el MAPA, y la simplificación máxima del tratamiento BSRA y/o BCC (A/C) (Figura 2).

La clave del éxito de la Guía NICE 2011 es que se ha “vendido muy bien” entre los médicos. Hasta la fecha esto ha sido importante, al menos en parte debido al apoyo constante de la British Hypertension Society, que ha hecho una serie de videos que cubren aspectos claves de la guía que ayudan a facilitar la difusión y la aplicación, no sólo en el Reino Unido, sino también en Europa y el resto del mundo.

Finalmente una característica de dicha guía es que evolucionó basada en evidencias sólidas desarrolladas hasta el año 2011, fecha de su publicación.

Figura N°2

Resumen de tratamiento farmacológico antihipertensivo



Ver también "Iniciación y titulación de fármacos antihipertensivos" en pág 11-12.

(18) Elegir aRA II bajo costo

(19) Es preferible un CA pero se puede usar un diurético similar a tiazidas si CA no se tolera, hay edema, evidencia de insuficiencia cardíaca o alto riesgo de que exista.

(20) Considerar espironolactona a bajas dosis<sup>(21)</sup> o diuréticos similares a tiazidas a dosis elevadas.

(21) En el momento de la publicación (Agosto 2011), la espironolactona no está autorizada en la indicación en UK. Debería obtenerse consentimiento informado.

(22) Considerar un alfa o beta-bloqueante si no se tolera el diurético, si está contraindicado o es ineficaz.

**Bibliografía**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. CG127. 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
2. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; on behalf of the Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343:d4891.
3. Campbell NC, Murchie P. Treating hypertension with guidelines in general practice: Patients decide how low they go, not targets. *BMJ* 2004; 329:523-4.
4. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension: Ambulatory monitoring is to become key. *BMJ* 2011; 343:d5644.
5. ISD Scotland. Prescribing and medicines: prescription cost analysis 2010/2011. [www.isdscotland.org/Health-Topics/Prescribing-and-Medicines/Publications/2011-06-28/2011-06-28-PrescribingCosts-Report.pdf](http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Prescribing-and-Medicines/Publications/2011-06-28/2011-06-28-PrescribingCosts-Report.pdf)? 30967348815.
6. Hodgkinson J, Mart J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011; 342:d3621.
7. Lovibond K, Jowett S, Barton P. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011; online 23 August; doi: 10.1016/S0130-6736(11)61299-3.
8. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-51.
9. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 1999; 282:539-46.
10. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3:CD005182.
11. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368-74.
12. Gaziano TA. Accurate hypertension is key in efficient control. *Lancet* 2011; online 23 August; doi: 10.1016/S0140-6736(11)61299-3.
13. Sofat R, Casas JP, Grossi AM, et al. Could NICE guidance on the choice of blood pressure lowering drugs be simplified? *BMJ* 2012; 344:d8078.
14. Mac Manus R, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ* 2012; 344: e181.
15. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993; 307:107-10.
16. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938-48.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28.
18. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
19. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-22.
20. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al, for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; published online Sept 21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3).

## ¿CUÁNDO REFERIR A UN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

Mónica Acevedo Blanco<sup>(1)</sup> y Rodrigo Tagle Vargas<sup>(2)</sup>

(1) División de Enfermedades Cardiovasculares, (2) Departamento de Nefrología  
Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

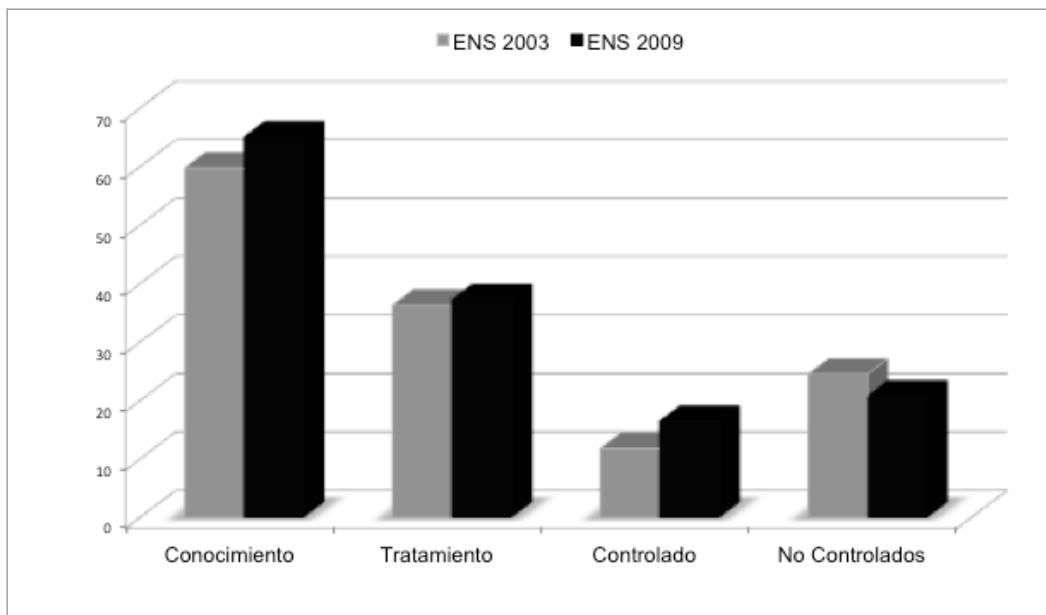
### INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) son tratados en atención primaria durante toda su vida y sólo unos pocos necesitan ser referidos a centros especializados.

En Chile según las encuestas de salud (ENS) de los años 2003 y 2009, el porcentaje de pacientes no controlados que están tratados farmacológicamente sería entre un 20 a 25% (Figura 1)<sup>(1)</sup>.

Figura N°1

Epidemiología de la HTA en Chile según ENS 2003 y ENS 2009



Según la ENS 2009, la población con HTA mayores de 15 años sería de 3.500.000 personas, entonces la población de hipertensos no controlados sería 726.950 personas.

Si la conducta de referir a aquellos hipertensos no controlados se hiciese realidad, serían demasiados los pacientes hipertensos referidos a la atención secundaria y/o terciaria, por lo tanto en la práctica se necesita una estrategia para tratar de mejorar el control de la presión arterial (PA) en la atención primaria y se necesitan herramientas para identificar a aquellos que requieren ser referidos según razones de rendimiento, costo-efectividad y seguridad<sup>(2)</sup>.

En los estudios clínicos randomizados del área de la HTA como el estudio ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), la derivación a un centro especializado ocurre en las siguientes situaciones<sup>(3)</sup>:

- a) Si la PA sistólica >180 mm Hg y/o PA diastólica >110 mm Hg.
- b) Si presenta efectos colaterales o adversos de drogas del estudio.
- c) Si persiste con PA >160/100 mm Hg con ≥ 2 drogas antihipertensivas.

Tanto las guías nacionales como internacionales describen recomendaciones de cuándo referir a un paciente hipertenso, pero se basan sólo en opinión de expertos, no en niveles superiores de evidencia.

### **Guías chilenas de HTA**

Las guías nacionales de HTA recomiendan la derivación de pacientes hipertensos a nivel secundario en casos de:

- a) Sospecha de HTA secundaria.
- b) HTA resistente.
- c) Emergencia hipertensiva.
- d) Daño significativo de órgano blanco o condición clínica asociada.
- e) HTA durante el embarazo.

### **La sospecha de HTA secundaria debe plantearse en las siguientes situaciones:**

- Comienzo de la HTA a edades < 30 o > 50 años.
- HTA “severa”, particularmente si se asocia a repercusión importante.
- Cambio de la severidad de la HTA.
- Refractariedad verdadera a la terapia.
- Presencia de características específicas de entidades causantes de HTA.

La importancia de identificar al paciente con HTA secundaria radica en que: implica un tratamiento médico o quirúrgico específico, puede corregirse completa o parcialmente la HTA y puede ser manifestación de una neoplasia maligna.

La refractariedad verdadera o *hipertensión verdaderamente resistente* al tratamiento se considera cuando la PA persiste ≥140/90 mm Hg en: ausencia de hipertensión de delantal blanco o pseudohipertensión, buena adherencia a la terapia farmacológica confirmada por una

enfermera, y con dosis máximas de 3 antihipertensivos de familias de diferente mecanismo antihipertensivo (uno de los cuales debe ser un diurético).

Para evaluar la adherencia terapéutica se sugiere el test de Morinsky-Green (Tabla 1).

Tabla N°1	Test de Morinsky-Green de evaluación de cumplimiento terapéutico
-----------	--

Test		
1.- ¿Olvida alguna vez de tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No
2.- ¿Toma los medicamentos a las horas que han indicado?	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No
3.- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No
4.- Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?	<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No

Una repercusión importante son condiciones clínicas como: accidente cerebrovascular, crisis isquemia transitoria, angina, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedad arterial periférica e insuficiencia renal crónica: creatinina  $> 1,5$  mg/dl o velocidad de filtración glomerular  $< 50$  ml/min o proteinuria  $> 0,5$  g/día.

Las características específicas sugerentes de HTA secundaria se describen a continuación:

#### I. Características específicas sugerentes de HTA renovascular son:

- Auscultación de soplos abdominales.
- Aumento significativo de la creatinina plasmática con el uso de bloqueantes del sistema renina angiotensina.
- Soplos en arterias carótidas.
- Reducción, ausencia o asimetría de pulsos periféricos y signos de isquemia.
- Asimetría renal.
- Estigmas cutáneos de neurofibromatosis.

#### II. Características específicas sugerentes de feocromocitoma:

- Estigmas cutáneos de neurofibromatosis
- Masa suprarrenal en examen de imagen

#### III. Características específicas sugerentes de HTA nefrogénica:

- Palpación de riñones aumentados de tamaño (riñones poliquísticos).
- Asimetría renal.

#### IV. Características específicas sugerentes de hiperaldosteronismo primario:

- Hipokalemia no inducida
- Masa suprarrenal en examen de imagen.

**V. Características específicas sugerentes de coartación aórtica:**

- Auscultación de soplo en tórax.
- Disminución de pulso femoral y reducción de la PA femoral.

**Guías británicas de HTA**

Estas guías recomiendan 2 clases de derivaciones<sup>(4)</sup>:

**I.** La derivación inmediata en pacientes con HTA maligna, definida por PA mayor de 180/110 mm Hg con signos de edema de papila y/o hemorragia retiniana y en pacientes con sospecha de feocromocitoma basado en la presencia de hipotensión postural, cefalea, palpitaciones, palidez y diaforesis.

**II.** La derivación no inmediata la recomiendan frente a las siguientes situaciones:

**a)** HTA asociada a hipotensión postural, definida por un descenso de la PA sistólica mayor a 20 mm Hg al colocarse de pie, o presentar síntomas de hipotensión postural tales como: caídas o inestabilidad al colocarse de pie.

**b)** En aquellos pacientes cuyo manejo depende fundamentalmente de una medición muy precisa de la PA como en pacientes con aneurisma de la aorta.

**c)** Pacientes menores de 40 años para descartar HTA secundaria y porque se tiende a subestimar el riesgo cardiovascular en ellos. En ellos el riesgo CV debe ser evaluado con la escala llamada QRISK2<sup>(5)</sup>.

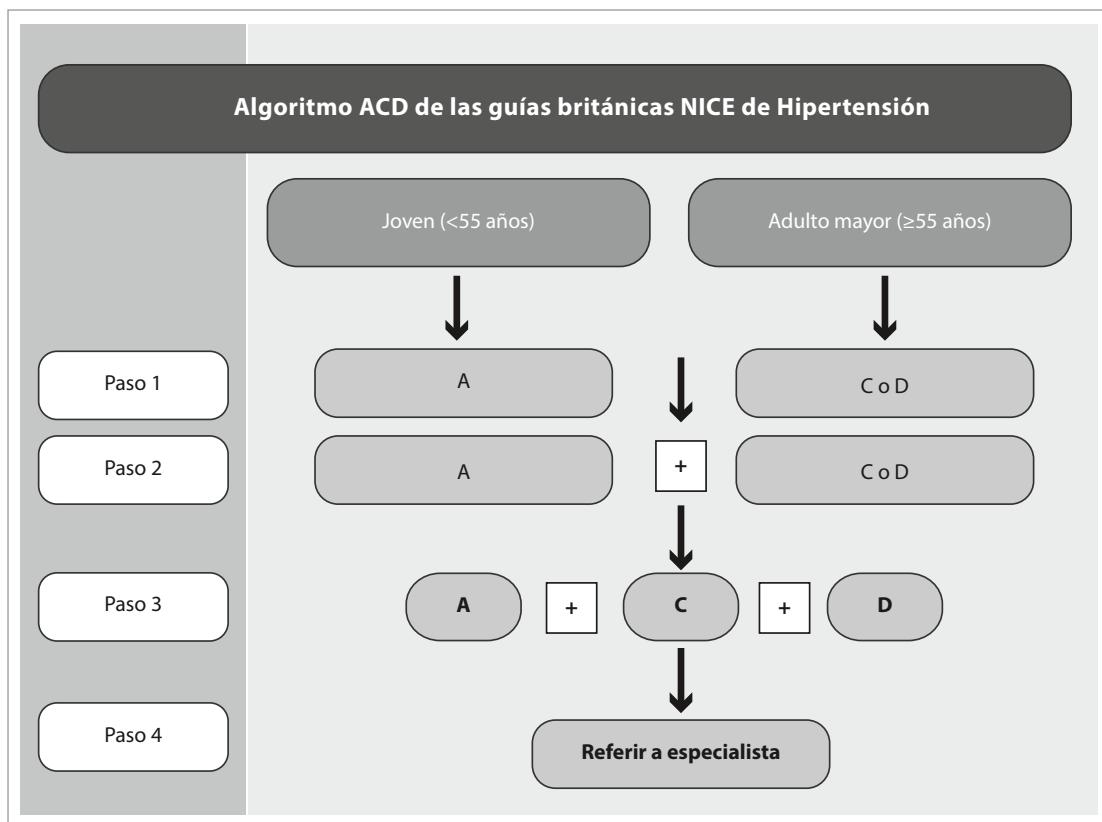
**d)** Presencia de síntomas o signos sugerentes de HTA secundaria, señalándose que debe sospecharse en caso de:

- Creatinina plasmática elevada que puede deberse a una enfermedad renal.
- Hipokalemia, soplos abdominales o en los flancos, o un aumento significativo en la creatinina plasmática al iniciar bloqueantes del sistema renina angiotensina que puede indicar hipertensión renovascular.
- Hipokalemia espontánea que puede ser debido a hiperaldosteronismo primario.
- Signos del síndrome de Cushing que incluyen osteoporosis, obesidad troncal, cara de luna llena, estrías violáceas, debilidad muscular, equimosis con facilidad, hirsutismo, hiperglicemia, hipokalemia e hiperlipidemia

Finalmente recomiendan derivar al paciente que se mantiene con cifras de PA > 140/90 mm Hg a pesar de estar con una combinación de 3 drogas según el algoritmo de tratamiento de las guías británicas, conocido como esquema ACD<sup>(6)</sup> (Figura 2).

Figura N°2

Algoritmo de tratamiento de las guías británicas NICE 2013



### Guías de los Estados Unidos

La sociedad norteamericana de hipertensión (*American Society of Hypertension*) y la asociación americana del corazón (*American Heart Association*) recomiendan derivar a un centro especializado en las siguientes situaciones basados en series clínicas y análisis post-hoc de estudios clínicos randomizados<sup>(7)</sup>:

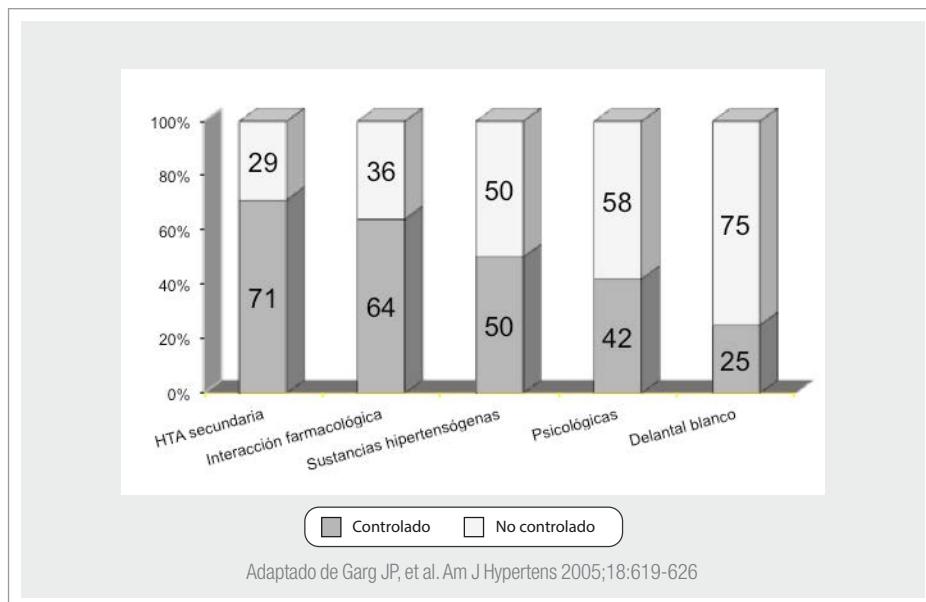
1. Sospecha de HTA secundaria.
2. Persistencia por más de 6 meses con PA no controlada.

La primera recomendación se basa en que al encontrarse y luego tratarse una HTA secundaria en pacientes derivados por HTA no controlada, se logra en un 71% controlarse la PA<sup>(8)</sup>.

Más aún el control de la PA en pacientes derivados por HTA no controlada, se logra en un porcentaje mayor en aquellos con HTA secundaria que aquellos con otras causas de HTA no controlada (Figura 3).

Figura N°3

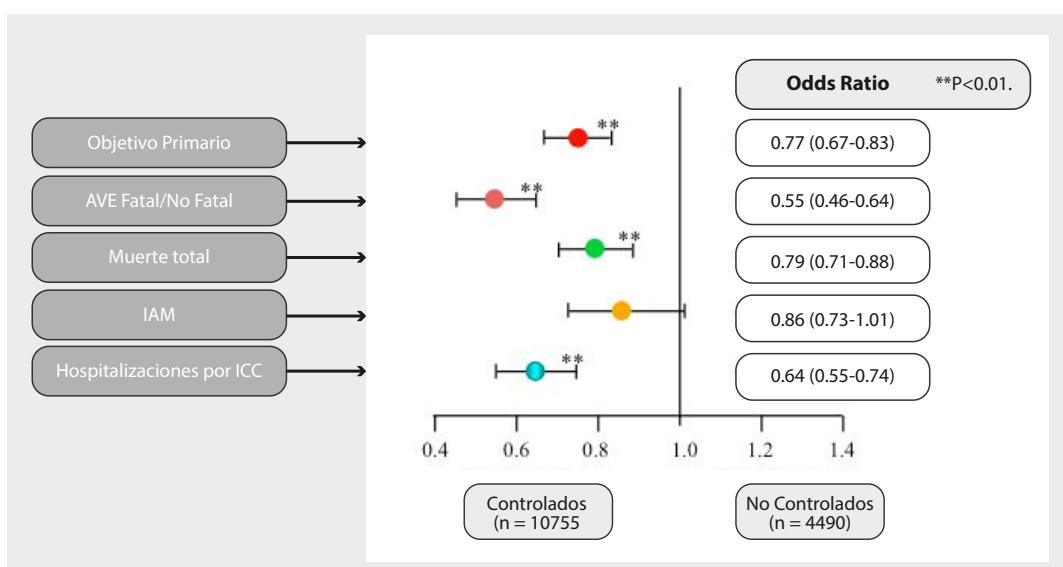
Control de la PA según causa en hipertensos no controlados



La segunda recomendación se basa en un análisis post-hoc del estudio VALUE (*The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial*)<sup>(9)</sup> en que aquellos pacientes ya controlados a los 6 meses tenían una reducción significativa en la morbilidad cardiovascular, comparado con aquellos no aún controlados<sup>(10)</sup> (Figura 4).

Figura N°4

Análisis post-hoc según control de la PA a los 6 meses



Finalmente, se enfatiza que no puede asegurarse que al derivarse un paciente con HTA no controlada a un centro especializado o terciario se logrará el control de la PA, ya que el control de la PA en los centros especializados se logra sólo en un 55% de los pacientes referidos por HTA no controlada<sup>(11)</sup>.

### **Recomendaciones previo a referir un paciente hipertenso**

A continuación señalamos los pasos que sugieren realizarse previo a referir un paciente hipertenso desde la atención primaria a un centro terciario o especializado:

#### **1º Comprobar que la medición de la PA es correcta:**

Asegurarse de que realmente la medición de la PA fue realizada según las normas de la asociación americana del corazón (AHA) y lo señalado en los capítulos previos de este boletín. En este punto es importante señalar los errores más comunes tales como:

- a)** No cumplir con los 5 minutos de reposo previo a la medición de la PA.
- b)** No comenzar con detectar el pulso radial debido a que en las arritmias como la fibrilación auricular, los esfigmomanómetros automáticos son inexactos. En esos casos, dispositivos tradicionales como los esfigmomanómetros de mercurio deben ser utilizados.
- c)** No efectuar por tres mediciones, con dos minutos de diferencia, y considerar el promedio de la segunda y tercera medición.
- d)** No detectar hipotensión postural, en especial en las personas mayores de 80 años y en diabéticos. Habiendo hecho el diagnóstico hipotensión postural, deben tratarse utilizando el valor de la PA en posición de pie como el objetivo terapéutico, y no la PA en posición sentado<sup>(12)</sup>.
- e)** No considerar la posibilidad de hipertensión de delantal blanco o efecto de delantal blanco y en ellos se puede plantear la medición de la PA en el hogar con un esfigmomanómetro automático certificado o efectuar un MAPA<sup>(13)</sup>.

#### **2º Comprobar el cumplimiento terapéutico**

Estudios recientes en Chile han mostrado que sólo un 50% de los pacientes con HTA cumple con su terapia medicamentosa<sup>(14)</sup>. En consecuencia, el comprobar la adherencia terapéutica es perentorio previa a una derivación.

Existen determinados tests validados para evaluar el cumplimiento terapéutico en enfermedades crónicas tales como los test de Batalla y Morinsky-Green<sup>(15)</sup>. Estos tests se basan en ciertas preguntas orientadas a pesquisar si el paciente está o no ingiriendo sus medicamentos.

Rutinas sugeridas son: preguntar a los pacientes la última vez que tomó su medicación, que traiga al control sus remedios y/o cajas de remedios al control, o preguntar si ha presentado efectos secundarios de los antihipertensivos.

En algunos centros de atención primaria puede comprobarse si el paciente ha retirado las cantidades indicadas para tener un suministro continuo de antihipertensivos.

Por ultimo, insistir en llegar a un acuerdo con el paciente acerca de su prescripción y asegurarse de que están haciendo esto por sí mismo y no por el doctor. Muchos pacientes se sienten culpables por mal cumplimiento y es por eso que lo ocultan al médico.

### **3º Estimular la pérdida de peso**

Una pérdida de peso de aproximadamente 10 kg dará lugar a una reducción de la PA sistólica de hasta 10 mm Hg, dependiendo del nivel de la obesidad de un paciente<sup>(16)</sup>. Informar al paciente de este hecho y que la mayoría de los pacientes puede perder esa cantidad de peso con relativa facilidad en un periodo razonable de un par de años, puede favorecer un mejor control de la PA.

### **4º Reducción de la ingesta de sodio**

Una reducción en la ingesta de sodio se traducirá en una reducción significativa de la PA y maximizará el efecto antihipertensivo de muchas clases de fármacos tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA2), beta bloqueadores (BB) y diuréticos<sup>(17,18)</sup>.

En la actualidad, la mayor parte del sodio que ingerimos se oculta en los alimentos<sup>(19)</sup>, por lo que no basta con sacar el salero de la mesa para reducir la ingesta de sodio. Así previo a referir un hipertenso, es necesaria la entrevista con la nutricionista.

Para controlar si el paciente está cumpliendo una dieta restringida en sodio, se puede efectuar la medición de la excreción urinaria de sodio en orina de 24 horas. Si la excreción urinaria de sodio está sobre 100 mEq día, indica que aún no está cumpliendo una dieta para un hipertenso<sup>(20)</sup>.

### **5º Implementar la dieta DASH baja en sodio**

Sin lugar a dudas la dieta a seguir por un hipertenso es la dieta DASH baja en sodio<sup>(21)</sup>. La dieta DASH baja en sodio reduce la PA sistólica 11 mm Hg<sup>(22)</sup>. La dieta DASH conlleva la reducción de las grasas, carne roja, dulces y las bebidas azucaradas, reemplazándolos con granos integrales, carne de aves, productos lácteos bajos en grasas, pescado y frutos secos.

### **6º Evitar medicamentos que elevan la presión arterial**

Diversos fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la COX2, anticonceptivos orales, descongestionantes nasales y anorexígenos pueden causar un aumento en la PA.

El abuso de drogas como cocaína o alcohol también deben ser considerados como causantes de refractariedad al tratamiento farmacológico antihipertensivo<sup>(23,24)</sup>.

### **7º Maximizar el uso de la terapia combinada**

La estrategia terapéutica con el esquema ACD de las guías británicas debe revisarse y asegurarse de que el paciente ha estado o está con la combinación correcta de antihipertensivos en dosis máximas. En particular, deben estar con un IECA o ARA2, además de un bloqueador de los canales de calcio de tipo dihidropiridínico como amlodipino, y un diurético tiazídico. Una vez establecido que está con tres fármacos, entonces considerar el paso 4 del algoritmo británico<sup>(2,6)</sup>.

### **8º Controlar los otros factores de riesgo cardiovascular**

Los factores de riesgo de riesgo cardiovascular tienden a agruparse, por lo que si no se puede controlar totalmente la HTA, deben tratarse óptimamente los otros factores de riesgo tales como diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. Si el paciente tiene enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedad renal crónica debe tener todas las demás medidas preventivas pertinentes en su lugar.

Una estratificación del riesgo debería haberse llevado a cabo, como para el resto de los pacientes, y si su riesgo cardiovascular es igual o superior al 20%, debe ser considerado para el tratamiento con estatinas<sup>(25)</sup>.

Lo que no debe realizarse, aunque el riesgo cardiovascular sea alto, es prescribir aspirina, cuando la PA no esté controlada<sup>(26)</sup>.

### **9º ¿Existen investigaciones que podrían ser útiles para el especialista?**

El especialista debe tener tantos hechos a mano como sea posible cuando evalúe al paciente. Como se mencionó anteriormente, una estratificación del riesgo cardiovascular, incluyendo niveles sanguíneos de lípidos y glucosa son importantes. Todos los pacientes hipertensos mayores de 50 años necesitan un electrocardiograma de rutina (ECG) y una copia idealmente deben ser enviada al referirlo.

Los otros exámenes útiles para un especialista son: orina completa, electrolitos plasmáticos, creatinina plasmática con el valor estimado de la filtración glomerular, uricemia, microalbuminuria matinal, electrolitos urinarios de 24 horas y hormona estimulante de la tiroides.

En aquellos casos en que se sospecha una HTA secundaria específica, pudiese adelantarse con exámenes como ecografía doppler renal en una HTA renovascular y actividad de renina plasmática en un hiperaldosteronismo primario, si estuviesen disponibles.

Sin duda una información muy útil, es saber con qué medicamentos estaba el paciente cuando se realizó los exámenes de laboratorio.

### **10º Cuándo referir precozmente a un hipertenso**

En aquellos casos de: HTA maligna, definida por PA mayor de 180/110 mm Hg con signos de edema de papila y/o hemorragia retiniana y Emergencia hipertensiva<sup>(27)</sup>, los pacientes deben derivarse inmediatamente a una servicio de urgencia.

En pacientes con sospecha de feocromocitoma basado en la presencia de hipotensión postural, cefalea, palpitaciones, palidez y diaforesis, la derivación debe ser lo más precoz posible a un centro terciario, sea endocrinólogo, nefrólogo o cardiólogo<sup>(28)</sup>.

En cambio en pacientes con PA muy elevados, incluso mayores de 180/110 mm Hg, pero sin evidencias de daño vascular de tipo maligno y sin estar cursando un accidente cerebrovascular, crisis isquemia transitoria, angina inestable, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio o edema pulmonar agudo, se puede iniciar en ese momento terapia combinada o incluso triple terapia de antihipertensivos, controlando al paciente dentro de un periodo de entre 24 horas o una semana<sup>(29)</sup>. En estos puede ser útil que sea controlado por enfermeras si la carga asistencial es alta, y luego determinar si requiere o no ser referido a un centro especializado.

#### Bibliografía

1. MINSAL 2009;Pages. Accessed at Ministerio de Salud at <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> on 29-12-2014 2014.
2. McCormack T, Cappuccio F. 10 Steps Before You Refer for Hypertension. 2008.
3. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Jr., Cushman WC, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. Am J Hypertens. 1996;9(4 Pt 1):342-60.
4. ;Pageshttp://www.nice.org.uk/CG034.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008;336(7659):1475-82.
6. McCormack T, Krause T, O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2012;62(596):163-4.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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(6):1403-19.
8. 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(5 Pt 1):619-26.
9. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363(9426):2022-31.
10. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet. 2004;363(9426):2049-51.
11. Bansal N, Tendler BE, White WB, Mansoor GA. Blood pressure control in the hypertension clinic. Am J Hypertens. 2003;16(10):878-80.
12. Dickerson LM, Gibson MV. Management of hypertension in older persons. Am Fam Physician. 2005;71(3):469-76.
13. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. Eur Heart J. 2015;36(40):2686-95.
14. Verlato P, Akel C, Acevedo M, Salinas C, Pino J, Opazo V, et al. [Assessment of adherence to antihypertensive therapy]. Rev Med Chil. 2015;143(5):569-76.
15. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.
16. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. Obesity (Silver Spring). 2014;22 Suppl 2:S41-410.
17. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation. 2006;114(1):82-96.
18. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2006;47(2):296-308.
19. Burnier M, Wuerzner G, Bochud M. Salt, blood pressure and cardiovascular risk: what is the most adequate preventive strategy? A Swiss perspective. Front Physiol. 2015;6:227.
20. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. Hypertension. 1991;18(1):67-71.
21. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. Am J Cardiol. 2004;94(2):222-7.
22. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344(1):3-10.
23. Alcohol and hypertension--implications for management. A consensus statement by the World Hypertension League. J Hum Hypertens. 1991;5(3):227-32.
24. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai Ol, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2001;38(5):1112-7.
25. Cappuccio FP. Commentary: Controversies in NICE guidance on lipid modification for the prevention of cardiovascular disease. BMJ. 2008;336(7655):1248-9.
26. Lip GY, Felnmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD003186.
27. Valdés S G, Roessler B E. Recomendaciones para el manejo de las crisis hipertensivas: Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión Arterial. Revista médica de Chile. 2002;130:322-31.
28. 2015;Pages. Accessed at NICE at <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
29. Vidt DG. Hypertensive Crises: Emergencies and Urgencies. The Journal of Clinical Hypertension. 2004;6(9):520-5.

## MANEJO DEL DOLOR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Fernando González Fuenzalida

Profesor Asociado de Medicina  
Facultad de Medicina Oriente. Universidad de Chile

### INTRODUCCIÓN

El dolor y la hipertensión arterial tienen factores en común:

1. El dolor agudo, en la medida que activa el sistema nervioso simpático y estimula la secreción de catecolaminas, es capaz de elevar la presión arterial<sup>(1)</sup>.
2. La hipertensión arterial altera la percepción dolorosa y produce un cierto grado de hipoalgesia, fenómeno que tiende a desaparecer en condiciones de dolor crónico<sup>(2)</sup>.
3. El dolor crónico también se asocia a un mayor riesgo de hipertensión, posiblemente debido a una disminución de la actividad endorfínica cerebral<sup>(1,3)</sup>.
4. El tratamiento antihipertensivo y el analgésico suelen modular la percepción del dolor y las cifras de presión arterial, respectivamente. Por ejemplo, el agonista adrenérgico a-2, clonidina, reconocido antihipertensivo, administrado por vía sistémica tiene poder analgésico y de potenciador de otros fármacos con acción anti-inflamatoria<sup>(4)</sup>.
5. Por otro lado, los anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs), como veremos más adelante, tiende a elevar las cifras de presión arterial.

Por lo anterior, debe tenerse presente que los tratamientos analgésicos y antihipertensivos pueden tener implicancias en las terapias crónicas de ambas condiciones patológicas. En esta oportunidad, el foco estará centrado en el tratamiento del dolor y sus efectos sobre el control de la hipertensión arterial.

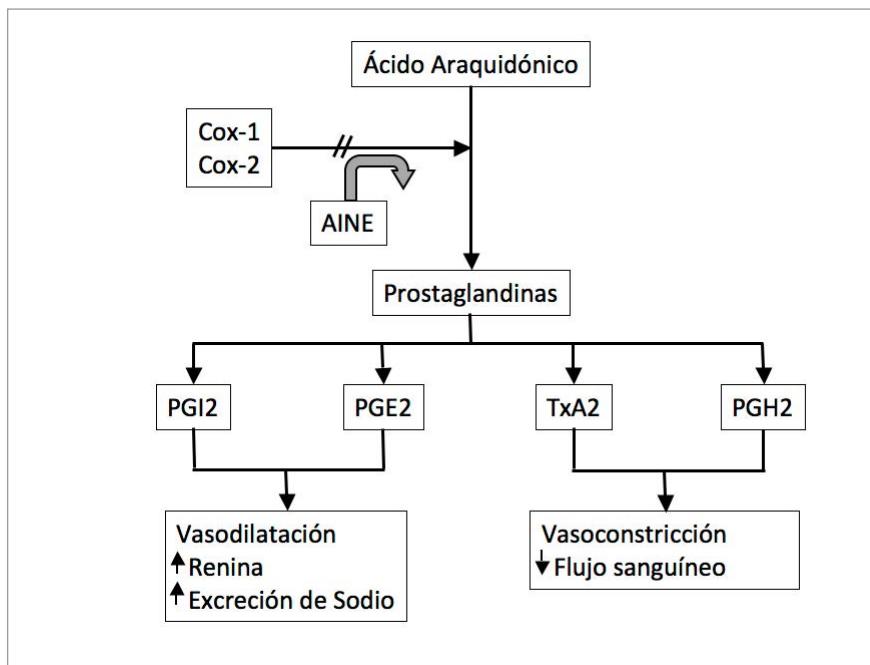
Las clases de fármacos más frecuentemente utilizados en condiciones de dolor crónico son los AINEs (57,5%), paracetamol (20,9%) y opioides débiles, como el tramadol (18,5%)<sup>(5)</sup>.

### Fisiopatología

Las prostaglandinas (PG) participan en la regulación de la hemodinamia intrarrenal, el transporte de iones y la síntesis de hormonas y, con ello, en el mantenimiento del equilibrio de la presión arterial (Figura 1) (Adaptado de 6).

Figura N°1

Mecanismo de Acción de los Anti-inflamatorios No Esteroidales (AINEs)



El tromboxano A-2 (TxA-2) y la PG-H2 tienen acción hipertensógena clara y reducen el flujo sanguíneo renal, en contraposición con la prostaciclina (PG-I2) y la PG-E2, que vasodilatan las arteriolas renales, aumentan el flujo sanguíneo renal, reducen la reabsorción de sodio, cloro y agua, antagonizan el efecto del vasoconstrictor endotelina-1 y modifican la secreción de renina y los niveles de angiotensina II y de aldosterona. Por lo anterior, no es de extrañar que los AINEs, al inhibir la síntesis de prostaglandinas se asocien a profundos cambios en el funcionamiento tubular renal, la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y de la filtración glomerular.

### Anti-inflamatorios no Esteroidales (AINEs)

Los AINEs inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual está involucrada en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos. Existe dos tipos de COX, la de expresión constitucional, COX-1, y la inducible por fenómenos inflamatorios, COX-2. Sin embargo, ambas se expresan constitucionalmente en el riñón y están involucradas en la regulación de su perfusión, particularmente hacia la médula renal. La inhibición de cualquiera de ambas COX reducirá la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras intra-renales y producirá vasoconstricción, lo que inducirá retención de sodio, potasio y agua y reducción de la velocidad de filtración glomerular<sup>(7)</sup>. Los pacientes que con mayor frecuencia se complican son los adultos mayores, los hipertensos con alguna nefropatía y los hipertensos “sal-sensibles”.

El uso de AINEs, tanto COX no selectivos (ej piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, etc) como COX-2 selectivos (ej celecoxib) elevan la presión arterial en aproximadamente 4-5 mmHg<sup>(8,9)</sup>. Las dosis bajas de aspirina no elevan la presión arterial.

Los AINEs antagonizan el efecto hipotensor de prácticamente todos los antihipertensivos, con excepción de los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos<sup>(10)</sup>, de ahí que se los prefiera en quienes deban continuar usando AINEs, como son, por ejemplo, los portadores de enfermedades inflamatorias crónicas.

Al igual que los descongestionantes y antigripiales, los AINEs pueden no ser reportados en la anamnesis por los enfermos, de tal forma que debe buscárselos dirigidamente.

### **Paracetamol**

El paracetamol o acetaminofeno inhibe la misma enzima ciclooxygenasa y PGH2 sintetasa que los AINEs y la aspirina<sup>(11)</sup>. Sin embargo, la enzima es bloqueada en su sitio catalítico con efecto de peroxidasa y no en el sitio con efecto ciclooxygenasa, por lo cual, la inhibición inducida por paracetamol está relacionada con los niveles de peroxidasa tisulares, de tal forma que niveles elevados de peroxidasa, por ejemplo, debido a infiltración local por polimorfonucleares o plaquetas tienden a reducir el efecto de la droga. El paracetamol, además, es capaz de inhibir la síntesis de PG en el sistema nervioso central, mecanismo por el cual también alivian el dolor y la fiebre<sup>(11)</sup>. Por lo anterior, el paracetamol difiere de los AINEs y de la aspirina. En estudios clínicos, se ha descartado que el paracetamol se asocie a hipertensión arterial<sup>(12)</sup>.

### **Opioides**

Los agonistas y antagonistas de la acción de las endorfinas no tienen influencia clínicamente significativa en la regulación de la presión arterial ni en los tratamientos antihipertensivos<sup>(13)</sup>.

### **Corticoesteroides**

Si bien no son analgésicos por sí mismos, en la medida que reducen los cuadros inflamatorios, pueden tener efecto analgésico y anti-inflamatorio.

Aunque la mayoría de quienes sufren de síndrome de Cushing son hipertensos, sólo un 15-20% de quienes usan corticoesteroides orales desarrollan HTA, posiblemente por el menor efecto mineralocorticoideo de los compuestos diferentes del cortisol (por ej, prednisona y dexametasona). La patogenia de la HTA es la expansión del volumen extracelular derivada del efecto mineralocorticoide y la mayor sensibilidad vascular a los agentes vasoconstrictores<sup>(14)</sup>. El licorice o regaliz puede también elevar la presión arterial por este mismo mecanismo. Se recomienda, obviamente, el reducir las dosis o suspender los corticoides o compuestos relacionados (por ej, fluoroprednisolona y fluorocortisol). Si ello no es posible o juicioso, puede que la HTA responda favorablemente a la restricción de sodio y/o a los diuréticos<sup>(14)</sup>.

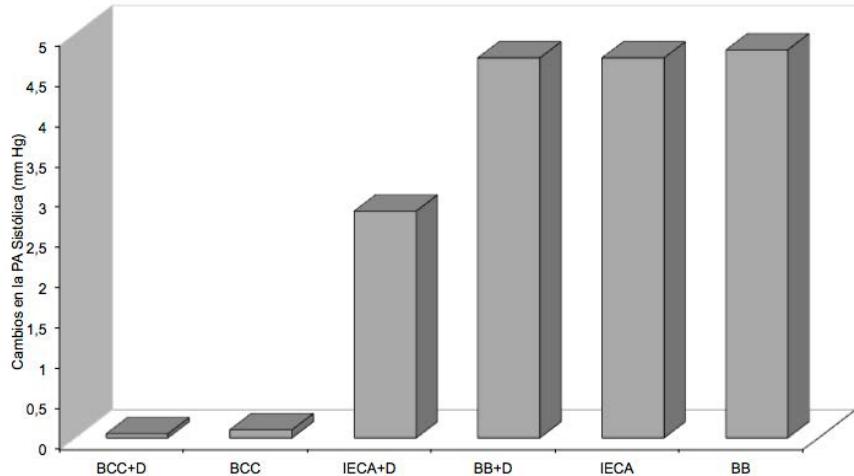
### **Tratamiento del Dolor Crónico en el Paciente hipertenso**

Si bien la discusión en detalle de cómo tratar el dolor crónico no es el objetivo de este artículo, varias guías clínicas sugieren terapias en base a paracetamol, AINEs y opioides débiles solos o en combinaciones<sup>(15-18)</sup> y, según el diagnóstico clínico que tenga el paciente y el tipo de dolor que lo queja, pueden adicionarse: antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de noradrenalina-serotonina, anticonvulsivantes, opioides o clonidina por vía sistémica, técnicas anestésicas propiamente tales, como bloqueos periféricos, regionales, tronculares, radiculares, intratecales y otras.

Desde el punto de vista del paciente hipertenso, lo más relevante es que si se va a utilizar AINEs, es necesario el considerar, tal como se mencionó más arriba, que la presión arterial tenderá a elevarse en 4-5 mmHg por un mecanismo sal-dependiente, y a reducirse la velocidad de filtración glomerular, además de predisponerse a la aparición de trastornos del potasio. El tratamiento de estas complicaciones consiste en limitar el uso, dosis o duración de la prescripción de los AINEs, la restricción de sal en la dieta y la prohibición del uso de sustitutos de la sal de mesa en base a sales potásicas y al ajuste de la terapia antihipertensiva, prefiriendo los diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, ya que su eficacia no disminuye en presencia de los AINEs o de inhibidores de la COX2, como sí lo hacen otras clases terapéuticas de antihipertensivos (Figura 2)<sup>(7-10)</sup>.

Figura N°2

Efecto del bloqueo COX-2 en presencia de distintos antihipertensivos



Finalmente, en ciertas situaciones no debe evitarse el consultar con médicos especialistas en el manejo del dolor crónico y/o en hipertensión arterial.

#### Bibliografía

1. Thomas G. Pickering Pain and Blood Pressure J Clin Hypertens 2003; 5: 359–361.
2. Olsen RB, Bruehl S, Nielsen CS, et al. Hypertension prevalence and diminished blood pressure-related hypoalgesia in individuals reporting chronic pain in a general population: The Tromsø Study. 2013(Feb); 154(2): 257-262.
3. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. Clin J Pain. 2005; 21: 147-153.
4. Tryba M, Gehling M. Clonidine—a potent analgesic adjuvant. Curr Opin Anaesthesiol. 2002 Oct;15(5):511-7.
5. Vondrácková D: Treatment of pain in elderly patients. Ces Ger Rev 2004, 1, 28-36.
6. Stanislava Kalafutova, Bozena Juraskova, Jiri Vlcek. The Impact of Combinations of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Hypertensive Agents on Blood Pressure. Adv Clin Exp Med 2014, 23, 6, 993-1000.
7. Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and Cardiovascular Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1145-1157.
8. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993; 153: 477-484.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 289-300.
10. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients >65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. Am J Cardiol. 2002; 90: 959-63.
11. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H<sub>2</sub> synthases. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(1):9.
12. Dawson J, Fulton R, McInnes GT, Morton R, Morrison D, Padmanabhan S, Hewitt J, Meredith P, Muir S, Dominiczak AF, Walters MR. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. J Hypertens. 2013 Jul; 31(7):1485-90.
13. Feuerstein G and Siren AL. The Opioid Peptides A Role in Hypertension? Hypertension 1987; 9: 561-565.
14. Kaplan NM. Hypertension induced by cortisol or deoxycorticosterone. In Kaplan NM: Clinical Hypertension. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994, pp 343-365.
15. Jackmann R and Purvis J. Chronic Nonmalignant Pain in Primary Care. Am Fam Physician. 2008; 78(10): 1155-1162.
16. American Academy of Pain Medicine. [http://www.dir.ca.gov/dwc/DWCPropRegs/MTUS\\_Regulations/MTUS\\_ChronicPainMedicalTreatmentGuidelines.pdf](http://www.dir.ca.gov/dwc/DWCPropRegs/MTUS_Regulations/MTUS_ChronicPainMedicalTreatmentGuidelines.pdf). Access 18th September 18, 2015
17. WHO Treatment Guidelines on chronic non-malignant pain in adults. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/Scoping\\_WHOGuide\\_non\\_malignant\\_pain\\_adults.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Scoping_WHOGuide_non_malignant_pain_adults.pdf) . Access 18th September 18, 2015
18. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology. 2010; 112(4): 810-33.

## FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: ¿EN QUÉ HORARIO RECETARLOS?

Dr. Héctor Díaz Yarrá

Unidad de Cardiología  
Hospital Clínico FUSAT. Rancagua.

### INTRODUCCIÓN

En estudios internacionales se ha pesquisado que la mayoría de las veces (92% de los casos) se prescriben los medicamentos antihipertensivos (antiHTA), preferentemente en la mañana. Esto, sin un fundamento científico, sólo por razones prácticas, basado en una mejor adherencia al tratamiento.

Si es por controlar la elevación matutina de la presión arterial (Morning Surge), momento crítico del día, al tomar los medicamentos con el desayuno, se está actuando después de ese momento crítico (habría que despertarse a las 4 ó 5 de la madrugada para tomar la medicación matutina), por lo tanto, ese fundamento no es válido.

La presión arterial (PA) sigue un patrón circadiano, presentando marcadas variaciones a lo largo de las 24 horas, con cifras de PA más elevadas durante el día y más bajas por la noche, variando en promedio más de 50 mmHg, lo que echa por tierra el antiguo concepto de que la PA debe permanecer uniforme y estable a lo largo de las 24 horas del día.

Estas variaciones circadianas de la PA, representan, por una parte, la influencia de factores internos, tales como factores étnicos, género, tono del sistema nervioso autónomo, niveles de hormonas vasoactivas y variables hematológicas y renales. La PA es también afectada por una variedad de factores externos, incluyendo humedad, temperatura ambiental, actividad física, estado emocional, consumo de alcohol/cafeína, dieta y rutina sueño/despertar.

En relación a estas variaciones circadianas, y basado en un fundamento científico, se ha intentado mejorar y optimizar el tratamiento antihipertensivo, eligiendo el mejor horario (tiempo) de administración de los fármacos (cronoterapia), sincronizándolo con el perfil circadiano de cada paciente, 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). <sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>

La cronoterapia haría las veces de una “receta a la carta”, de ahí la importancia de que el médico comience a recetar no sólo en función del tipo de fármaco y la dosis, sino de la hora más eficaz en la que ha de tomarse.

El mismo fármaco administrado a distintas horas del día es más o menos eficaz, además de tener un mayor o menor número de efectos secundarios. Las características farmacocinéticas (vida media, metabolización, tiempo de fijación a receptor, etc.) son diferentes, lo cual hace que sus propiedades farmacocinéticas (eficacia antihipertensiva y duración de dicha eficacia) tampoco lo sean. Estos condicionantes se deben a las variaciones biológicas que se presentan en el individuo.

No es lo mismo administrar un fármaco en la mañana, cuando existe una verdadera “efervescencia neurohumoral” (máxima actividad del sistema simpático y sistema renina–angiotensina, disfunción endotelial, agregación plaquetaria, etc.), que administrarlo en la noche cuando existe una más lenta motilidad gastrointestinal, absorción intestinal, peak y nivel plasmático y fijación a proteínas plasmáticas del fármaco y su metabolización, lográndose un alargamiento de su vida media.

Otra novedad, en cuanto a la hora de administrar los fármacos antiHTA en cronoterapia, es indicarlos al inicio del período de actividad (al levantarse) y/o al inicio del período de descanso (al acostarse), cambiando el concepto de tomar los medicamentos con el desayuno ó cena, por el de “al levantarse” ó “al acostarse” (los medicamentos pasarán de estar en el comedor, al dormitorio de los pacientes). Esto, de acuerdo a estudios con actigrafía (con un sensor de pulso que se coloca en la muñeca para detectar con precisión el cambio de actividad–reposo y viceversa), comprobándose que con este horario de administración, los fármacos son más eficaces en la prevención de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, y con menos efectos colaterales.

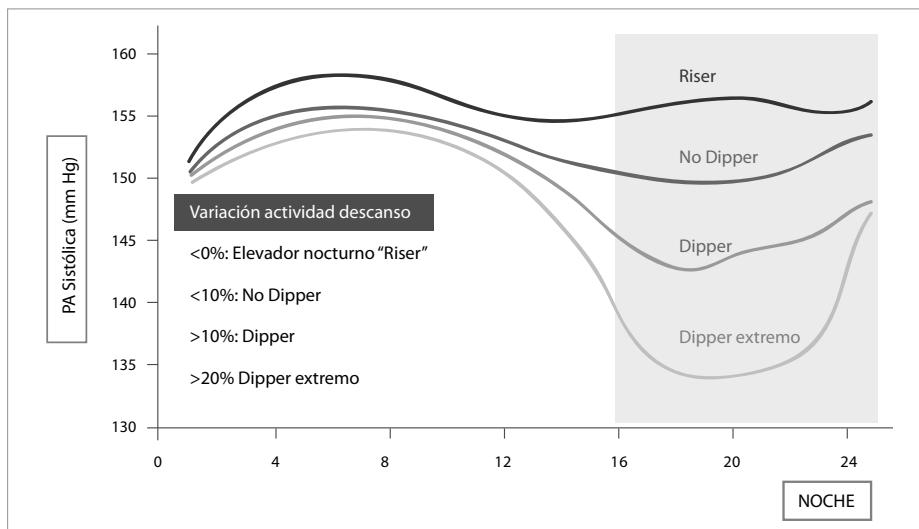
### **Perfil Circadiano de la PA**

El concepto de “Profundidad” del perfil circadiano de la PA se define como el porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA. Eso sí que para conocer el ciclo biológico de la PA de cada individuo, perfil circadiano de la PA, se requiere del monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA).

Lo normal es que haya un descenso nocturno de la PA entre un 10 y un 20 % (Dipper). En muchos pacientes hipertensos no se produce este descenso nocturno (Non–Dipper). Si el descenso nocturno es mayor a un 20%, se define como “Extra–Dipper”. Y si no hay descenso nocturno de la PA o la PA nocturna es mayor que la diurna, se define como “Riser” (Figura 1).

Figura N°1

## Perfiles Circadianos de Presión Arterial



Esta clasificación de los hipertensos es muy importante porque tiene valor pronóstico. El patrón Non-Dipper y el Riser tienen peor pronóstico que el Dipper, en cuanto a morbilidad cardiovascular. El Dipper extremo (ó Extra-Dipper) también tiene mal pronóstico, porque suele indicar la presencia de enfermedad vascular clínica. La ausencia de descenso nocturno de la PA también tiene valor pronóstico en el normotensor<sup>(9)</sup>.

En sujetos sanos, la prevalencia de Dipper es aproximadamente un 80 a 90%, lo cual se va alterando a través del tiempo, con la edad y con la aparición de diferentes patologías, aumentando la prevalencia de Non-Dipper.

En un estudio español, el más grande realizado a nivel internacional, el patrón circadiano de la PA en pacientes hipertensos fue: Extra-Dipper: 2%, Riser: 9%, Dipper: 39%, Non-Dipper: 50%<sup>(10)</sup>. En general, a mayor número de factores de riesgo cardiovascular, mayor probabilidad de ser Non-Dipper, lo que explica por qué esta característica sea un marcador de alto riesgo cardiovascular (Tabla N°1).

Tabla N°1

## Factores asociados con el Patrón Non-Dipper

Edad avanzada	S. Metabólico (51%)
Diabetes Mellitus (65%)	Dislipidemia (58%)
Sal sensibles	Tabaquismo (49%)
Apnea del sueño	Hipotensión Ortostática
Sobrepeso y Obesidad abdominal (58%)	Disfunción autonómica
Depresión y stress	Insuficiencia Cardiaca (72%)
HTA refractaria (69%)	Cardiopatía Isquémica (73%)
HTA secundaria (70%)	Ictus (68%)
Insuficiencia Renal Crónica (73%)	Microalbuminuria
Historia familiar de Enf. Cardiovascular prematura	Post-menopausia

## Cronoterapia de los fármacos AntiHTA

### Cronoterapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Varios estudios han establecido el impacto diferencial de la administración matinal versus nocturna de los diferentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tales como: benazepril, enalapril, perindopril, quinapril y ramipril.

La mayoría de los IECA tienden a aumentar la profundidad (relación día/noche), cuando se administran por la noche y a disminuirla o no modificarla de forma significativa, cuando se administran por la mañana.

Existen estudios que indican que durante el período de descanso nocturno es como si predominase una mayor actividad del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) y una mayor actividad del sistema nervioso autonómico simpático (SNAS). Por ello, si utilizamos un fármaco que inhibe o bloquee el SRAA (por ejemplo: IECA ó ARA II), estaríamos actuando “en el momento del día” en que serían “más efectivos”, lo que sería muy importante en los pacientes Non–Dipper o Riser (en los cuales posiblemente la mayor actividad SRAA y/o SNAS condiciona dicho perfil). Por las mismas razones, serían más eficaces en dosis nocturnas los alfa bloqueadores y los beta bloqueadores.

Se ha mencionado que las dosis nocturnas aumentarían la vida media de algunos fármacos. En el caso de enalapril, con una vida media no mayor a 12 ó 16 horas (igual con ramipril), su administración nocturna prolonga su efecto antihipertensivo a casi 24 horas y del ramipril a 24 horas. Además, disminuye la tos con dosis nocturna, por disminución en la producción de bradiquinina (involucrada en el mecanismo de la tos inducida por IECA), que aumenta si el enalapril se administra en la mañana (Tabla N°2).

Tabla N°2

Estudios con IECA sobre los efectos en el perfil circadiano de la PA

Fármaco	Dosis (mg)	Hr administración	Nº	Efecto sobre la profundidad*	Mañana	Tarde	Autores
Benazepril	10	09:00 vs 21:00	10	=	↑		Palatini 1993
Enalapril	10	07:00 vs 19:00	8	↑	↑		Witte 1993
Imidapril	10	07:00 vs 18:00	20	=	=		Kohno 2000
Perindopril	4	09:00 vs 21:00	18	=	↑		Morgan 1997
Quinapril	4	08:00 vs 22:00	8	↓	↑		Palatini 1992
Raipril	2,5	08:00 vs 22:00	33	↓	↑		Myburgh 1995
Tradolapril	1	Levantarse vs acostarse	30	↓	↑		Kuroda 2004

\*Profundidad: porcentaje de descenso en la media nocturna (descanso) de la PA en relación a la media diurna (actividad)

En el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), los pacientes recibieron ramipril a la hora de acostarse y los resultados del estudio reflejaron una reducción del 22% de la morbimortalidad cardiovascular, sin cambios significativos de la PA (medida de manera convencional).

En un sub-estudio del HOPE, con medición MAPA, se demostró que hubo una reducción de la PA nocturna e incremento de la profundidad (relación día/noche de la PA), con reversión del patrón Non-Dipper hacia un patrón Dipper, con menor riesgo cardiovascular.<sup>(11,12,13)</sup>.

### Cronoterapia con antagonistas del receptor de angiotensina II

Estudios con dosis nocturnas de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), en comparación a dosis matinales, mejoran la profundidad (relación día/noche de la PA), en forma significativa con normalización del perfil circadiano de la PA hacia un patrón más Dipper, independiente de la vida media del ARA II (Tabla N°3).

Table N°3

Estudios con ARA II sobre los efectos en el perfil circadiano de la PA

Fármaco	Dosis (mg)	Hr administración	Nº	Efecto sobre la profundidad Mañana	Efecto sobre la profundidad Tarde	Autores
Irbesartan	100	Mañana vs noche	10	↓	↑	Pecher-Bertschi
Olmesartan	20-40	08:00 vs 20:00	18	=	=	Smolensky
Olmesartan	20	Mañana vs noche	133	=	↑	Hermida
Olmesartan	40	Mañana vs noche	40	=	↑	Tofe
Telmisartan	40-80	06:00 vs 18:00	42	=	=	Niegoska
Telmisartan	80	Mañana vs noche	215	=	↑	Hermida
Valsartan	160	Mañana vs noche	90	=	↑	Hermida
Valsartan	160	Mañana vs noche	100 <sup>b</sup>	=	↑	Hermida
Valsartan	160	Mañana vs noche	200 <sup>c</sup>	=	↑	Hermida

Sería un efecto de clase y con un mecanismo similar a los IECA, resultante de su acción en el nivel peak o casi peak nocturno del medicamento, alrededor del tiempo de activación del SRAA: cuando la actividad de renina plasmática y concentraciones plasmáticas de enzima convertidora, de angiotensina y aldosterona se elevan a sus niveles más altos. La dosificación nocturna de estos fármacos también disminuyó la excreción urinaria de albúmina y el fibrinógeno plasmático.

### Cronoterapia con bloqueadores de los canales de calcio

Varios estudios han investigado los diferentes efectos de la administración matinal versus nocturna de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), incluyendo amlodipino, isradipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino y diltiazem (Tabla N°4).

Tabla N°4

Estudio con BCC sobre los efectos en el perfil circadiano de la PA.

Fármaco	Dosis (mg)	Hr administración	Nº	Efecto sobre la profundidad Mañana      Tarde	Autores
Amlodipino	5	08:00 vs 20:00	12	=      =	Nokl. 1998
Amlodipino	5	Levantarse vs acostarse	49	=      =	Hermida. 2003
Amlodipino	5-10	07:00 vs 21:00	62	=      =	Qiu. 2003
Amlodipino	5	Levantarse vs acostarse	87	=      =	Calvo. 2004
Nifedipino GITS	30	10:00 vs 20:00	15	=      =	Ferminger. 1994
Nifedipino GITS	30-60	Levantarse vs acostarse	80	=      =	Hernida. 2004
Nitrendipino	20	Mañana vs tarde	41	=      =	Meilhac. 1992
Nitrendipino	10	06:00 vs 18:00	6	=      ↑	Umeda. 1994

Los derivados dihidropiridínicos reducen la PA homogéneamente durante el día y la noche, independiente de su tiempo de dosificación, sin modificar el perfil circadiano, haciendo excepción el Isradipino (en insuficiencia renal crónica) y el nitrendipino (estudio Syst-Eur), administrados en dosis nocturnas, comprobándose restauración del patrón de la PA nocturna, disminución de complicaciones cardiovasculares y reducción de los efectos colaterales, como disminución del edema periférico que se produce por vasodilatación arterial

### Cronoterapia con beta bloqueadores

Los beta bloqueadores (BB) convencionales reducen la PA diurna, con menos efecto sobre la PA nocturna; así entonces, ejercen poco efecto sobre el patrón circadiano de la PA ó lo alteran hacia un perfil Non-Dipper. El mayor impacto de los BB sobre la PA diurna se correlaciona con el bien conocido ritmo circadiano del tono simpático.

El Dr. Calvo y Hermida, en España, investigaron la eficacia antiHTA dependiente del tiempo de administración de nebivolol: 173 pacientes HTA, randomizados a recibir nebivolol en monoterapia en una dosis de 5mg/d por 2 meses, ya sea al despertar o al acostarse. La eficacia de nebivolol fue comparable, independiente de su tiempo de dosificación. Hubo una significativa reducción en la relación diurna/nocturna de la PA cuando el fármaco fue administrado al despertar, pero no al acostarse. La prevalencia de Non-Dipper se duplicó con la dosificación matinal y permaneció sin cambios de base con la dosificación al acostarse. Estos resultados sugieren que el tiempo de dosificación óptimo para el nebivolol es al acostarse.

En general, los BB más modernos (nebivolol, carvedilol, bisoprolol) serían más eficaces en dosis nocturna.

### **Cronoterapia con alfa bloqueadores**

El bloqueo de receptores alfa adrenérgicos reduce de forma más efectiva la resistencia vascular periférica durante las primeras horas del ciclo de actividad que durante el resto del día. La administración de una dosis única de doxazosina nocturna así lo demostró, disminuyendo significativamente la PA sistólica y diastólica, tanto durante el día como durante la noche, pero el mayor efecto se encontró en las primeras horas de la mañana. Además, la administración nocturna prolongó su vida media. Por ello, los alfa bloqueadores serían más eficaces en dosis nocturna.

En los hombres mayores de 50 años, las dosis nocturnas de estos antiHTA tendrían los beneficios de la mejoría en la función vesical y disminución de las micciones nocturnas.

### **Cronoterapia con diuréticos**

Torasemida ha sido el único diurético investigado, 5 mg al acostarse versus 5 mg al levantarse. Con la dosis al acostarse la reducción de la PA fue mayor, el porcentaje de pacientes con la PA ambulatoria controlada fue casi el doble que cuando la torasemida se administró al levantarse y la cobertura terapéutica de 24 horas sólo se presentó con el fármaco al acostarse.

Con los otros diuréticos, según el Dr. Calvo, posiblemente su eficacia sería superior en administración nocturna (sobre todo en los Non-Dipper / Riser), pero existe el problema de la nicturia; aunque a dosis bajas (12,5 mg de hidroclorotiazida), no hay problemas en muchos pacientes.

### **Cronoterapia con combinaciones de Antihipertensivos**

Un gran porcentaje, 40 a 60%, de los pacientes hipertensos tratados con terapia farmacológica con un solo fármaco, no logran obtener niveles de PA menores de 140/90 mm Hg. Al usar 2 o más fármacos de diferente mecanismo fisiopatológico, la reducción de las cifras tensionales es más rápida y eficaz<sup>(14,15,16,17,18)</sup>.

En el JNC VII y la European Society of Hypertension, se documenta la necesidad de combinar fármacos en un gran porcentaje de hipertensos, como única forma de alcanzar los objetivos terapéuticos, especialmente en pacientes de elevado riesgo cardiovascular, como son los ancianos, diabéticos, aquellos con deterioro renal e hipertensión arterial refractaria. Estas recomendaciones se basan en que por ejemplo: en los estudios ALLHAT y ASCOT 65% y 75% de los pacientes controlaron sus cifras de PA con más de 2 agentes antihipertensivos, y en cambio sólo en un 35% y 25% respectivamente se controló la PA con monoterapia.

Tanto en el informe JNC VII y la European Society of Hypertension, se indica incluso la posibilidad de iniciar un tratamiento con una asociación de 2 fármacos a dosis bajas, en pacientes con cifras de presión arterial de 160/100 mm Hg, y con alto riesgo cardiovascular, lográndose una disminución de efectos secundarios y una mayor reducción de la PA, la cual puede ser el doble de la lograda por el aumento de dosis de un solo fármaco.

Los estudios de combinaciones de antihipertensivos y cronoterapia son aún limitados y escasos. De los estudios con cronoterapia, randomizados, la administración nocturna fue sugerida como más efectiva para las siguientes combinaciones: amlodipino / valsartan, amlodipino / olmesartan, amlodipino / fosinopril y amlodipino / hidroclorotiazida.

### Estrategia Terapéutica según patrón circadiano

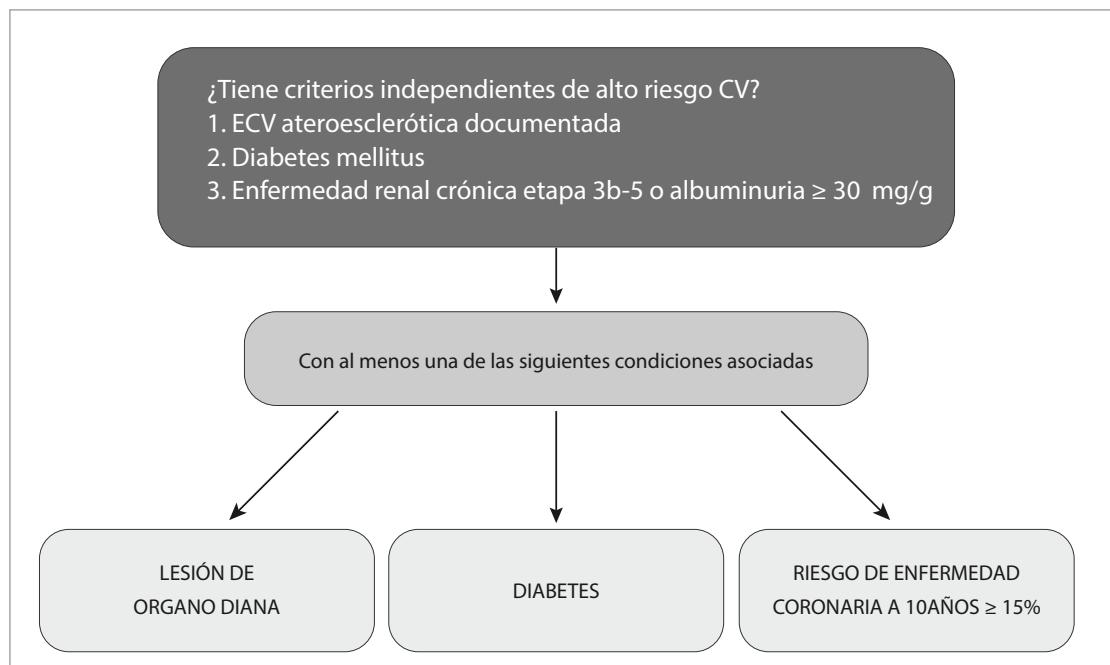
- Hipertenso Dipper: Uso de fármacos antihipertensivos de vida media larga (control presión arterial por 24 horas), en dosis matinal (al despertar) ó de vida media corta en 2 dosis.
- Hipertenso Non-Dipper: Uso de antihipertensivos en dosis única nocturna (al acostarse) o agregando una dosis nocturna, a una esquema previo matinal.
- Hipertenso Extra- Dipper: Uso de antihipertensivos en dosis única diurna (matinal), con fármaco de vida media corta.
- Hipertenso Riser: Uso de antihipertensivos en dosis nocturna (al acostarse), de vida media corta si la presión diurna es normal y de vida media larga si la presión diurna es alta.

### Recomendaciones en el uso de fármacos antihipertensivos en Atención Primaria

- No usar enalapril 1 vez al día, sino cada 12 horas.
- No usar losartan 1 vez al día, sino cada 12 horas.
- Amlodipino no requiere uso 2 veces al día, sino 1 vez al día, por su vida media larga.
- No usar nifedipino de vida media corta (10 mg), por aumento de riesgo cardiovascular.
- No preferir atenolol como antihipertensivo (aumenta la resistencia periférica, aumenta la presión aortica central, aumenta la variabilidad de la PA, aumenta efectos adversos metabólicos y lipídicos) y es el fármaco que más produce disfunción sexual en el hombre.
- Si se requiere furosemida como antihipertensivo usarlo 2 veces al día, por su vida media corta. (20 mg 2 veces al día es equivalente a 25 mg de hidroclorotiazida).
- Hidroclorotiazida: usar en dosis bajas, para disminuir o evitar efectos adversos metabólicos (6.25 - 12.5mg, máximo 25 mg).
- No combinar ARAII + IECA.
- En pacientes seniles, iniciar siempre tratamiento antihipertensivo en dosis bajas, especialmente si se usa tratamiento combinado.
- En pacientes diabéticos y seniles controlar siempre la PA en posición de pie (dentro de 3 minutos de adquirir esta posición) para descartar hipotensión ortostática
- Si se pesquisa hipotensión ortostática (descenso de la PAS de pie < 20 mm Hg respecto a PA sentado) lo más probable que el paciente sea Non-Dipper.
- Si se pesquisa hipertensión ortostática (PAS de pie > 5 mmHg) lo más probable es que el paciente sea Extra-Dipper.
- Si el paciente es Non-Dipper y tiene un pulso mayor de 72 por minuto lo más probable es que sea sal sensible.
- Evitar tratamiento agresivo a pacientes con alza de PA asintomática, confundiéndola con emergencia o urgencia antihipertensiva (abuso de nifedipino sublingual). Se debe tranquilizar al paciente, adecuar su terapia antihipertensiva por vía oral, para evitar una hipotensión significativa con fármacos por vía sublingual, provocándole una hipoperfusión coronaria o cerebral, especialmente en pacientes seniles.

## Recomendaciones para el uso de aspirina en hipertensión en Atención Primaria

En la actualidad, basados principalmente en las Guías Británicas para el manejo de la HTA y en las recomendaciones del United States Preventive Services Task Force, debería tratarse con no más de 100 mg de aspirina diarios a enfermos hipertensos de edades entre 50 a 70 años con niveles de presión arterial <150/90 mm Hg, que cumplan alguno de los siguientes supuestos: daño de órgano blanco, asociación a diabetes mellitus y/o riesgo coronario a 10 años > 15 %.



En pacientes hipertensos con bajo riesgo cardiovascular, los riesgos de hemorragia superan a los beneficios.

En hipertensos, se puede iniciar el tratamiento con aspirina, una vez estabilizada la presión arterial, para evitar el riesgo de eventos hemorrágicos.

## Conclusiones Finales

- La Asociación Americana de Diabetes (ADA), considerando la relevancia de la cronoterapia en la HTA, recomienda a los pacientes con diabetes, ingerir uno o más medicamentos antihipertensivos al acostarse.
- En España, cuando se usan varios antihipertensivos, recomiendan administrar al menos uno en la noche (SEH – LEHA).
- En la HTA refractaria, en que se usan varias combinaciones de antihipertensivos, se recomienda que al menos uno o más medicamentos se administren al acostarse, de preferencia aquellos que bloquean el SRAA.
- Siempre hay que INDIVIDUALIZAR el tratamiento según las características del paciente que vamos a tratar.

## Bibliografía

1. Hermida R, Ayala D, Calvo C. Chronotherapy of Hypertension. Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 923 – 939.
2. Hermida R, Smolensky M, et al Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13:501-505.
3. Hermida R, Ayala D, Calvo C, et al Chronobiology and Chronotherapy. Hypertension 2004; 21(5):256-270.
4. Hermida R, Ayala D, and 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.
5. Smolenski M, Hermida R, Ayala D, et al Administration-time- dependent effect of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. Blood Pressure Monitoring 2010, 15:173-180.
6. Lafuente M, Cabal A, Lopez F, et al Administracion temporalizada de fármacos antihipertensivos. Primeros pasos desde una consulta rural de Atención Primaria. Hipertensión (Madr.) 2008; 25(4):147-150.
7. Dolan E, Stanton A, Thijss L, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure. Measurement in Predicting Mortality. The Dublin Outcome Study Hypertension. 2005;46:156-161.
8. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 793 – 801.
9. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. J Hypertens 2002; 20: 2183 – 2189.
10. De la Sierra A, Redon J, Banegas J, et al. Prevalence Circadian Blood Pressure Patterns in Hypertensive Patients. Hypertension 2009; 53: 466 – 472.
11. Hermida C, Ayala E, Fernandez J, et al. Circadian Rhythms in Blood Pressure Regulation and optimization of Hypertension Treatment With ACE Inhibitor and ARB Medications. American Journal of Hypertension. 2011April vol.24number 4:389-391.
12. Ohmori M, Fujimura A, et al. ACE Inhibitors and Chronotherapy. Clin Exp Hypertens 2005; 27:179-185.
13. Hermida C, Ayala D, Smolensky M, et al. Chronotherapeutics of Convencional Blood Pressure-Lowering Medications: Simple, Low-Cost Means of Improving Management and Treatment outcomes of Hypertension Related Disordes. Curr Hypertens Rep 2014;16:412.
14. Potúcek P, Klimas J, et al. Chronotherapy of Hypertension With Combination Treatment. Pharmazie 2013 Dec;68(12):921-925.
15. Calvo C, Lopez T, Hermida A, et al Combinación de Telmisartan y Amlodipino. Cronoterapia en pacientes ancianos. Rev Esp. Cardiol. 2012;65 supl. 3:219.
16. Mens Y, Zhang Z, Liang X, et al Effect of Combination Therapy With Amlodipine and Fosinopril Administered at Different Time on Blood Pressure and Circadian Blood Pressure Pattern in Patient With Essencial Hypertension. Acta Cardiol 2010;65(3):309-314.
17. Hermida C, Ayala D, Fontao M, et al. Chronotherapy With Valsartan/ Amlodipine Fixed Combination: Improved Blood Pressure Control of Essencial Hypertension With Bedtime Dosing. Chronobiology International, 2010, 27(6):1287-1303.
18. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, et al. Treatment of Hypertension With Chronotherapy: Is it Time of Drug Administration? Ann Pharmacother. 2015 mar;49(3):323-334.



ofrece más

- Solo o en combinación con diurético, es el único candesartán en el mercado con todas las presentaciones para la titulación de la terapia
- Antihipertensivo con calidad **SAVAL**  
100% GMP



GARANTIA  
**INVIMA**



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

Unidad | Cardiometa<sup>b</sup>ólica

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
Laboratorios Saval S.A.



# LABORATORIOS **SAVAL**

[www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Unidad | **Cardiometabólica**  
SAVAL

Calidad farmacéutica  
al servicio de la salud



GARANTÍA  
**INVIMA**



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

Unidad | **Cardiometabólica**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

Elaborado y distribuido por  
**Laboratorios Saval S.A.**

