

CAPÍTULO 7

Manejo de las situaciones especiales en hipertensión. Anciano

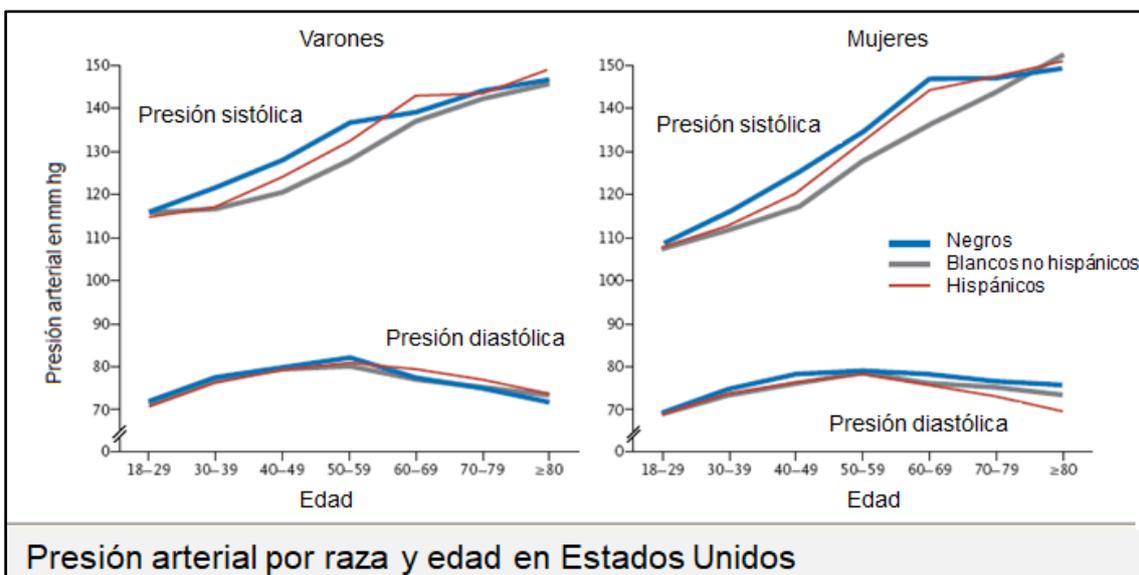
Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

La hipertensión (HTA) en el anciano es una condición muy común, habitualmente no tratada adecuadamente. En países como Estados Unidos la prevalencia de HTA en ancianos alcanza el 60 a 70% de las personas mayores de 60 años (Chobanian 2007).

En la Argentina la prevalencia de HTA en el anciano alcanza un 46 a 81% según fuentes de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

En los ancianos es frecuente que se observe un aumento sostenido de la presión arterial sistólica, mientras la presión diastólica se mantiene o se reduce. En análisis del comportamiento de la TA en grupos poblacionales, podemos observar que partir de los 50 años un aumento sostenido de la presión sistólica, mientras la presión diastólica se mantiene (Figura 7.1).

Figura 7.1. Evolución de la presión arterial según la edad.
(adaptado Eliseo Ferrari de Chobanian 2007).



En general los ancianos tienen un menor gasto cardíaco, menor volumen minuto y mayor resistencia periférica. Se suele producir un remodelado de la pared arterial, con incremento del calcio y colágeno y fragmentación de la elastina que termina afectando la distensibilidad de la

arteria. El aumento de la rigidez arterial se observa, sobre todo, en grandes arterias como aorta y sus ramas. Esto facilita el desarrollo de disfunción endotelial, con liberación de enzimas inflamatorias como las metaloproteasas. Los niveles de renina se hallan reducidos en los ancianos y se observa un incremento de la sensibilidad a la sal. Además, tienen mayor variabilidad de la presión arterial, lo que aumenta el riesgo cardiovascular. En las grandes arterias hay depósito de calcio, fragmentación de la elastina y aumento de la rigidez de la pared arterial. (Chobanian 2007) Suelen tener mayor riesgo de hipotensión ortostática y de hipotensión postprandial, lo que aumenta riesgo de eventos cardiovasculares.

La diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica aumenta en los ancianos, consecuencia del remodelado del árbol vascular, y esto constituye un factor de riesgo adicional.

Los ancianos tienen menor sensibilidad de los barorreceptores, por lo que se requieren mayores cambios de la presión arterial para generar una respuesta compensatoria.

El tipo de presentación más común en los ancianos es el aumento de la presión arterial sistólica que, a su vez, es un factor de riesgo mayor para desarrollo de distintas complicaciones cardiovasculares, como ACV e infarto de miocardio. (Duprez 2008)

Manejo de la hipertensión en el anciano

El objetivo de TA arterial en el paciente anciano es materia de discusión. Las guías norteamericanas JNC VIII plantearon en su momento, que podría ser razonable un valor de TAS menor a 150 mm Hg en pacientes mayores de 60 años. Las guías europeas sugieren un valor de TAS menor a 140 mm Hg, con algunos reparos en identificar el anciano con fragilidad que podría desarrollar hipotensión ortostática.

Por lo tanto, el objetivo debe plantearse individualmente de acuerdo con las condiciones generales y las diferentes comorbilidades del paciente anciano.

En general los ancianos con fragilidad no se benefician de un control muy estricto de la presión arterial.

Se podría pensar que un objetivo razonable sería un valor de TAS entre 130 a 140 mm Hg y de TAD de 80 a 89 mm Hg. (Williamson 216).

En este aspecto, las nuevas guías del “*American Collage of Cardiology*” ACC generan aún más controversia pues sugieren un objetivo menor a 130/80 mm Hg en los pacientes ancianos sin comorbilidades, no institucionalizados, y sin demencia.

Respecto a la elección de la droga de primera línea los diuréticos en bajas dosis son drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en el anciano.

Los diuréticos han mostrado claramente eficacia en hipertensión en ancianos en múltiples estudios. En el *SHEP* un estudio doble ciego se incluyó a 4.736 pacientes con hipertensión sistólica (definidos en este caso como TAS mayor a 160 mm hg). Se evaluó la clortalidona como droga inicial con una dosis de 12,5 a 25 mg/día. En 5 años se observó una reducción en el desarrollo de ACV de 36%, cardiopatía isquémica de 27% y fallo de bomba 55%. Se observaron

cambios menores en los niveles de colesterol y triglicéridos, que no parecen haber tenido implicancias en la morbilidad cardiovascular.

El estudio *STOP II* comparó la eficacia de las nuevas drogas sobre el tratamiento convencional con diuréticos y betabloqueantes. Se reclutaron 6.614 pacientes de 70 a 84 años con valores de tensión arterial mayores a 180-105 mm Hg. La variable primaria elegida fue la suma de IAM fatal y no fatal, ACV y otros eventos cardiovasculares. No se demostraron diferencias entre el tratamiento convencional y los nuevos tratamientos.

Los bloqueantes cálcicos se han mostrado efectivos y los estudios han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular con este grupo de drogas.

El estudio *Syst-Eur* de HTA sistólica en el anciano— fue un estudio randomizado doble ciego que reclutó pacientes de edad mayor a 65 años y valores de TAS mayores de 160 mm hg, con un valor de TAD menor a 95 mm Hg. Participaron 4.695 pacientes, que fueron separados en dos grupos: un grupo a nitrendipina de 10 a 40 mg/día y otro a placebo. Al cabo de dos años se demostró una reducción en la mortalidad por ACV de un 42%, lo que obligó a una prematura suspensión del estudio. No se observaron diferencias en la evolución de la cardiopatía isquémica, probablemente por el lapso de estudio demasiado breve.

Los IECA han demostrado su eficacia en el marco del estudio australiano de hipertensión (*ANBP II*) en pacientes ancianos y son de primera línea en pacientes con insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética. Los α bloqueantes son efectivos en los ancianos, aunque no se deben recomendar para el tratamiento, pues ocasionan aumento de riesgo de fallo de bomba. Son útiles para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Sin evidencias clínicas de reducción de eventos.

Los β bloqueantes se pueden emplear en casos de cardiopatía isquémica, pero se desaconsejan en otros casos por su menor eficacia. (Williams 2018)

Los ARA II fueron evaluados en el estudio VALISH que comparó en un grupo de 3.079 ancianos un objetivo de presión arterial sistólica (TAS) menor a 140 mm Hg vs uno menos estricto mayor a 140 mm Hg. La droga de inicio fue valsartan. La suma de eventos no varió entre ambos grupos de tratamiento, concluyendo que no hay evidencias, en este grupo poblacional, que un control más estricto brinde alguna ventaja.

El estudio *HYVET* incluyó un grupo de pacientes pobremente evaluados hasta ese entonces. Los pacientes eran edad mayor a 80 años y tenían HTA sistólica. Los criterios de inclusión fueron bastantes estrictos pues la idea era evaluar ancianos relativamente sanos. Por esa razón se excluyeron pacientes con creatinina mayor a 1,7 mg/dl, pacientes que hubieran tenido un ACV previo, insuficiencia cardíaca o gota. Los pacientes fueron tratados con indapamida 1,5 mg en fórmulas de liberación lenta y si no se lograba el objetivo se agregaba perindopril en dosis de 2 a 4 mg. La variable primaria elegida fue el desarrollo de ACV, excluyendo AIT. La variable secundaria fue mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad por ACV o coronaria. Se observó una reducción en el riesgo de ACV de 30%, (RR 0,70 IC de 0,49 a 1,01) una reducción en el riesgo de muerte por ACV RR 0.61 (0.38–0.99), reducción en la tasa de muerte de cualquier

causa 21%, RR 0.79 (0.65–0.95) y tendencia a la reducción en la muerte cardiovascular 23% (RR 0.77 IC 0.60–1.01)

En el estudio *SPRINT 75* (Williamson 2016) se incluyó un grupo de 2.636 pacientes mayores de 75 años y riesgo cardiovascular alto, tomados del estudio original que ya analizamos en la discusión de objetivos de presión arterial. Se excluyeron pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca con FEV reducida, antecedentes de ACV, demencia, pérdida de peso mayor a 10 kg en últimos 6 meses y expectativa de vida menor de 3 años. Un grupo recibió tratamiento antihipertensivo con el objetivo usual de TAS <140 mm Hg y otro grupo un objetivo más exigente (TAS <120mm). Se utilizó como variable primaria eventos cardiovasculares no fatales y muerte por causa cardiovascular y, como variable secundaria, muerte total. En un seguimiento de 3 años, se demostró una reducción significativa de eventos de 34% (HR 0,66 IC de 0,51 a 0,89). Este estudio demostró la reducción de los eventos y mortalidad totales y cardiovascular en el grupo intensivo con buena tolerancia, pues no hubo diferencia en el retiro por efectos adversos.

Un estudio de similares características fue el STEP trial (Zhang 2021) que reclutó pacientes de edad 60 a 80 años, excluyendo a los que tenían ACV previo, IAM previo, diabetes y otras múltiples comorbilidades, que hicieron que se reclutase en esencia, pacientes ancianos sanos. Los pacientes provenían de una comunidad China Han. Se compararon dos objetivos diferentes de presión arterial. Una TAS <130 vs. <150 mm Hg. N: 8511 y el estudio duro 4 años. La TAS se redujo 127.5 mm Hg en el grupo intensivo vs 135.3 mm Hg en el grupo usual. La tasa de eventos se redujo 26% en términos relativos, de 3.5% vs 4.6% (HR 0.74 IC de 0.60 to 0.92), riesgo de ACV 33% (HR: 0.67 CI, 0.47 to 0.97) y el de ICC 73% (HR 0.27 CI, 0.08 to 0.98).

En una revisión sistemática de estudios en pacientes mayores de 60 años donde se compararon las dos estrategias de tratamiento, en un grupo de 27.414 pacientes de 6 estudios. El objetivo de tratamiento intensivo con un objetivo de PA sistólica por debajo de 140 mm Hg se asoció a una reducción del 21% en la suma de eventos (HR 0,79; IC del 95 %, 0,71-0,88; P < 0,001). Se necesitaron 9,1 meses para prevenir 1 evento cada 500 pacientes.

Los resultados de estos estudios implican que la intensificación terapéutica puede ser eficaz, aunque los resultados son modestos y necesitan más de una año y tal vez más para hacerse evidentes, con lo cual una de las principales limitantes es el estado general del paciente geronte antes de decidir el tratamiento.

Conclusiones

- El objetivo de TA en los ancianos es una presión arterial menor a 140 mm Hg. Podría buscarse un objetivo menor a 130 en ancianos sanos con expectativa de vida mayor a 3 años.
- Los diuréticos en bajas dosis son las drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en el anciano.
- Los bloqueantes cálcicos son efectivos y han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular y son considerados de primera línea.

- Los β bloqueantes se pueden emplear en casos de cardiopatía isquémica o arritmias.
- Los IECA son una alternativa útil en pacientes con insuficiencia cardiaca y Nefropatía diabética.
- Los alfa bloqueantes reducen la TA, pero aumentan riesgo de ICC. No deberían emplearse como antihipertensivos salvo cuando hay síndrome prostático concomitante.

Hipertensión e Insuficiencia renal crónica (IRC)

Se define a la insuficiencia renal crónica (IRC) como la presencia de un daño renal estructural o funcional que se prolonga por más de tres meses (Chen 2019). El daño puede consistir en alteraciones estructurales detectadas en test de imágenes. También pueden ser alteraciones funcionales del riñón como marcadores de daño renal, como microalbuminuria, proteinuria o alteraciones del sedimento de orina. Ambas situaciones pueden o no acompañarse de una caída persistente (más allá de 3 meses) en el filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/minuto.

La prevalencia de IRC es elevada, estimada en 9 a 16% de la población. Por lo pronto según la OMS se atribuyen a la IRC alrededor de 864.226 muertes en el transcurso del año 2012, lo que representaría alrededor de 1,5% de las causas de mortalidad global.

Adoptando esta definición, la prevalencia de IRC se ha incrementado los últimos años. En Estados Unidos aproximadamente se calcula que un 14% de las personas tienen un FG menor a 60 ml/minuto. Algo similar se observa en Australia, donde 1 de cada 6 personas tienen un FG menor a 60 ml/minuto. Sin embargo, es materia de debate el valor de esta definición por varias razones. Una de las controversias es la variabilidad del filtrado. Se calcula que más de un tercio de los pacientes con FG menor a 60 ml/minuto lo normalizan en el plazo de 1 año. Esta misma variabilidad existe para la microalbuminuria, que también en un tercio de los casos se normaliza espontáneamente en el seguimiento.

El riesgo de progresión para los pacientes en estadios precoces de la enfermedad renal crónica es bajo. En estudios de seguimiento en pacientes con estadio III de enfermedad renal crónica (es decir FG de 30 a 60 ml/minuto), solo 1% progresaron a IRC avanzada en 8 años de seguimiento.

La diabetes *mellitus* ha pasado a ser la causa más frecuente de IRC en el mundo occidental, representando alrededor de un 30 a 50% de los casos. La hipertensión es otra causa frecuente, con mayor riesgo para los pacientes de raza negra. La hipertensión de larga data puede llevar al desarrollo de nefrosclerosis, cuyo diagnóstico se realiza luego de descartar las principales causas de IRC. Las enfermedades glomerulares no diabéticas representan un 8 a 13% de las causas de IRC. Otras causas de insuficiencia renal son las nefropatías intersticiales en 3 a 20% y el riñón poliquístico 3 a 10%.

En presencia de HTA es usual que se produzcan cambios en la hemodinámica renal. Hay vasoconstricción de la arteriola aferente que reduce el flujo sanguíneo glomerular, como consecuencia de la activación del feedback túbulo glomerular y del reflejo miogenico vasoconstrictor desencadenado por el aumento de presión arterial. En el transcurso del tiempo se desarrollan

cambios estructurales en la arteriola aferente como ser depósito hialino que lleva a engrosamiento y pérdida de elasticidad. Esto se denomina arterioloesclerosis hialina y si bien es común de la edad, la HTA lo acelera. También se produce activación del SARA y fundamentalmente el aumento de la angiotensina II que ocasiona vasoconstricción de la arteriola eferente. Se produce en forma secundaria un aumento de la presión intraglomerular que facilita el deterioro paulatino de la función renal.

El flujo sanguíneo renal se reduce por menor afluencia de sangre a los vasos rectos. Esto ocasiona isquemia de los túbulos y pérdida adicional de nefronas (Webster 2016). El aumento de la presión intraglomerular facilita la proteinuria. Esta última facilita la injuria tubular y liberación de citoquinas por las células tubulares. La reacción inflamatoria que esto desencadena ocasiona progresión a la fibrosis intersticial. Hay expansión del mesangio que es facilitada por la angiotensina II, que ocasiona flujo de macromoléculas como Ig G y factores de crecimiento que facilitan la fibrosis.

Manejo

El control de la presión arterial debe ser uno de los objetivos principales para evitar el progresivo deterioro de la función.

Las guías europeas 2018 y el JNC VIII sugieren un objetivo de presión arterial menor a 140/90mm Hg, tal vez hacia 130/80, que podría ser más estricto si hay microalbuminuria.

Las guías americanas del ACC sugieren un objetivo más estricto de TA, menor a 130/80 mm Hg en general.

Las guías *KDIGO*, de reciente publicación sugieren son más estrictas y sugieren un objetivo menor a 120/80 mm Hg.

Como recomendaciones generales, se debe restringir el consumo de sal. Se aconsejan medidas higiénicas como restricción de proteínas a un valor que no ocasione compromiso nutricional, como podría ser 0,8 a 1 grs/kg/día que reduciría la proteinuria y el deterioro del filtrado.

Los pacientes deben recibir una droga que actúe sobre el sistema renina angiotensina, por sus efectos reno protectores. Este grupo de drogas reduce los niveles de angiotensina II. De esta manera disminuye la vasoconstricción de la arteriola eferente y la proliferación y fibrosis mesangial. Sus efectos se han demostrado sobre todo en la IRC originada por hipertensión, glomerulopatías y nefropatía diabética.

No hay grandes diferencias entre los IECA y los ARA II en cuanto a su eficacia. Ambos grupos de drogas demostraron reducción del riesgo de desarrollo de IRC. Además, ambas reducen la microalbuminuria y proteinuria.

Cuando comparamos los efectos de los IECA con los inhibidores del receptor de la angiotensina II en pacientes con IRC vemos que ambos grupos de drogas demostraron reducción del riesgo de desarrollo de IRC. Además, reducen la microalbuminuria y proteinuria.

Tabla 7.1. Estadificación de la IRC.

Estadio	Descripción	FG: ml/min.
1	Injuria no aguda FG preservado.	> 90
2	Daño renal leve	60-89
3	Moderado	30-59 A 45 a 59 B 30 a 44
4	Severo	15-29
5	Falla renal	< 15

Dado los efectos favorables de la inhibición del SARA se propuso que la combinación IECA + un ARA II podría mejorar los resultados de cada grupo por separado. Esto resultaba de la hipótesis de que habría un fenómeno de escape de los efectos del IECA. Las primeras evidencias en favor de esta hipótesis surgieron del estudio *COOPERATE* con solo 263 pacientes, donde la suma de IECA y ARA II había mostrado algún beneficio. A partir de esas evidencias se llevó a cabo el estudio *ONTARGET*, que evaluó el efecto de la suma de IECA y ARA II. Se seleccionaron pacientes con enfermedad vascular, coronaria, arteriopatía periférica o diabetes con daño de órgano blanco. El estudio fue doble ciego y se separaron en tres grupos. Un grupo recibió telmisartan 80 mg/día; otro grupo ramipril 10 mg/día y el tercer grupo la combinación de ambas drogas. La variable primaria elegida fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto no fatal y ACV. La variable primaria en el grupo telmisartan se desarrolló en 16,7% y 16,3% en el grupo tratamiento combinado IECA + ARA II. Por lo tanto, no se detectaron diferencias entre las diferentes ramas de tratamiento.

En un metanálisis (Nakao 2003) se evaluó la combinación de IECA+ ARA II en una población más seleccionada de pacientes con IRC. La suma IECA -ARA II logra prevenir de manera discreta el riesgo de evolucionar a IRC e induce mayor regresión de albuminuria, pero en contraposición ocasiona mayor riesgo de fallo renal agudo e hiperkalemia.

Los bloqueantes del calcio favorecen la vasodilatación de la arteriola aferente y tal vez no reducen la presión intraglomerular de la misma manera que los IECA. Los estudios con estas drogas son contradictorios. Tal vez podrían considerarse como drogas de segunda línea para lograr el control de la HTA ante la necesidad de tratamientos combinados. Las dihidropiridinas pueden aumentar la proteinuria por efecto vasodilatador de la arteriola aferente.

Los diuréticos se pueden administrar en pacientes con IRC. Las tiazidas no son eficaces con clearance menor a 30 ml/min, esto usualmente corresponde a valores de creatinina mayores a 2,5 mg/dl.

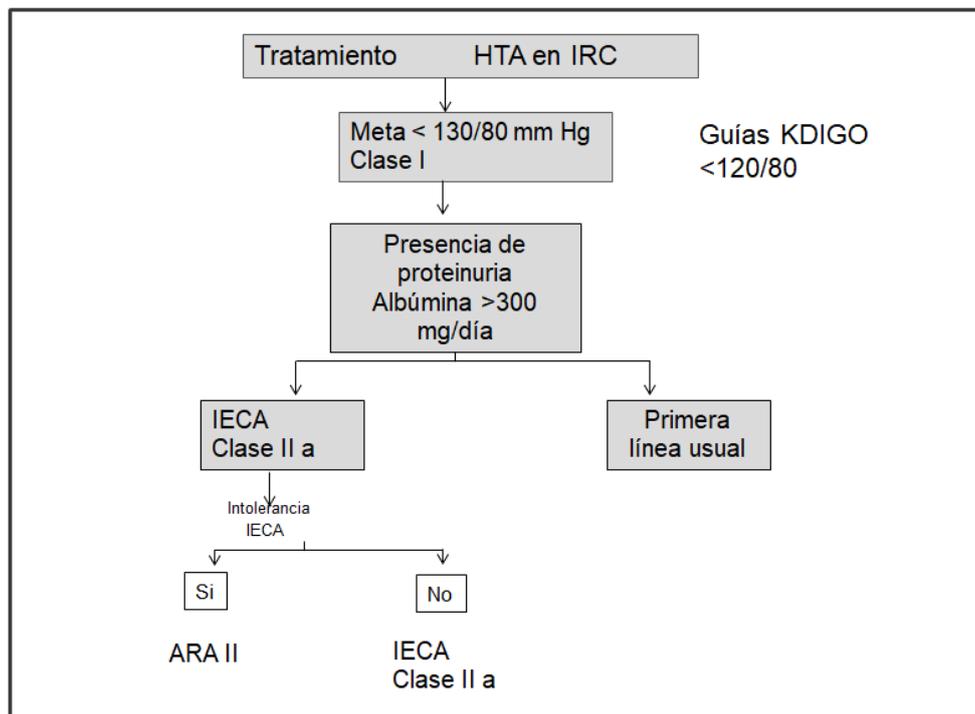
En un reciente estudio en pacientes con filtrados glomerulares menores a 30 ml/min sin terapia de sustitución renal el uso de clortalidona demostró eficacia en reducción de tensión arterial a pesar de los bajos filtrados y con una buena seguridad en combinación con otros fármacos

hipertensivos proponiéndose su utilización en hipertensión no controlada en esta población especial (Agarwal 2021).

Se debe tener cuidado con el riesgo de hiperpotasemia desencadenado por la administración de IECA o ARA II, en presencia de IRC. También se debe monitorear la función renal por el riesgo de empeoramiento inicial. Esto puede ser consecuencia de la caída de la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente. Este efecto no es más que una consecuencia hemodinámica de la acción de la inhibición del SARA, y en realidad podría ser predictivo de beneficios a largo plazo sobre la preservación de la función renal. Por esa razón se recomienda que a la semana de iniciado el tratamiento se solicite una nueva función renal y electrolitos. Si la creatinina aumenta menos de un 30%, se considera dentro de lo esperable. Si el aumento es mayor o la creatinina se incrementa más de 1 mg/dl sobre el valor basal se debería considerar la suspensión del tratamiento con IECA. Una de las posibilidades a tener en cuenta en estos casos es la presencia de hipertensión renovascular bilateral.

Se debe tener suma prudencia en la administración de IECA cuando los valores de creatinina son mayores a 3 mg/dl y probablemente se contraindican si la creatinina es mayor a 3,5 mg/dl salvo que el paciente este en diálisis.

Figura 7.2. Manejo de la hipertensión arterial en insuficiencia renal.



Hipertensión – Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad con elevada prevalencia, que afecta alrededor de 7 a 9% de las personas. Más de la mitad de los pacientes con diabetes fallecen por causas cardiovasculares (American Diabetes Care 2022). La presencia de HTA en los pacientes diabéticos es mayor que

en la población general, alrededor de 1,5 a 3 veces. En los pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de hipertensión suele asociarse a nefropatía diabética, complicación que se presenta en 20 a 40% de los pacientes. En los pacientes con diabetes tipo 2, la hipertensión se asocia fundamentalmente a síndrome metabólico e insulinoresistencia.

Las complicaciones crónicas de la diabetes tienen una relación directa con la hipertensión. La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal crónica (IRC) en el mundo occidental representando más del 40% de los casos. La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en el mundo occidental. Todas estas complicaciones se incrementan en forma marcada en presencia de hipertensión arterial.

En diferentes estudios se evaluó el objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes. En el estudio *ACCORD* se compararon dos objetivos diferentes de presión arterial: un grupo tuvo como objetivo un valor de presión arterial sistólica (TAS) menor a 120 mm Hg y otro un objetivo menor a 140 mm Hg. La TAS y la TAD se redujeron en promedio 133/70 mm Hg en el grupo cuidado usual y 119/64 mm Hg en el grupo cuidado intensivo. No se demostraron diferencias en la variable primaria elegida, suma de eventos (RR 0,88 IC 0,73 a 1,06), ni mortalidad cardiovascular, aunque se redujo el riesgo de ACV en el grupo intensivo, pero ese efecto se terminó contrabalanceando con el aumento de efectos adversos vinculados a exceso de tratamiento, como aumento de la creatinina y trastornos hidroelectrolíticos.

En el estudio *HOT* se compararon diferentes valores de presión arterial diastólica como objetivos de tratamiento, en un grupo de 18.790 pacientes con hipertensión. La droga de inicio fue felodipina, a la que se agregaban diferentes medicamentos según necesidad. Para un grupo los objetivos de TAD fueron menor a 90 mm Hg, otro grupo menor a 85, y otro, menos a 80 mm Hg respectivamente. No se observaron diferencias en el total de pacientes. Pero en análisis de subgrupos, en 1.501 pacientes con diabetes se pudo observar un beneficio adicional en aquellos donde se buscó como objetivo una TAD menor a 80 mm Hg. En base a estas evidencias, algunas guías sugirieron un valor de TAD menos a 80-85 mm Hg en diabetes.

En el estudio *ADVANCE* se comparó perindopril más indapamida vs placebo en pacientes con diabetes tipo 2. La presión arterial media del grupo placebo fue 145- 81 mm Hg y se redujo en promedio 5,6 mm Hg para la TAS y 2,2 mm Hg para la TAD. Se redujeron los eventos cardiovasculares en forma significativa en el grupo tratado, aunque el grupo destinado a placebo tuvo valores de presión arterial compatibles con hipertensión. Un objetivo menor a 140 mm Hg, en este caso se mostró efectivo.

El estudio *SPRINT* demostró que valores más bajos de presión arterial obtienen beneficios adicionales. Sin embargo, en este estudio se excluyeron a pacientes con diabetes, por lo que sus resultados no pueden ser aplicados a este grupo de pacientes.

Las guías de la Sociedad Americana de Diabetología en el año 2022 sugieren iniciar tratamiento si los valores son mayores a 140/90 mm Hg, con el objetivo de reducirlo a 130/80 mm Hg, para los pacientes con riesgo cardiovascular calculado menor a 15%.

En pacientes de alto riesgo se podría intentar un valor menor a 130/80 mm Hg si es logrado de manera inocua para el paciente.

Respecto a la droga de inicio, también hay varias publicaciones cuyos resultados son discordantes.

El estudio UKPDS no demostró diferencias entre las drogas elegidas, que fueron atenolol vs captopril, sino que lo relevante era el control estricto de la presión arterial. En el estudio FACET se comparó fosinopril vs amlodipina en pacientes diabéticos hipertensos. Ambas drogas fueron eficaces para controlar la tensión arterial, pero solo fosinopril redujo mortalidad cardiovascular. En la misma línea el estudio ABCD comparó nisoldipina vs enalapril en pacientes con hipertensión y diabetes. Los pacientes asignados a enalapril tuvieron menos eventos cardiovasculares al cabo de 5 años de seguimiento.

Se podría concluir que cualquier tratamiento es efectivo, aunque se recomienda a los IECA o ARA II como drogas de elección según recomendaciones de la ADA "*American Diabetologic Association*" y la "*National Kidney Foundation*".

Droga de inicio y asociaciones

Los beta bloqueantes no son recomendados como primera línea. Pueden afectar el control metabólico. Pueden atenuar los síntomas de alarma de la hipoglucemia y comprometer la recuperación de esta. De esta manera que puede haber mayor riesgo de neuroglucopenias. Este efecto es mayor para los β bloqueantes no selectivos por inhibición de la glucogenólisis. Estas alteraciones tienen más importancia en los diabéticos insulino dependientes con un control lábil.

Los bloqueantes del calcio son drogas de segunda línea en los diabéticos con nefropatía. Las dihidropiridinas producen vasodilatación de la arteriola aferente y aumentan presión intraglomerular con incremento de la proteinuria.

Las bajas dosis de diuréticos se pueden emplear en los diabéticos. Los diuréticos han demostrado claramente reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes.

La inhibición del SARA es beneficiosa en los pacientes con diabetes y, de hecho, las principales guías recomiendan el inicio de tratamiento con una IECA o un ARA II. Sin embargo, los distintos metaanálisis publicados estos años no han podido demostrar que los ARA II son más eficaces que los IECA. Es más parecen no reducir mortalidad total o cardiovascular a diferencias de los IECA.

Como conclusión: se propone iniciar tratamiento con drogas inhibitoras del sistema renina-angiotensina en los pacientes con diabetes y HTA, preferiblemente un IECA y si desarrolla intolerancia se puede emplear un ARA II.

Hipertensión y nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de IRC en el mundo occidental representando alrededor de un 40% de los pacientes que entran en diálisis por esta razón. Es más posible que se desarrolle IRC en pacientes con diabetes tipo 1, con un riesgo global de 30 a 40%. En

diabetes tipo 2 se observa IRC en 15 a 20% de los casos. Sin embargo, dado que predominan los casos de diabetes tipo 2, es más frecuente observar pacientes en diálisis entre este grupo de diabéticos (American Diabetes Care 2022).

La nefropatía diabética incipiente o leve se define por la presencia de microalbuminuria persistente. Se define como microalbuminuria cuando hay un valor de albúmina en orina de 30 a 300 mg/día. Otra forma de definirla es como una relación albúmina-creatinina mayor a 30 mg/gramo de creatinina. Dada la variabilidad de los valores, se deben tomar al menos dos muestras en diferentes períodos de tiempo para arribar al diagnóstico de microalbuminuria. Si bien se toma el valor mayor a 30 mg/gramo de creatinina como punto de corte se debe remarcar que es difícil establecer un valor umbral y el riesgo cardiovascular se incrementa de manera continua, de la mano de microalbuminuria

El paso siguiente es el desarrollo de proteinuria. Esta se produce en 22 a 50% de los pacientes en 5 a 10 años de desarrollada la microalbuminuria. A partir de esta instancia, el deterioro del filtrado glomerular es inexorable a un ritmo de 10 a 12 ml/minuto por año (Figura 9).

Figura 7.3. Algoritmo de tratamiento propuesto en hipertensión más diabetes.

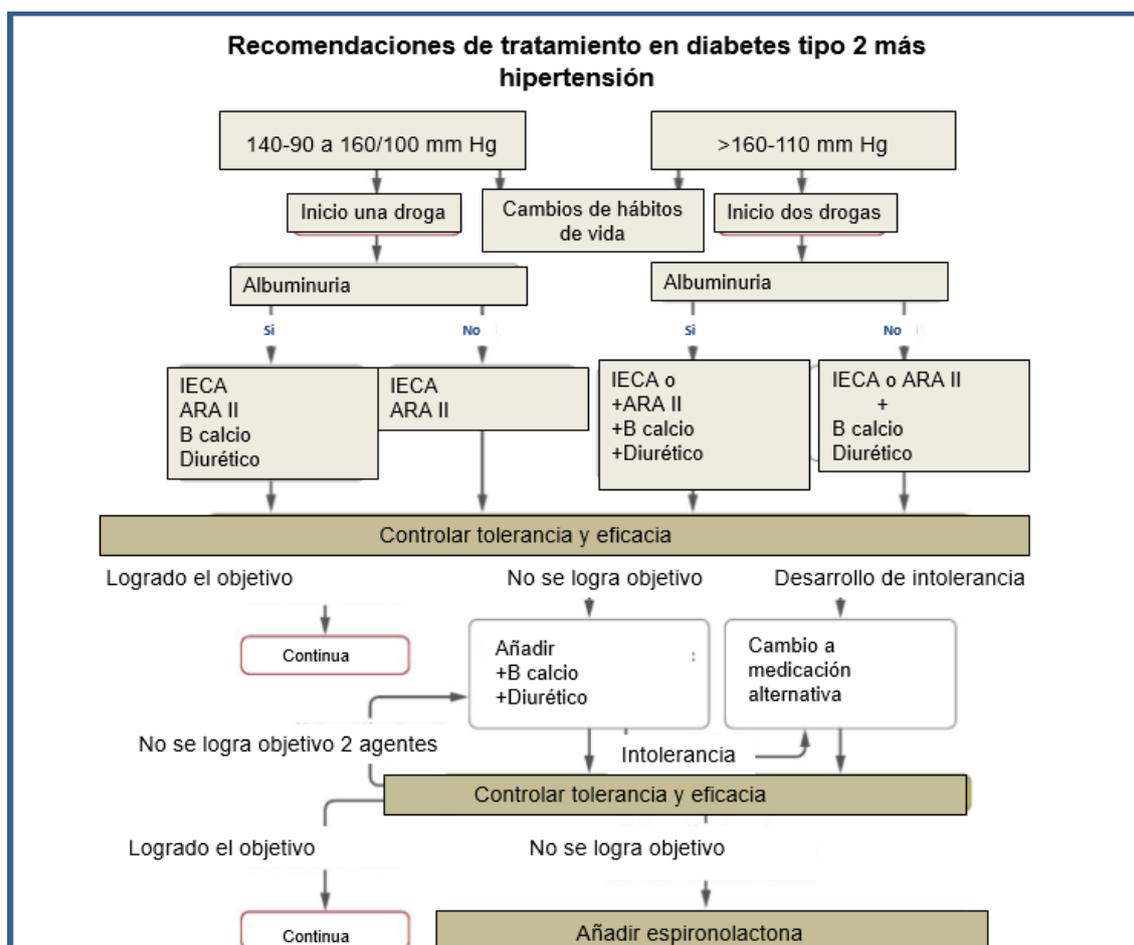
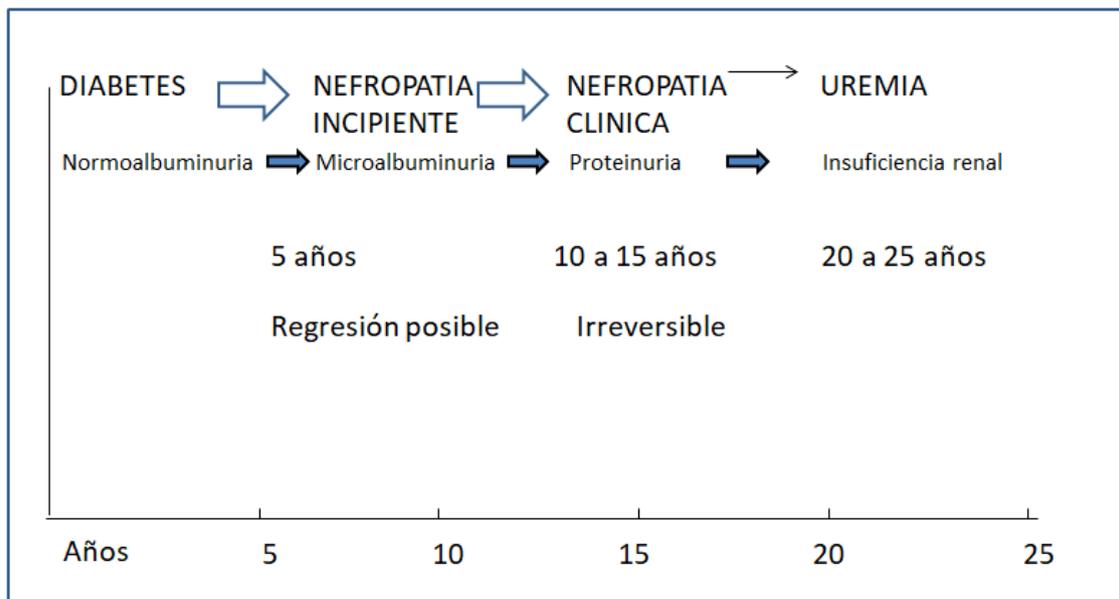


Figura 7.4. Historia natural de la nefropatía diabética.



Los IECA se consideran drogas de elección en los pacientes con diabetes mellitus e hipertensión. Reducen en forma significativa la proteinuria cuando se halla presente y logran aminorar o hasta revertir la microalbuminuria en las etapas incipientes de la nefropatía.

Los ARA II, al igual que los IECA reducen la presión intraglomerular y la proteinuria, incluso de manera más eficaz que otros antihipertensivos.

En un metaanálisis (Strippoli 2004) se compararon los efectos de la IECA y los ARA II en pacientes con nefropatía diabética. Los IECA mostraron reducción de la mortalidad cardiovascular 21%; (RR 0,79 IC 0,63 a 0,99). Los ARA II no mostraron los mismos beneficios (RR 0,99 IC 0,85 a 1,17). Ambas drogas fueron eficaces en otras variables evaluadas, como ser duplicación del valor de creatinina, regresión de la microalbuminuria y reducción del riesgo de evolucionar a IRC. Este hallazgo se replicó en otro metaanálisis⁴⁵ en pacientes hipertensos con diabetes. Los IECA redujeron la mortalidad total 13% y mortalidad cardiovascular 17%. Los eventos cardiovasculares se redujeron 14%. Los ARA II no redujeron ni mortalidad total (RR 0,94; IC del 95%, 0,82-1,08), ni cardiovascular (RR 1,21; IC del 95%: 0,81-1,80).

Se debe recomendar, además:

- Reducción de la ingesta de proteínas a 0,8 gr/Kg día
- Reducción del aporte de sodio a menos de 2,3 grs/día
- Control glucémico con un objetivo de HbA1c menor a 7%.

Recientemente un nuevo grupo de drogas se ha incorporado al manejo terapéutico de la diabetes. Estas drogas demostraron además de reducir la glucemia, importantes efectos sobre el riesgo cardiovascular, la evolución de nefropatía y el riesgo de insuficiencia cardiaca (McGuire 2021). Son los inhibidores del cotransporte SGL-T2 en el túbulo contorneado distal y los análogos del GLP1. Una limitante importante es el alto costo de ambos grupos de drogas.

Los inhibidores del SGLT2, mostraron reducir la presión intraglomerular, sumado a ellos tienen efectos antiinflamatorios. Reducen proteinuria y progresión de la nefropatía. Se deben indicar en los pacientes con nefropatía instalada con proteinuria, o en estadio III de la IRC (Heerspink 2020).

En pacientes con nefropatía diabética avanzada con macroalbuminuria canaglifozina (CRE-DENCE 2019) demostró reducción de la progresión a IRC terminal. de la misma manera dapaglifozina mostró los mismos beneficios (DAPA-CKD 2020) ambos en ensayos clínicos controlados aleatorizados.

El objetivo de presión arterial en un paciente con nefropatía diabética es menor a 140/90 mm Hg, pero si se puede obtener un valor menor a 130/80 sería deseable. Otro grupo de drogas que mostro beneficios en pacientes con nefropatía diabética son los antagonistas del receptor de mineralocorticoides. En un estudio clínico aleatorizado y randomizado finerenona redujo progresión de la nefropatía y redujo la suma de eventos (FIDELIO 2020). No se sabe si este beneficio se extiende a otras drogas del mismo grupo como eplerenona o espironolactona que se hallan en nuestro medio.

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

La HTA puede ocasionar varias alteraciones en el corazón. La sobrecarga de presión sostenida produce hipertrofia. La hipertrofia ventricular izquierda que se observa en los pacientes con HTA adopta una forma concéntrica, caracterizada por una multiplicación de los sarcómeros en paralelo, con el consiguiente engrosamiento del miocardio. Una forma menos común es la hipertrofia excéntrica que lleva multiplicación en serie de los sarcómeros con agrandamiento e hipertrofia. (Ennis 2010).

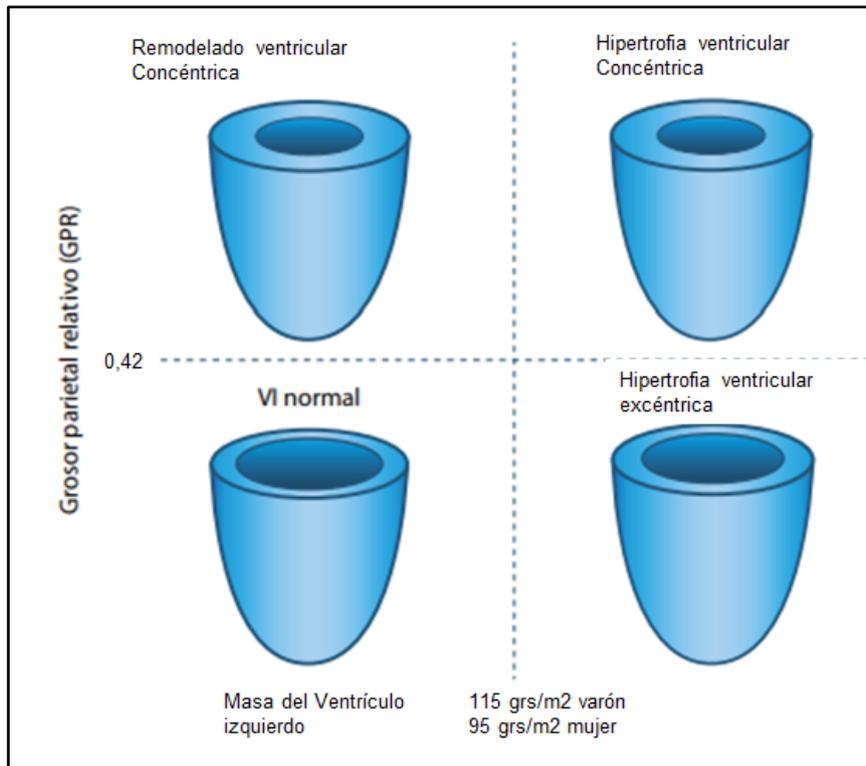
La HVI puede ser fisiológica. En este caso hay multiplicación proporcional de los cardiomiocitos, y desarrollo capilar acompañante. Esto se da en el contexto de sobrecargas de presión como, por ejemplo, en la práctica de ejercicio de tipo isométrico.

En la HVI patológica, como en la hipertensión se producen varias anomalías en la estructura del corazón. Hay un incremento del colágeno intersticial, que se asocia a niveles elevados de angiotensina II. El crecimiento capilar no acompaña a la hipertrofia y se genera una isquemia relativa en el tejido. Se produce remodelado, que lleva a hipertrofia, asociado a cambio en la morfología de las cámaras. La hipertrofia suele ser concéntrica sin dilatación de las cámaras (Figura 10). Pero puede terminar en una miocardiopatía dilatada con el tiempo.

Se define a la HVI como una masa ventricular mayor a 95 gramos/m² para la mujer y 115 gramos/m² para el varón, calculada por la fórmula de Devereaux en el ecocardiograma.

La HVI se asocia con un peor pronóstico cardiovascular con aumento de riesgo de ACV, infarto, muerte súbita, IRC o cualquier evento cardiovascular. Los pacientes con hipertrofia tienen un aumento de la mortalidad entre 2 y 5 veces.

Figura 7.5. Tipos de remodelado ventricular por hipertrofia.



Se han ensayado diferentes drogas en el tratamiento de pacientes con HVI. Incluso se han publicado metaanálisis, de los cuales se critica la heterogeneidad de las poblaciones y la duración, como para que sus comparaciones sean suficientemente sólidas.

En un metaanálisis comparativo (Klingbeil 2003) de 80 estudios, con 4.000 pacientes, comparó la eficacia de las diferentes drogas en reducir la HVI. La reducción media en la HVI fue de 9%, medida como masa ventricular, aunque, cuando se compararon las diferentes drogas, las más efectivas fueron aquellas que inhibían el sistema renina-angiotensina. Los ARA II lograron una reducción de 13%, los bloqueantes del calcio 11%, IECA 10%, diuréticos 8% y betabloqueantes 6%.

Respecto a la prevención del fallo de bomba, un metaanálisis en red (Sciarreta 2011) de los principales estudios, con un total de 223.313 pacientes enrolados, demostró que todos los tratamientos, excepto los bloqueantes alfa, son más efectivos que placebo en reducir el desarrollo de ICC.

Cardiopatía isquémica

El objetivo de tratamiento es obtener un valor de TA menor a 140/90 mm Hg, aunque en pacientes con ACV previo infarto o AIT se podría optar por un valor menor a 130/80 mm Hg. Las guías del ACC recomiendan un valor más bajo, menor a 130/80 mm Hg. Sin embargo, hay que

tener precaución en este caso con una reducción demasiado estricta de la TAD, pues el flujo coronario depende de esta fase del ciclo cardíaco (Rosendorff 2015).

Los beta bloqueantes son las drogas de elección en los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica. En pacientes con infarto previo han demostrado reducir mortalidad.

Los IECA son de utilidad en los pacientes con un infarto extenso o con disfunción ventricular. En algunos trabajos en pacientes con cardiopatía isquémica, han mostrado reducir complicaciones derivadas de la HTA.

Los bloqueantes del calcio no dihidropiridinas son una opción si el paciente persiste hipertenso, pese al tratamiento indicado. Han demostrado eficacia en el control de la HTA y no se observan diferencias significativas entre esquemas de tratamiento basados en atenolol o verapamilo en pacientes con cardiopatía isquémica. Los bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos no deben asociarse a betabloqueantes por que la sumatoria de los efectos inotrópicos negativos puede ser peligrosa para los pacientes.

Los diuréticos reducen eventos al igual que en otros pacientes y son drogas de empleo sobre todo en los casos donde se requiere más de un medicamento para el control adecuado de la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

En los pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión la primera línea de tratamiento debe ser el uso de un IECA, asociado a diuréticos cuando hay expansión de volumen. Los IECA han demostrado reducción de la mortalidad y progresión del fallo de bomba en todos sus estadios (Heidenreich 2021).

Los BB reducen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que se deben indicar en el tratamiento una vez que el paciente se halla compensado clínicamente. Los fármacos BB que han sido evaluados en insuficiencia cardíaca sistólica son metoprolol, carvedilol, bisoprolol y nebivolol.

Los ARA II no son más eficaces que los IECA y deberían reservarse cuando hay intolerancia a los mismos, principalmente tos o angioedema. La suma de IECA y ARA II no brinda beneficios adicionales y ocasiona más efectos adversos.

El objetivo propuesto por las guías del ACC es un valor de TA menos a 130/80mm Hg.

Hipertensión y enfermedad cerebrovascular

La hipertensión arterial ocasiona aumento del riesgo de ACV de tipo isquémico y hemorrágico. También ocasiona lesiones en la sustancia blanca que, al acumularse con los años, pueden llevar a deterioro cognitivo y demencia. Se produce hipertrofia y remodelado de los vasos arteriales en el sistema nervioso central. Los vasos perforantes sufren hialinosis, engrosamiento de

la capa media, que ocasiona resistencia al flujo sanguíneo. Esto facilita el desarrollo de hipoperfusión en territorios cerebrales profundos, sujetos a irrigación provista por arterias terminales sin colaterales. En la sustancia blanca periventricular se desarrollan focos de isquemia que pueden producir, a largo plazo, deterioro cognitivo. También hay una relación entre desarrollo de demencia por enfermedad de Alzheimer o de causa cerebrovascular (Vicario 2010).

Este remodelado de los vasos sanguíneos cerebrales, desplaza la curva de autorregulación del flujo vascular cerebral hacia la derecha. Algo que puede ser de mucha importancia en la urgencia y emergencia hipertensiva. Una reducción excesiva de la presión arterial podría facilitar desarrollo de lesiones de la sustancia blanca por menor perfusión y, de esa manera, empeorar el deterioro cognitivo.

En el periodo agudo del ACV, hay que ser cuidadoso. Valores muy altos de TA aumentan el riesgo de ACV isquémico recurrente. No hay datos para el manejo de la TA en fase hiperaguda, dentro de las 12 hs, aunque se considera que la zona de penumbra isquémica puede estar en riesgo ante disminuciones de la TA.

Si se va hacer trombolisis: el objetivo es $\leq 185/110$ y mantener la TA en $180/105$ por al menos 24 hs.

No se va hacer trombolisis: no se recomienda tratar, excepto que tenga un valor de TA mayor a $220/120$, o enfermedad coronaria activa, insuficiencia cardíaca, disección aórtica, encefalopatía hipertensiva, IRA, eclampsia/Pre Eclampsia. El objetivo en tal caso sería bajar la TA 15% en las primeras 24 hs. Se debería utilizar medicación vía IV, de vida media corta y titulable. Se debe manejar en salas de terapia intensiva o emergencia (Powers 2021).

Se debe indicar tratamiento farmacológico con el objetivo de lograr una TA $<140/90$ mm Hg. Las guías norteamericanas sugieren un objetivo menor a $130/80$ mm Hg. Probablemente un objetivo menor como ser $120/70$ de sistólica y hasta 70 mm Hg de TAD sería recomendado. La reducción de la variabilidad es otro objetivo, y para ellos parecen más efectivos los bloqueantes del calcio y diuréticos.

Respecto a la droga o combinación de drogas sugeridas el estudio *PROGRES* demostró que la asociación de un IECA más un diurético en pacientes con ACV previo es muy eficaz. El estudio *HYVET* demostró que el uso de indapamida en pacientes muy ancianos redujo el riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer un 19%, y el ingreso a geriátricos en forma significativa un 17%, RR 0,83 IC 0,71 a 0,97. Pero la naturaleza del estudio abierto marca la necesidad de mayores trabajos que evalúen el rol de los IECA y diuréticos y el riesgo de demencia.

Los estudios parecen demostrar que la reducción en el riesgo de ACV está vinculada fundamentalmente a la disminución de la presión arterial, más que a la elección de la droga. Algunas diferencias menores parecen percibirse como ser una menor eficacia de los BB, respecto a diuréticos o bloqueantes del calcio. La presencia de hipotensión ortostática agrava el deterioro cognitivo. Los pacientes con deterioro cognitivo importante no parecen obtener beneficios adicionales con la reducción de la presión arterial, con lo cual parecería que los beneficios del tratamiento antihipertensivo serían más importantes en las etapas iniciales y no en estadios tardíos. Producido el ACV el tratamiento se reinicia dentro de los 2 o 3 días. si se trata de un AIT, el tratamiento antihipertensivo no se difiere.

EPOC

Es muy común la coexistencia de estas situaciones prevalentes. Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo cardiovascular (Finks 2020). Se atribuye este aumento de riesgo a varias condiciones como ser un estado inflamatorio crónico, incrementado por el estrés oxidativo que genera el hábito tabáquico.

El objetivo de TA es un valor entre 130-139 80 a 89 mm hg.

Los diuréticos son drogas eficaces, no aumentan riesgo de exacerbaciones del paciente con EPOC. Se debe tener cuidado con el riesgo de hipopotasemia, vinculado al uso de b2 en el tratamiento broncodilatador.

Los IECA o ARA II son eficaces, pero tienen en el caso de los IECA el riesgo potencial de ocasionar tos, que puede empeorar el control de la enfermedad.

Los β Bloqueantes no son de primera línea, pero en casos de EPOC, con hipertensión y cardiopatía isquémica se deberían indicar, prefiriendo para esta condición los β 1 selectivos como bisoprolol o metoprolol.

Los bloqueantes del calcio pueden ser empleados como primera línea.

Hipertensión resistente

Se denomina como tal aquellos casos donde la tensión arterial permanece encima de 140-90 mm Hg pese a un tratamiento adecuado con, al menos, tres drogas antihipertensivas que, como mínimo, incluyan un diurético (Carey 2021).

La prevalencia estimada es 0,5 a 14%, aunque varía según los criterios utilizados para la definición. Si adoptáramos los valores de TA sugeridos en las nuevas guías del ACC, obviamente, se elevarían las cifras de manera significativa. De todas maneras, hay que diferenciar los pacientes con verdadera hipertensión resistente, de los casos de hipertensión no controlada, los cuales pueden tratarse de pacientes con mala adherencia o tratamiento inadecuado. Se calcula que, al menos, la mitad de los casos no son verdaderamente resistentes. Otras veces los pacientes reciben un tratamiento inadecuado ya sea en las dosis inapropiadas o una combinación no recomendada.

Se puede tratar de un diagnóstico erróneo, por ejemplo una medición inapropiada por el tamaño del manguito, sobre todo en pacientes obesos. Otra posibilidad es el un fenómeno de "guardapolvo blanco" que ocurre en un 20 a 30% de los pacientes. Estos casos deberán sospecharse en pacientes supuestamente resistentes, donde hallamos poca repercusión en órgano blanco.

A veces el tratamiento es inadecuado. La pobre tolerancia o la falta de adherencia al tratamiento es una causa mayor. En un estudio se observó que hasta 40% de los pacientes suspenden el tratamiento antihipertensivo dentro del año del inicio y la adherencia, en general, es menor al 50%, constituyéndose en una de las causas más importantes de hipertensión mal controlada.

Otra causa frecuente es la mala adherencia a las medidas no farmacológicas, con excesiva ingesta de sal, que se puede estimar con la medición de sodio en orina de 24 horas.

La obesidad se asocia a retención de sodio, activación simpática, activación del SARA y mayores niveles de aldosterona e insulinoresistencia, todos factores que colaboran en aumento de la presión arterial. El consumo de alcohol puede ser causa de falta de respuesta si se ingieren más de 30 bebidas semanales. Arbitrariamente se considera que una bebida tiene una medida de 10 grs de alcohol.

Hay múltiples drogas que pueden ocasionar resistencia al tratamiento, como ser los AINEs, que incrementan la presión en alrededor de 5 mm de Hg y, además, enmascaran los efectos de los diuréticos y los IECA. Otras drogas que ocasionan aumento de la presión arterial son los anticonceptivos, la pseudoefedrina, los agentes simpaticomiméticos, el modafinilo, los corticoides, eritropoyetina y hierbas medicinales que contiene efedrina o Ma Huang.

Las causas secundarias son menos comunes como causa de hipertensión resistente y representan alrededor de 10% de los casos, entre ellas una de las causas más comunes es la IRC (Moser 2006). Otras causas son:

- Enfermedades tiroideas.
- Exceso de mineralocorticoides.
- Feocromocitoma.
- Exceso de glucocorticoides.
- Apnea del sueño.
- Estenosis de las arterias renales

Situaciones menos comunes

- Hipercalcemia.
- Tumores del SNC.
- Síndrome carcinoide.
- Porfiria.
- Acromegalia.

El manejo de la HTA resistente consiste en varios aspectos.

Cumplimiento de la dieta con restricción de sodio, con un consumo menor a 6 gramos de sal o 2,4 gramos de sodio.

Añadido de diuréticos tiazídicos, si el paciente no los estaba recibiendo y siempre que la función renal lo permita.

Empleo de IECA-ARA II, aunque hay que tener cuidado en los pacientes con IRC por el riesgo de hiperpotasemia.

La espirolactona se ha consolidado como droga alternativa de cuarta línea en el tratamiento de la hipertensión refractaria. Logra reducciones de la tensión arterial de alrededor de 21 mm Hg para la TAS. En el estudio clínico PATHWAY-2 (Williams 2015) fue comparada con otras opciones en pacientes con hipertensión refractaria y se mostró como la alternativa más eficaz para reducir la presión arterial vs bisoprolol y doxazosina.

Hipertensión en el embarazo

Se define como tal todo aumento de la presión arterial mayor a 140/90 mm Hg durante el embarazo. Las recomendaciones del “*American College of Obstetricians and Gynecologists*” son mantener este valor, pese a las recientes recomendaciones del ACC de reducir el umbral de definición de hipertensión a valores menores a 130/80 mmHg (Hurrels 2022).

Una limitación a esta definición es que el registro de la PA en el consultorio sigue siendo el método principal para el diagnóstico de HA durante el embarazo en la práctica diaria. El MAPA permitiría definir con mayor precisión otras condiciones como ser la HTA de guardapolvo blanco, cuando los valores registrados por el MAPA son menores a 135/85 mm Hg. Otra situación que puede suceder en la gestación es la hipertensión enmascarada si los registros de TA son elevados en el domicilio, pero normales en la consulta médica. Ambas situaciones implican un incremento de riesgo de transformación en HTA gestacional o preeclampsia.

La hipertensión arterial en el embarazo es una de las principales causas de muerte durante la gestación y se desarrolla en 5 a 10% de las mujeres gestantes en Estados Unidos. Aumenta la probabilidad en presencia de embarazos de alto riesgo, definidos por la presencia de comorbilidades en embarazos anteriores como diabetes, HTA, enfermedad renal crónica; o por ciertos hallazgos durante el embarazo actual (diabetes gestacional, HA del embarazo y embarazo múltiple).

La fisiopatología de la HTA en el embarazo se basa mucho en aspectos no totalmente conocidos y su tratamiento es prácticamente empírico. La fisiopatología es multifactorial. Las manifestaciones maternas secundarias a la hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia se resuelven rápidamente después del parto. Esto sería una evidencia fuerte que la fisiopatología está relacionada con la placenta.

Se propone que la placenta libera factores antiangiogénicos que provocan disfunción endotelial sistémica. Esto llevaría a una diferenciación trofoblástica inadecuada. Otro factor que colabora en el desarrollo es la resistencia a la insulina (Magee 2022). Se ha identificado una proteína proangiogénica (PIGF) liberada por la superficie del sincitiotrofoblasto que cubre las vellosidades placentarias en la circulación materna y actúa como una señal endocrina para promover la función endotelial sistémica normal. En un embarazo normal, el nivel de PIGF materno puede llegar a un pico a las 28 a 30 semanas de gestación, disminuyendo más allá de las 36 semanas cuando la velocidad de crecimiento fetal normal se desacelera. En los pacientes con preeclampsia se observan niveles muy bajos de PIGF, lo que puede ser predictivo no solo del diagnóstico sino del pronóstico.

Clasificación

- HTA crónica.
- HTA gestacional.
- Preeclampsia.
- HTA crónica con preeclampsia sobreimpuesta.
- Complicaciones: eclampsia, emergencia HTA y HELLP.

Hipertensión arterial crónica

Se define como tal cuando los valores tensionales son mayores a 140/90 mm Hg, previos al embarazo o que aparecen antes de la semana 20 de gestación. El uso de drogas antihipertensivas en HTA moderada brinda pocos beneficios en el curso de la enfermedad. La mayor parte de los casos son idiopáticos.

Hipertensión arterial gestacional

Se define cuando la aparición de valores de TA mayores a 140/90mm se produce luego de las 20 semanas de gestación. Suele tener buen pronóstico y desaparece con el parto.⁷ Si la presión arterial es mayor a 160/100 se debe tratar como preeclampsia, aún sin proteinuria.

El manejo es ambulatorio, con control quincenal. Solicitar cada 15 días función renal, proteinuria, hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma y ácido úrico. Control diario de TA.

Preeclampsia

Es un síndrome caracterizado por la aparición de HTA, luego de la semana 20 del embarazo acompañado de daño de uno o más de los siguientes parénquimas:

- Proteinuria
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal
- Deterioro de la función hepática
- Edema pulmonar
- Compromiso del sistema nervioso central.

Su fisiopatología se relaciona con un desarrollo insuficiente de la vascularización placentaria en el embarazo temprano, lo que resulta en una hipoperfusión/hipoxia/isquemia placentaria relativa. Esto desencadena la liberación de factores antiangiogénicos placentarios en la circulación materna provocando una disfunción endotelial sistémica materna (microangiopatía), principalmente a nivel de órganos blanco que incluyen cerebro, hígado, riñón y placenta (Scott 2022).

Podríamos concluir que la preeclampsia es un desorden sistémico en la cual la hipertensión es parte del problema. La presencia de proteinuria habla de daño endotelial, lo que cambia el pronóstico y la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones más serias –que implican una forma grave– son presión arterial mayor 160/110, proteinuria mayor a 2 gramos día, alteraciones visuales, cefalea, dolor epigástrico,

trombocitopenia y alteraciones de la función hepática. En todos estos casos se debe internar a al paciente.

HTA crónica con preeclampsia sobreimpuesta

Cuando se desarrolla preeclampsia en pacientes con HTA crónica previa.

Complicaciones

Las complicaciones del síndrome HELLP son ruptura hepática en 1%, hemorragia peritoneal, CID (coagulación intravascular diseminada), fallo multiparenquimatoso con necrosis tubular aguda. La mortalidad materna es 1 a 4% y la mortalidad perinatal 10 a 20%.

El síndrome **HELLP** se denomina así por la presencia de hemólisis (ruptura de los glóbulos rojos), elevación de enzimas hepáticas (*liver* en inglés), y trombocitopenia, que es la reducción de las plaquetas (*low platelet*) de la sangre con el riesgo de sangrado. El síndrome HELLP se puede desarrollar en aproximadamente 4 a 12% de los pacientes con preeclampsia severa.

La forma de presentación clínica del síndrome HELLP más común es el dolor epigástrico, asociado a náuseas y vómitos. El dolor en el cuadrante derecho está presente en 90% de los pacientes y es desencadenado por infartos hepáticos múltiples. Si bien la hipertensión es común, hay un 12 a 18% de los casos que no se presentan con hipertensión.

Los pacientes pueden tener edema como consecuencia de la proteinuria. Las pacientes pueden tener ictericia y aumento de las enzimas hepáticas como TGO y TGP secundario al daño hepatocelular. El laboratorio es fundamental para el diagnóstico del síndrome HELLP. Se suele hallar anemia con aumento de la enzima LDH como consecuencia de hemólisis y plaquetopenia.

Tratamiento no farmacológico

Ni el reposo ni la dieta hiposódica demostraron beneficios significativos. Se les debe recomendar dieta normosódica, excepto en la HTA crónica.

Debe evitarse el uso de drogas contraindicadas durante la gestación, como IECA/ARAI y diuréticos. Su manejo es similar al de la HTA gestacional no proteinúrica.

Tratamiento farmacológico

El objetivo principal de la terapia antihipertensiva es la prevención del ACV y disminuir el riesgo de encefalopatía hipertensiva. Se trata de prolongar el embarazo hasta lograr un feto viable. En la HTA leve, definida como aquella con un valor entre 140 a 159 y 90 a 109 mm Hg, se discute el papel de las drogas antihipertensivas.

Además, se discute si el descenso de la TA, puede llegar a comprometer la circulación útero-placentaria. Un metaanálisis (Ashworth 2006) demostró que la terapia antihipertensiva limita el crecimiento fetal. Un descenso de la TAM de 10 mm Hg disminuye el peso al nacer. Esto es independiente del tipo de HTA y de la droga utilizada. En contraposición el estudio CHIPS (Magee 2016) mostro algunos beneficios en mujeres con un objetivo de TAD menor a 90 mm Hg.

En el estudio CHAP (Tita 2022), de reciente publicación se compararon 2 estrategias de tratamiento en hipertensión leve en el embarazo. Participaron del estudio 2408 mujeres. Un grupo recibió tratamiento antihipertensivo si su presión superaba 140-159 mm Hg de TAS y 90 a 110 mm Hg de TAD (grupo intervención) y otro grupo solo si la TAS/TAD superaba los 160/110 mm Hg. La variable primaria fue evolución a formas severas, muerte neonatal, parto prematuro o complicaciones obstétricas. La diferencia entra ambos fue 30,2% en el grupo tratamiento activo vs. 37,0%, para el grupo control. (HR 0,82 IC 0,74 a 0,92; $p < 0,001$). El porcentaje de peso al nacer pequeño para la edad gestacional por debajo del décimo percentil fue 11,2% en el grupo de tratamiento activo y 10,4% en el grupo control (HR 1,04; 0,82 a 1,31; $P = 0,76$). La incidencia de enfermedades maternas graves y complicaciones fue del 2,1 % y el 2,8 %, respectivamente (HR 0,75 IC 0,45 a 1,26), y la incidencia de complicaciones neonatales graves fue de 2,0% y 2,6% (razón de riesgo, 0,77; IC del 95%, 0,45 a 1,30). Se desarrolló preeclampsia en 24,4% vs 31,1 % (HR 0,79; IC 0,69 a 0,89), y la incidencia de parto prematuro fue del 27,5 % y del 31,4 % (HR 0,87; IC del 95 %, 0,77 a 0,99).

En conclusión, en HTA leve cuando los valores son menores a 160/110, se recomienda iniciar tratamiento con el objetivo de reducir los valores a 130-139/80-89 mm Hg.

Las drogas más evaluadas son alfametildopa, labetalol y nifedipina.

Alfametildopa en dosis de 250 mg cada 6 horas como inicio y dosis máxima de 2 gramos día.

Otra opción es labetalol 100 a 400 mg/día por dosis cada 8 horas. Dosis máxima 1200 mg/día.

Si fuese necesario, pueden combinarse. Como segunda línea puede utilizarse nifedipina de liberación prolongada. Hay amplia experiencia con estas drogas, que demostraron ser seguras y eficaces en el embarazo. No hay experiencia con amlodipina.

En el manejo agudo de la Hipertensión arterial severa

En caso de hipertensión severa, definida como un valor mayor a 160/110 mm Hg, se debe reducir la presión arterial de manera rápida.

La droga de elección en estos casos es labetalol por vía endovenosa. En un ECC comparado con nicardipina y α -metildopa, demostró ser eficaz y seguro en embarazo.

Hidralazina es también una droga con amplia experiencia de uso en el embarazo. Actualmente es de 2^{da} línea, ya que demostró provocar mayor hipotensión materna que otros antihipertensivos. Los bloqueantes cálcicos nifedipina 30mg (VO) y nicardipina (IV) tienen experiencia más limitada, aunque parecen ser seguros. No se debe usar nifedipina de acción rápida.

Nitroprusiato y los IECA están contraindicados.

Se debe indicar la maduración pulmonar fetal con glucocorticoides en embarazos menores a 34 semanas de edad gestacional.

En pacientes con preeclampsia severa/eclampsia indicar sulfato de magnesio EV para prevenir y tratar las convulsiones. Esto se desarrolla más extensamente en crisis hipertensivas.

Bibliografía

Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Clorothalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2507-2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739197; PMCID: PMC9119310.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 07;: Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2178-2181. PMID: 34964815.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 1;45(3):758. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2182-2184. PMID: 34964873..

Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, Egan BM, Flack JM, Gidding SS, Judd E, Lackland DT, Laffer CL, Newton-Cheh C, Smith SM, Taler SJ, Textor SC, Turan TN, White WB; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):e53-e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084. PMID: 30354828; PMCID: PMC6530990.

Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670.

Chobanian A Systolic hypertension in the elderly *N Engl J Med* 2007; 357:789.

Duprez D, Systolic Hypertension in the Elderly: Addressing an Unmet Need *American Journal of Medicine* (2008) 121, 179-184.

Ennis I, Del Milagro Yeves A. Fisiopatología de la hipertrofia cardíaca: hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica. Libro Hipertensión de SAHA capítulo 62 página 304. 2010

Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021;143:540–552

- Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):353-363. doi: 10.1056/NEJMra1805377. PMID: 31971680.
- Hansson L Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. *Lancet* 1999; 354:1751-55.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. Erratum in: *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674. PMID: 35363499.
- Hurrell A, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S804-S818. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.026. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33514455.
- Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1222-S1236. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.018. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828743..
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
- Magee LA, Smith GN, Bloch C, Côté AM, Jain V, Nerenberg K, von Dadelszen P, Helewa M, Rey E. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002. PMID: 35577426.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511. PMID: 33031522; PMCID: PMC7542529.
- Moser M, M.D Resistant or Difficult-to-Control Hypertension *N Engl J Med* 2006;355: 385-92.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the

- Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037
- Rosendorff C; Writing Committee. Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. A Case-Based Summary of the 2015 AHA/ACC/ASH Scientific Statement. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):372-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.045. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26655222.
- Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2004 Oct 9;329(7470):828. doi: 10.1136/bmj.38237.585000.7C. Epub 2004 Sep 30. PMID: 15459003; PMCID: PMC521570.
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1781-1792.
- Vicario S, Cerezo G. Fisiopatología de la demencia y del daño vascular cerebral en la hipertensión arterial en libro de hipertensión de SAHA capítulo 68 página 334.2010
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
- Williamson J et al Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years A Randomized Clinical Trial. . *JAMA*. 2016;315:2673-82.doi:10.1001/jama.2016.7050
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79.