REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 45. 2016
Hipertensión Arterial
Suplemento 2

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- **Free Medical Journals**
- **IMBIOMED**
- **Latindex**
- **Lilacs**
- **Periódica UNAM**
- **Scopus**



La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.

"Hipertensión Arterial en sujetos de edad avanzada ¿Es diferente?"
Diego M Cesario

Hipertensión arterial en la mujer ¿Sólo cuestión de género?
Judith M Zilberman, Mildren Del Sueldo

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con síndrome metabólico
Horacio A Carbajal, Martín R Salazar

Fundada en 1970

Editada en Buenos Aires, Argentina

NUEVAS PRESENTACIONES



LIPEX®
ROSUVASTATINA

PRESENTACIONES
5 mg **x 30 comp.**
10 mg **x 30 comp.**
20 mg **x 30 comp.**
40 mg **x 30 comp.**



Veraten®
CARVEDILOL

PRESENTACIONES
3,125 mg **x 30 comp.**
6,25 mg **x 30 comp.**
12,5 mg **x 30 comp.**
25 mg **x 30 comp.**
25 mg **x 60 comp.**



Veraten® UD
CARVEDILOL FOSFATO

PRESENTACIONES
10 mg **x 30 cáps. lib.ext.**
20 mg **x 30 cáps. lib.ext.**
40 mg **x 30 cáps. lib.ext.**
80 mg **x 30 cáps. lib.ext.**



Corosan®
VALSARTAN

PRESENTACIONES
80 mg **x 30 comp.**
160 mg **x 30 comp.**
320 mg **x 30 comp.**

Para mayor información dirigirse a Laboratorio Elea (Dirección Médica)
Tel.: 4379-4300 // 0800-999-2495 // www.elea.com

ELEA Cardiometabolismo
La salud, en nuestro corazón

Rev Fed Arg Cardiol. 2016; 45 (Supl.2 HTA): 1-4

Artículo de Opinión

Hipertensión Arterial en sujetos de edad avanzada ¿es diferente?

Arterial hypertension in elderly subjects, is it different?

Diego M Cesario

Hospital SAMCO.Villa Constitución, Santa Fe

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de julio de 2016
Aceptado 18 de julio de 2016
Online en **www.revistafac.org.ar**

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Hipertensión arterial
Edad avanzada.

RESÚMEN

La Hipertensión Arterial afecta a casi 4 de cada 10 adultos mayores de 18 años de edad en Argentina. La prevalencia de la misma aumenta según la edad de los pacientes, llegando al 70% en los mayores de 65 años de edad. La principal causa de mortalidad en nuestro país es la de origen cardiovascular, siendo la Hipertensión Arterial unos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la misma. La población mundial está aumentando su expectativa de vida, con lo cual las personas de edad avanzada están en pleno proceso de expansión. Se consideran sujetos de edad avanzada aquellos que presenten 65 años o más, y en Argentina, según los resultados finales del Censo INDEC 2010, representan el 10% de la población. La condición clínica de los sujetos de edad avanzada es muy variable. Las comorbilidades presentes en esta etapa de la vida determinan un estado de fragilidad y vulnerabilidad que, a su vez, modifica muchas veces la interpretación fisiopatológica y la intervención terapéutica de la hipertensión por lo que definitivamente el sujeto con diagnóstico de hipertensión arterial y edad avanzada es diferente. Desde el razonamiento fisiopátológico hasta la decisión terapéutica a implementar los definen como una población especial.

Keywords:
Arterial hypertension
Elderly patients

Arterial hypertension in elderly subjects, is it different?

ABSTRACT

Hypertension affects nearly 4 in 10 adults over 18 years of age in Argentina. The prevalence of this desease increases with the age of patients, reaching 70% in those over 65 years old. The leading cause of death in our country is the cardiovascular origin, Hypertension being one of the major risk factors for developing it. The world population is increasing life expectancy, which the elderly are in the process of expansion. They are considered elderly subjects those who presents 65 years or older, and in Argentina, according to the final results of Census INDEC 2010, representing 10% of the population. The clinical status of elderly subjects is very variable. Comorbidities present at this stage of life determine a state of fragility and vulnerability that, in turn, modifies many times the pathophysiological interpretation and therapeutic intervention of hypertension, so, definitely the subject diagnosed with hypertension and advanced age is different. From the pathophysiological reasoning to therapeutic decision defined them as a special population.

La Hipertensión Arterial afecta a casi 4 de cada 10 adultos mayores de 18 años de edad en Argentina[1]. La prevalencia de la misma aumenta según la edad de los pacientes (***Figura 1***), llegando al 70% en los mayores de 65 años de edad[1,2]. La principal causa de mortalidad en nuestro país es la de origen cardiovascular, siendo la Hipertensión Arterial (HTA) unos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la misma[3]. Alrededor del 54% de los accidentes vasculo-cerebrales (ACV), 47% de la enfermedad cardíaca isquémica y 25% de otras enfermedades cardiovasculares son atribuibles a la presión arterial elevada[3].

La población mundial esta aumentando su expectativa de vida[4], con lo cual las personas de edad avanzada están en pleno proceso de expansión. Se consideran sujetos de edad avanzada aquellos que presenten 65 años o más, y en Argentina, según los resultados finales del Censo INDEC 2010, representan el 10% de la población[5].

Cuando revisamos los distintos estudios epidemiológicos observamos dos claras conclusiones: **a)** que los ancianos normotensos tienen más riesgo cardiovascular que los jóvenes normotensos; **b)** que cuando se compara la población anciana sin HTA con aquella que la presente, estos últimos

Autor para correspondencia: **Dr. Diego M Cesario.** Juan José Paso 193, Empalme Villa Constitución, (2918) Santa Fe, Argentina.
e-mail: drdiegocesario@yahoo.com.ar

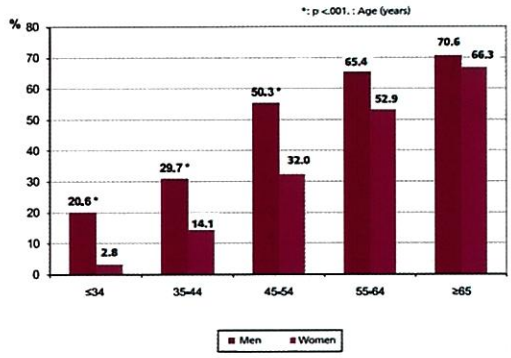


FIGURA 1.
Prevalencia de hipertensión arterial por edad y sexo.

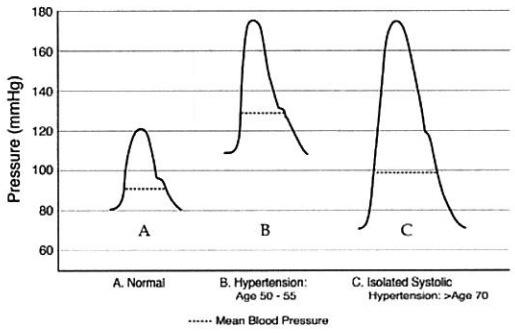


FIGURA 2.
Representación esquemática del pulso arterial según la edad.

presentan un riesgo relativo de desarrollar complicaciones de origen cardiovascular 2 a 3 veces superior[6].

Es importante destacar que la condición clínica de los sujetos de edad avanzada es muy variable. Las comorbilidades presentes en esta etapa de la vida determinan un estado de fragilidad y vulnerabilidad que, a su vez, modifica muchas veces la interpretación fisiopatológica y la intervención terapéutica de la hipertensión. La Real Academia Española define a la palabra frágil como aquello: **a)** Quebradizo, y que con facilidad se hace pedazos; **b)** Débil, que puede deteriorarse con facilidad. Con respecto a la definición de vulnerable: **a)** Que puede ser herido o recibir lesión, física o moralmente. Con lo cual estamos entendiendo que cualquier intervención médica, sea farmacológico o no, puede ser contraproducente en esta población y de hecho, el estado clínico de pre-fragilidad ha demostrado ser un claro factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares[7].

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes de edad avanzada presentan la particularidad de ser considerados una población especial debido, entre otras causas, a las características fisiopatológicas del desarrollo de la Hipertensión. Con el envejecimiento, se evidencia clínicamente un aumento de la presión arterial sistólica y un descenso de la presión arterial diastólica. El proceso que explica esta situación es multifactorial, pero en este texto destacaremos la importancia del envejecimiento del árbol vascular y cardíaco para explicarlo.

La elasticidad de la aorta, así como la presión dentro de la misma dependen de los elementos vizcoelásticos que componen la pared arterial (***Figura 2***)[8]. Desde hace muchos años, sabemos que el proceso de remodelado vascular del geronte se caracteriza por la pérdida de elastina [9,10] y su reemplazo por colágeno, resultando en un aumento del cociente colágeno/elastina, asociado a hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas de la capa media. Todo ello provoca el aumento de la rigidez arterial con la consecuente disminución de la distensibilidad aórtica, lo que determina que el volumen de eyección del ventrículo izquierdo se transmita íntegramente a la periferia vascular con el resultado de un aumento de la presión arterial sistólica y la caída de la presión arterial diastólica[11].

La caída de la elasticidad aórtica hace que el pulso arterial viaje más rápidamente a la periferia. Allí, parte de la energía pulsátil que va hacia adelante es devuelta a través de una onda reflejada que retorna hacia el centro de la aorta de manera temprana, o sea en un ventrículo todavía en sístole. Esta tensión parietal aumentada en el ventrículo es la que se asocia, entre otros efectos deletéreos, con un mayor desarrollo de hipertrofia ventricular y de disfunción diastólica en estos pacientes.

A nivel cardíaco, el impacto del envejecimiento se refleja en el descenso del volumen minuto debido a la caída de la contractilidad miocárdica y a la disminución de la actividad de los receptores adrenérgicos descriptos en esta etapa de la vida[12], por ello la terapia betabloqueante en estos pacientes no suele ser utilizada como primera opción.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación del paciente hipertenso anciano tiene las mismas directrices que para cualquier individuo:

Realizar una completa historia clínica, efectuando una valoración geriátrica integral del paciente que contemple, junto a los aspectos clínicos (comorbilidad, polifarmacia), la situación funcional (dependencias tanto de origen físico como mental) y los condicionantes sociales (aislamiento, economía, vivienda), todos ellos factores claves a considerar a la hora de planificar la intervención terapéutica.

Detectar factores de riesgo cardiovascular coexistentes para realizar una evaluación global del riesgo cardiovascular.

Definir la presencia e intensidad del daño de órgano diana, recordando de que la presencia de alteración renal funcional en estos pacientes es muy frecuente.

El diagnóstico de hipertensión arterial se establece cuando los valores de la presión arterial igualan o superan los 140 mmHg de presión arterial sistólica y/o una presión arterial diastólica ≥90 mmHg de forma sostenida[13,14,15,16]. Este criterio no cambia para el paciente de edad avanzada. Es importante aclarar que la Hipertensión Arterial **no es un mecanismo fisiológico compensador en esta población.**

En los ancianos hipertensos, el aumento de la presión arterial sistólica aislada y la presión de pulso (PP) (diferen-

cia entre las PAS y PAD) aumentada son las formas clínicas más frecuentes de encontrar, destacando que estas son marcadores de riesgo cardiovascular aumentado[17], por lo cual la definición de dichos parámetros clínicos deberían ser prioritarios en esta población. El punto de corte la PP no debería superar los 60 mm en los controles de consultorio y los 53 mm en el MAPA[18].

En pacientes con HTA, la PP se asocia con lesiones de órgano blanco como HVI, microalbuminuria y remodelado arterial[19]. El aumento de la PP también parece una medida potente para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio. Este valor predictivo parece ser mas fuerte en población anciana. Los resultados del SHEP mostraron que la PP anormal es un predictor fuerte e independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, ACV y deterioro cogntivo[20,21].

En los pacientes añosos, además, deben considerarse algunas formas especiales de HTA que no aparecen en otros grupos etáreos, tales como el episodio hipertensivo aislado y la pseudohipertensión por arteria rígida, que pueden encontrarse hasta en el 15% de la población[22].

El control en consultorio de la presión arterial del individuo de edad avanzada debe ser rutinario debido a la alta prevalencia de la enfermedad. La metodología que debemos respetar para realizar una correcta toma de presión arterial está descripta en las diferentes guías de práctica clínica, destacando el protocolo sugerido por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), donde contempla 3 tomas separadas por 1 minuto cada una, descartando la primer medición y promediando las últimas dos[16]. En el caso de que la medición demuestre valores elevados, estos deberán ser confirmados a través de una evaluación apropiada. En cualquier caso la confirmación del diagnóstico implicará varias mediciones, al menos dos o más lecturas en dos o más visitas diferentes si se realizan en consultorio.

Algunas guías y sociedades sugieren que la evaluación mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) o la utilización del monitoreo domiciliario de la presión arterial (MDPA) deberían ser rutinarios en los pacientes añosos puesto que la HTA de guardapolvo blanco es más frecuente en ellos[19]. Los consensos de nuestro país no contemplan de forma rutinaria la evaluación de esta población mediante estos estudios, quedando los mismos destinados a situaciones especiales.

TRATAMIENTO

La intervención terapéutica sobre estos pacientes representa un verdadero desafío para el sistema de salud. La elaboración completa de la historia clínica donde se contemple limitaciones, ya sean físicas o psíquicas, es ineludible. Muchas veces, ésta debe construirse con la presencia de un familiar para poder identificar limitantes de la vida diaria que obstaculicen la accesibilidad del paciente a las medidas terapéuticas indicadas. Recordemos que la falta de adherencia en el tratamiento es muy frecuente en esta población y las consecuencias de ello son letales, por ejemplo un aumento de la posibilidad de stroke[23].

Con respecto al objetivo general de valores de la presión a alcanzar, las guías de práctica clínica han ido modificando los "valores óptimos" para los pacientes añosos, separando claramente a los paciente en 2 grupos: a) menores de 80 años y b) mayores de 80 años. Esta última población fue definida vulnerable al tratamiento hipotensor, y los últimos consensos internacionales acordaron que existe beneficio en los distintos estudios clínicos al descender la presión arterial por debajo de 150 mmHg en el paciente añoso hipertenso con cifras mayores a este valor. Beneficio que no estaba claramente demostrado si las cifras descendían por debajo de 140 mmHg, por lo que se decidió indicar como objetivo terapéutico un descenso de la presión arterial sistólica entre 140 y 150 mmHg[14,15,16]. En los pacientes menores a 80 años el objetivo terapéutico es descender la presión arterial a menos de 140 mmHg[14,15,16].

Toda esta controversia de valores óptimos en la población adulta se está replanteando luego de la aparición del estudio ***SPRINT*** [24]. En este estudio, el 28% de la población evaluada superaba los 75 años de edad, y concluyó que descender la presión arterial sistólica (en pacientes no diabéticos) a valores cercanos a 120 mmHg de sistólica disminuye los eventos cardiovasculares fatales y no fatales con respecto al objetivo de 140 mmHg, pero todavía no tenemos comunicados definitivos acerca de si debemos implementar en la práctica diaria esta información.

Las evidencias terapéuticas para descender la presión arterial obedecen clásicamente a intervenciones no farmacológicas y farmacológicas.

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

La hipertensión arterial es susceptible de control a través de diferentes modificaciones del estilo de vida. Así es como en el ensayo TONE la dieta hiposódica y el descenso de peso (4,7 kg) disminuyeron los valores de TA en pacientes que tenían entre 60 y 80 años de edad[25]. En este sentido, las medidas no farmacológicas con más evidencia son:

Descenso de peso en caso de sobrepeso u obesidad.

Reducción de la ingesta de sodio a 5,8 gr/día, teniendo en cuenta la elección de alimentos de bajo contenido de sodio. En este punto debemos tomarnos el tiempo de explicar con precisión que los alimentos con mas alto contenido de sodio son los panificados, los embutidos y los quesos.

Realizar actividad física aeróbica, 45 minutos, 3 o 4 veces por semana.

Disminuir el consumo de alcohol a una medida equivalente a 300 cc de vino/día o a 500 cc de cerveza/día.

Cesación tabáquica.

Debemos recordar siempre que es obligatorio considerar el entorno diario del paciente para definir la posibilidad de cumplir con estos cambios.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico ideal no existe en el anciano. La valoración de riesgo cardiovascular global, así como sus

comorbilidades determinan a diario el "mejor" tratamiento para el paciente. La fragilidad y la vulnerabilidad de estos sujetos hacen que tomemos más precauciones al momento de decidir que fármaco utilizar. Es importante destacar que mientras más alto sea el nivel de hipertensión del paciente, mayor beneficio tiene la intervención farmacológica, o sea tratar a un paciente con HTA grado II es más beneficioso (en cuanto a reducción de morbi-mortalidad) que tratar a un HTA grado I. Es por ello, que el HTA grado II tiene indicación formal de tratamiento farmacológico en todos los esquemas terapéuticos de todas las guías de actuación clínica[14,15,16].

Todos los grupos de fármacos demostraron ser eficientes para generar un descenso de la presión arterial[14,15,16], pero si pensamos en la fisiopatología de la HTA en este grupo etario, podríamos empezar el tratamiento con un IECA/ARA II o un calcioantagonista puesto que han demostrado actuar sobre la resistencia vascular periférica y la presión aórtica central[26].

La utilización de diuréticos también ha demostrado su utilidad, debiendo tener en cuenta que las dosis bajas de los mismos son las que logran el equilibrio entre reducción de presión arterial y mínimos efectos adversos metabólicos.

Los betabloqueantes deberían indicarse en tercera línea en los ancianos, salvo que existan comorbilidades donde la utilización de los mismos sea beneficiosa.

Siempre debemos tener en cuenta que la reducción promedio que genera una intervención con un fármaco en dosis media no sobrepasa los 10 mmHg de presión arterial sistólica, y que la sinergia de la combinación de grupos de fármacos a dosis media es preferible ante la elección de aumentar a dosis máxima un fármaco antihipertensivo, situación esta última que favorece la aparición de efector adversos.

CONCLUSIONES

Definitivamente el sujeto con diagnóstico de hipertensión arterial y edad avanzada es diferente. Desde el razonamiento fisiopatológico hasta la decisión terapéutica a implementar los definen como una población especial. La vulnerabilidad y la fragilidad determinan la necesidad de tomarnos un mayor tiempo de evaluación en consultorio para recolectar toda la información requerida con el objetivo de definir con claridad "cual" y "que" estrategia terapéutica va a ayudar a ese paciente.

BIBLIOGRAÍA

1. Marin MJ, Fábregues G, Rodríguez PD, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial en Argentina. Estudio RENATA. Rev Argent Cardiol **2012**, 80: 121-8.
2. Nigro D, Vergottini JC, Kuschnir E, et al. Epidemiología de la hipertensión arterial en la ciudad de Córdoba. Rev Fed Arg Cardiol **1999**; 28(1): 69-75.
3. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension.. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet **2008**; 371 (9623): 1513-8.
4. Informe mundial de la OMS sobre el envejecimiento y la salud. **2015**. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873_spa.pdf
5. Resultados del censo INDEC 2010. http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135
6. Lever AF, Ramsay LE. Treatment of hypertension in the elderly. J Hypertens **1995**; 13: 571-9.
7. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. J Am Coll Cardiol **2015**; 65 (10): 976-83.
8. Smulyan H, Mookherjee S, Safar ME, et al. The two faces of hypertension: role of aortic stiffness. J Am Soc Hypertens **2016**; 10 (2): 175-83.
9. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. J Am Coll Cardiol **2007**; 50(1):1-13.
10. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. Hypertension **2015**; 65 (2): 252-6.
11. Hass GE. Elastic tissue III-relationship between structure of the ageing aorta and the properties of the isolated aortic elastic tissue. Arch Pathol **1943**; 35: 29-32
12. Amery A, Wasir H, Bulpitt C, et al. Ageing and the cardiovascular System. Acta Cardiol **1978**; 33: 443-8.
13. Paez O, Gallo A, Juncos L, et al. Consenso de hipertensión arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol **2013**, 81 (Supl.2): 1-72.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J **2013**, 34 (28): 2159-219.
15. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice?. High Blood Press Cardiovasc Prev **2015**; 22 (1): 43-53.
16. Guía de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial 2013. www.saha.org.ar
17. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al, for the MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA **2002**; 287: 2677-268.
18. http://www.fac.org.ar/revista/01v30n4/comite/comite.pdf
19. Gerdts E, Papademetriou V, Palmieri V, et al. Correlates of pulse pressure reduction during antihypertensive treatment in patients with HVI (The LIFE study). Am J Cardiol **2002**; 89 (4): 399-402.
20. Vaccarino V Berger AK, Abramson J, et al Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the ederly program. Am J Cardiol **2001**; 88 (9): 980-98.
21. Rodriguez KM, Rieck JR, Kennedy KM,et al. Risk factors for -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. JAMA Neurol **2013**; 70 (5): 600-6.
22. Macías J, Robles NR, Herrera J, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of aged hypertensives. Nefrologia **2007**; 27 (3): 270-8.
23. Herttua K, Martikainen P, Batty GD, et al. poor adherence to statin and antihypertensive therapies as risk factors for fatal stroke. J Am Coll Cardiol 2016; 67 (13): 1507-15.
24. SPRINT Research Group. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med **2015**; 373 (22): 2103-16.
25. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction an weight loss in the treatment of hypertension in older persons. a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group.JAMA **1998**; 279 (11): 839-846.
26. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet **2005**; 366 (9489): 907-913.

Insuficiencia cardíaca

Concor®

BISOPROLOL

- Mayor potencia y selectividad betabloqueante.[1]
- Reduce significativamente la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular.[1]
- Óptimo perfil de seguridad: comparado con atenolol no interfiere en la función pulmonar, en la función sexual ni en los parámetros metabólicos.[1]



PRESENTACIONES:
2,5 mg x 30 comprimidos
5 mg x 30 comprimidos
10 mg x 30 comprimidos

pami 60% IOMA

1_Agostini P y col. Europ J Heart Failure 9: 827-833; 2007.

Para mayor información dirigirse a Laboratorio Elea (Dirección Médica)
Tel.: 4379-4300 // 0800-999-2495 // www.elea.com

ELEA Cardiometabolismo
La salud, en nuestro corazón

Rev Fed Arg Cardiol. 2016; 45 (Supl.2 HTA): 6-10

Artículo de Opinión

Hipertensión arterial en la mujer ¿Sólo cuestión de género?

Arterial hypertension in women. Is it only a matter of gender ?

Judith M Zilberman[1], Mildren Del Sueldo[2]

[1]*Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA).* [2]*Clínica de especialidades Villa María, Córdoba. Federación Argentina de Cardiología (FAC).*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 20 de julio de 2016
Aceptado el 31 de julio de 2016
Online en **www.revistafac.org.ar**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Hipertension arterial
Mujeres
Sexo
Genero
Enfermedad cardiovascular

RESÚMEN

La medicina de género es el estudio comparativo y diferencial entre hombres y mujeres e incluyen las diferencias biológicas ligadas al sexo y las socioculturales referidas relacionadas al género.

La enfermedad cardiovascular (ECV) siempre fue vista como un problema del hombre, actualmente se sabe que no es así, porque también la mujer la padece. Más del 25% de la población femenina mundial padece HTA y su presencia incrementa el riesgo de la ECV.

El Programa Corazón Sano, realizado en nuestro país, estudio en 1034 mujeres la prevalencia de HTA fué del 47.1%, su distribución fue acorde a la edad, variando desde el 18.2% en <34 años hasta el 82% en mujeres >65 años. El control fue inversamente proporcional a la severidad de la HTA y la edad de las pacientes.

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos postulados para explicar el incremento de PA en la menopausia, como la carga genética, las hormonas, el estrés oxidativo, el sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el aumento de peso y la activación simpática.

Las diferencias de sexo y género farmacogenéticas y farmacodinámicas explican en parte que la respuesta a la terapéutica en las mujeres puede ser distinta a la de los hombres.

Las mujeres mostraron un riesgo mayor que los varones de presentar reacciones adversas como edemas, calambres y tos a los diferentes fármacos antihipertensivos. Las diferencias de sexo y genero deben ser consideradas al momento de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades cardiovasculares.

Keywords:
Arterial hypertension
Women
Sex
Gender
Cardiovascular disease

Arterial hypertension in women. Is it only a matter of gender ?

ABSTRACT

Gender medicine is the comparison between men and women which includes biological sex differences as well as sociocultural differences referred to gender.

Cardiovascular Diseases (CVD) were believed to be a problem only for men. Nowadays, it is known that women may have it too. More than 25% of the world female population have Hypertension in which case it increases CVD that can equal women and men of the same age.

In a study carried out in 1034 women in Argentina called "Corazón Sano" (Healthy Heart Program), the prevalence of hypertension was 47.1%, its distribution was consistent with age, ranging from 18.2% in <34 years till 82% in women older than 65 years old. Control was inversely proportional to the severity of the hypertension and the age of the patients.

There are different physiopathological mechanisms to explain the increase of Blood Pressure (BP) in menopause, such as genetics, hormones, oxidative stress, Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), the increase of weight and sympathetic activation.

Pharmacogenetic and pharmacodynamic differences in sex and gender may in some cases explain why women therapy response may be different from that in men.

Women showed higher risk than men as regards adverse reactions, such as oedemas, cramps and cough, when using different antihypertensive.

The differences of sex and gender should be considered from the medical point of view, particularly in order to prevent chronic cardiovascular diseases.

Autor para correspondencia: **Dra. Judith M. Zilberman.** Juan Fco Seguí 3568. Piso 8. Dto C (CP 1425) CABA. Buenos Aires. Argentina.
e-mail: juzilberman@gmail.com

Muchos autores usan indistintamente los términos sexo y género, pero sin embargo cada uno de ellos tiene connotaciones e implicancias diferentes en los procesos de salud y enfermedad, tanto en hombres como en mujeres.

La medicina de género comienza a tener popularidad desde el año 2000 en adelante, e incluye al género como un proceso sociocultural que diferencia y condiciona, como así también el reconocimiento de las diferencias biológicas ligadas al sexo.

El mito que la enfermedad cardiovascular (ECV) era un problema solo de los hombres ha sido prácticamente denostado y por el contrario, el grado de concientización de que la ECV es la principal causa de discapacidad y muerte en la mujer ha aumentado.

Por otra parte, la creciente intervención preventiva médica ha logrado reducir la mortalidad por ECV, pero en la mujer lo ha hecho en menor proporción que en su contraparte masculina.

Esta declinación se atribuye de manera casi igualitaria a los avances en la terapéutica y al control de los factores de riesgo (FR)[1].

Regionalmente, esta tendencia no ha disminuido de igual manera entre los países latinoamericanos, conduciendo esto a un complejo perfil epidemiológico, que se caracteriza por importantes diferencias socioeconómicas, étnicas, culturales y de modos de vida, que sin duda impactan en todos los indicadores de salud, cobrando acá especial importancia lo relativo al género[2,3].

El riesgo de ECV en la mujer se incrementa después de la menopausia, situación que en la actualidad no se le adjudica únicamente a los cambios hormonales. Considerando que la expectativa de vida de la mujer se ha prolongado, se proyecta que para el año 2030 habrá 1200 millones de mujeres mayores de 50 años[4].

La medicina de género se caracteriza por una imparcial comparación entre hombres y mujeres en donde se incluyen las diferencias biológicas ligadas al sexo como así también las socioculturales referidas al género. Incluir a este último, dentro de la hipótesis médica es reconocerlo como una variable predictiva y pronóstica, de cómo la estructura genérica, los estereotipos o las condiciones sociales, educativas, culturales, etc., influyen en la salud y en la enfermedad de ambos sexos.

La concepción actual acepta que existe una compleja interdependencia de sexo y género en el ser humano y que la interacción de ambos es constante en todas las etapas de la vida. (***Figura 1***). Hoy se sabe como para mencionar un ejemplo del impacto de esta interdependencia entre sexo y género, desde el momento mismo de la concepción y desarrollo del ser humano, donde la restricción proteica en la alimentación materna puede influir en la descendencia y predisponer al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) en al edad adulta[5].

Factores de Riesgo

Hay diferencias entre los FR vasculares. El sexo y el género se conjugan constituyendo perfiles de riesgo diferente, en donde la influencia hormonal es determinante en la mujer e impacta en cada etapa de su vida, especialmente en la peri y post menopausia aumentándolo exponencialmente.

Es por esto que en la mujer hablamos del "Modelo multifactorial de FR", ya que la declinación estrogénica progresiva y los cambios neurohormonales que se producen se constituyen en un factor condicional que interactúa con los demás factores.

Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares, la HTA, es altamente prevalente (más del 25% de la población femenina mundial la padece), su presencia incrementa el riesgo cardiovascular y puede llegar a equiparar a mujeres y varones de igual edad[6,7].

Se calcula que la HTA contribuye al 12,8% de las muertes en todo el mundo, con un impacto aún mayor en las mujeres (14,3% en mujeres frente a un 11.4% en los hombres). Además, las mujeres y los hombres hipertensos con edad ≥20 años tuvieron mayor mortalidad por todas las causas comparados con los normotensos a igual edad[8].

En Argentina, el Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA), evaluó personas bien aleatorizadas en 7 ciudades del país, demostrando que la prevalencia de HTA es del 33,5%,

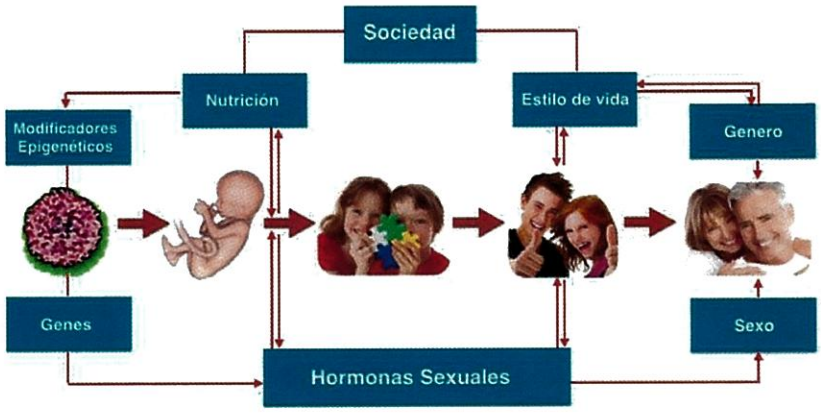


FIGURA 1.

Complejo interdependencia de sexo y género. Adaptado de: Regitz-Zagrosek V. Why do We need Gender Medicine?: Sex and gender aspects in clinical medicine. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Springer Science & Business Media; Berlin, Germany. 2011. Cap.1 pag 15.

siendo mayor en varones que en mujeres (41.7% vs 25.7%; (p<0,001) cuando el sexo masculino tiene menos de 54 años[9].
La prevalencia de HTA tiene una relación directa con la edad y en el Programa Corazón Sano, un estudio realizado en la Provincia de Córdoba, no fue la excepción, ya que el 47.1% de la población total era HTA y su distribución fue acorde a la edad, variando desde el 18.2% en <34 años hasta el 82% en mujeres >65 años. El control fue inversamente proporcional a la severidad de la HTA y la edad de las pacientes, como se observa en la ***Figura 2***[7].

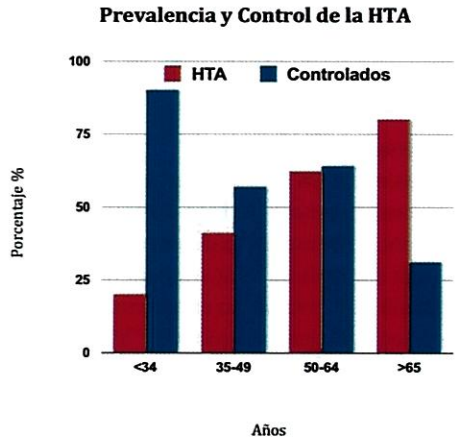


FIGURA 2.
Prevalencia y control de la hipertensión arterial.
Adaptado de: Zilberman JM, Cerezo GH, Del Sueldo M, et al. Association between hypertension, menopause, and cognition in women. J Clin Hypertens (Greenwich) 2015; 17 (12): 970-6.

La HTA en la mujer posmenopáusica puede conducir a la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la disfunción diastólica, el incremento de la rigidez arterial y es el principal factor causante de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica y accidente cerebrovascular (ACV)[10]. Además, en relación a los hombres hipertensos, las mujeres con presión arterial (PA) alta tienen un mayor riesgo de padecer HVI, insuficiencia cardíaca, rigidez arterial y disfunción diastólica.
Así mismo, las mujeres con HTA leve tienen mayor riesgo de ACV que los hombres a igual edad. Cuando se agrega una mayor variabilidad de la PA el riesgo de ACV isquémico se incrementa aún más.
Como contrapartida, está bien establecido que un adecuado tratamiento antihipertensivo se asocia con una significativa reducción de la incidencia de ACV. La disminución de 10 mm Hg de la presión arterial sistólica (PAS) por tratamiento antihipertensivo se asocia con una reducción del riesgo de ACV del 31%, independientemente del tipo de agente antihipertensivo utilizado[11].

Mecanismos fisiológicos y el rol de los estrogenos

El estradiol es el más potente esteroide sexual femenino y el principal responsable de la acción estrogénica en la mujer. Los estrógenos inducen y mantienen los caracteres secundarios femeninos y ejercen innumerables funciones fuera del sistema reproductor. Tienen efecto cardioprotector, intervienen en el metabolismo del colesterol, actúan sobre la pared vascular, regulan el metabolismo óseo (previniendo la osteoporosis), y modulan la función cerebral modificando el temperamento, la memoria y la cognición[12].
También durante la peri menopausia, los niveles plasmáticos de estradiol se reducen y se produce un aumento de la hormona folículoestimulante (FSH), que es secundaria a la disminución plasmática de inhibina A y B. Un aumento de los niveles de andrógenos, se observa también en esta etapa y por ende se altera la relación plasmática de estrógenos/ andrógenos circulantes[13,14].
Estos cambios hormonales durante la menopausia llevan a un incremento de las endotelinas (ET), que actúan principalmente a través del receptor ET-A, que a nivel vascular tienen un potente efecto vasoconstrictor y a nivel renal participan en la regulación del balance hidrosalino, aumentando la reabsorción de sodio y generando una mayor peroxidación lipídica, secundaria al aumento del anión superóxido[15].
En el estudio Framningham se estudió la incidencia y la relación entre la variación estrogénica, las características genéticas y la PA en hombres y mujeres. Los datos concluyeron que existen 4 genes estrogénicos que estarían involucrados en la regulación de la PA y la diferente incidencia de HTA en ambos sexos. Este polimorfismo hallado en los genes [(ER-γ (ESR 1) y ER-γ (ESR 2)] mostró su asociación con la elevación de la PA[16,17].
En la búsqueda de los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de HTA en la post menopausia, se estudiaron en diferentes modelos animales de experimentación desde la carga genética, las hormonas, el estrés oxidativo, el sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el aumento de peso y la activación simpática[18], analizando los niveles plasmáticos de estrógenos y andrógenos en la MNP, así como también la relación o cociente entre los estrógenos y andrógenos[19].
Diversos estudios experimentales en los que destacan la relación existente entre los andrógenos e HTA durante la MNP, analizaron la interacción entre los andrógenos y la activación del SRAA, el estrés oxidativo, la reabsorción de sodio y la disminución de la natriuresis por presión. Estos mecanismos conllevan a la vasoconstricción renal y posterior aumento de la PA, concluyendo que el incremento de los andrógenos presentes en la mujer posmenopáusica podría ser uno de los mecanismos responsables del incremento de la PA[17,20]. ***Figura 3***.
Es posible que por estos mecanismos el incremento de los andrógenos presentes en la mujer postmenopáusica participe en el desarrollo de HTA. Recientemente se demostró que las mujeres con niveles de testosterona aumentados y anovulación crónica tenían HTA asociada y presentaban mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad coronaria[21].
Es importante analizar la interacción del sistema renina angiotensina y los estrógenos en la hipertensión arterial en la mujer ya que el SRAA participa integralmente en los proce-

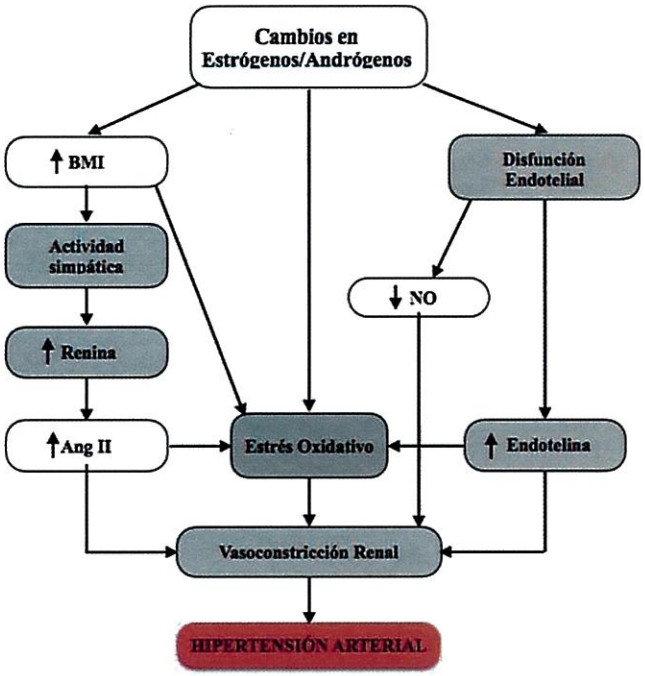


FIGURA 3.
Hormonas sexuales e hipertensión arterial en la postmenopausia. Adaptado de Megan Coylewright, Reckelhoff JF, Ouyang P, et al. Hypertension 2008; 51: 952-9.

sos fisiológicos cardiovasculares incluyendo la regulación de la PA. Varios estudios sugieren que los estrógenos modulan favorablemente al SRAA y por el contrario, su deficiencia en la MNP puede contribuir a mayor actividad de este sistema[22].

El SRAA es un sistema importante para el control de la PA y el volumen de fluidos corporales (presión-natriuresis). La angiotensina II (Ang II) aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal del riñón por la estimulación del transporte epitelial. Así, el SRAA controla los niveles de sodio y el volumen del fluido corporal y ajusta sus niveles de acuerdo a ello. El nivel de Ang II está relacionado con el equilibrio hidrosalino y el volumen de fluidos, si esta relación es inadecuada ya sea por aumento de los niveles de Ang II o si se percibe inadecuadamente las modificaciones de estos volúmenes se podría producir HTA.

En las mujeres hipertensas se ha demostrado que son más sensibles a la sal a lo largo de la vida en relación a los hombres de igual edad[23]. Así, es posible que pueda haber una insensibilidad de la respuesta de la renina a los cambios salinos en las mujeres posmenopáusicas. Otra teoría es que podría existir un componente genético del SRAA que contribuiría a elevar las cifras de la PA en la posmenopáusica, como los polimorfismos de ciertos genes de la renina, asociados con la HTA en mujeres entre 40-70 años, pero no en hombres[24].

Otro aspecto a destacar es el grado de la respuesta a la terapéutica en las mujeres que puede ser diferente a la de los hombres. Un ejemplo de esto es que mientras el irbesartán, (antagonista del receptor AT1), reduce la PA en ambos sexos, las mujeres desarrollan insensibilidad a la Ang II a dosis más bajas que los hombres, a pesar de que los niveles de expresión del receptor AT1 de la piel RT-PCR (tiempo real-Proteina C reactiva) no fue diferente en los hombres y las mujeres[25].

Estudios demostraron que en las mujeres de raza blanca (no hispanas), con una mayor actividad de la renina plasmática y un menor peso corporal, se observó una mejor respuesta al tratamiento con candesartán. Otra razón para la falta de control de la PA en las mujeres posmenopáusicas, podría estar realacionada con las respuestas diferenciales a la terapéutica, incluyendo bloqueantes del SRAA[26].

Avanzando con los posibles mecanismos fisiopatológicos nuestro grupo analizó si la inhibicion del SRAA mejoraba no solo las cifras de PA, sino también se producian cambios hormonales en la mujer hipertensa o normotensa (NT) luego de la MNP. La inhibición del SRAA en nuestro estudio demostró un incremento significativo de los niveles plasmáticos de estradiol tanto en las pacientes menopausica NT como en las HTA, mas allá del descenso o no de la PA. Por ello se puede plantear como hipótesis que en las mujeres MNP (promedio de amenorrea 36 meses), el bloqueo del SRAA puede mejorar los niveles de estrógenos y la expresión de sus receptores. Avala esta hipótesis el hecho que en estudios experimentales previos, nuestro grupo ha evidenciado mayor expresión de los receptores de estrógeno alfa y beta en riñón y corazón en modelos ratas NT e HTA tratadas con enalapril[27].

Tratamiento

Diferencias de sexo y género, farmacogenéticas y farmacodinámicas

La FDA (Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos) realizó un análisis de 163 fármacos utilizados en patología cardiovascular, y detectó que 11 de ellos mostraban una diferencia mayor al 40% en las propiedades farmacocinéticas entre los varones y las mujeres. Es importante resaltar que las mujeres mostraron riesgo clínicamente mayor de presentar reacciones adversas de las drogas, en relación con los varones[28]. De hecho, las mujeres tienen de 1.5 a 1.7 más alto riesgo que los hombres de desarrollar reacciones adversas a las drogas como edemas, tos y calambres.

En parte, esto puede ser explicado por el hecho de que los hombres tienen un mayor peso que las mujeres y que las dosis prescriptas no son corregidas por la masa corporal.

La influencia hormonal en las mujeres fértiles, durante el embarazo y la menopausia, lleva a cambios en la relación de los componentes tejido/agua, y la elevada concentración de estradiol está asociada con retención hidrosalina de sodio y sal. Este hecho tiene importante repercusión en el volumen de distribución de los fármacos.

La mayor proporción de grasa corporal de la mujer también es un hecho a destacar, ya que puede incrementar el volumen de distribución para las drogas lipofílicas.

Finalmente, el menor filtrado glomerular de la mujer res-

pecto del hombre también puede afectar la tasa de eliminación de drogas hidrofílicas.

Muchas de las drogas cardiovasculares son metabolizadas por enzimas del sistema Citocromo P450 (CYP), demostrando diferencias entre los sexos, particularmente relacionadas con la accion de las hormonas sexuales. Se han encontrado diferencias con respecto a las isoenzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4. Mientras que los hombres tienen mayor actividad de las isoenzimas del CYP450 tales como CYP1A2, CYP2D6, y posiblemente CYP2E1, las mujeres tienen mayor actividad del CYP3A4 [29]. Esto es particularmente relevante, ya que estas isoenzimas están involucradas en aproximadamente el 50% de todas las drogas y en la mujer su actividad es de una 20 a 40% mas rápido que en el hombre[30].

Por otra parte la asociación a la HTA de los FRCV, especialmente en la mujer postmenopausica, como la dislipemia, la obesidad, la alteración en el metabolismo de la Glucosa o la diabetes, también impactan, volviendo mas difícil el control de la PA.

Lamentablemente, existen pocos estudios acerca de las diferencias en la farmacodinamia y en la farmacogenética entre ambos sexos, que además incluyan los diferentes perfiles de riesgo con los que se presentan al momento de iniciar un tratamiento o controlar a una mujer hipertensa. Es por esto que es muy importante tener en cuenta, la edad de la paciente, el status hormonal y las co-morbilidades presentes.

En síntesis los varones y las mujeres no somos iguales. Las diferencias existentes y no solo deben ser consideradas desde los puntos de vista social, cultural laboral y económico, sino también desde el punto de vista médico en particular en la visión de la prevención de las enfermedades crónicas cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. N Engl J Med **2007**; 356 (23): 2388-98.
2. Tejero ME. Cardiovascular disease in Latin American women. Nutr Metab Cardiovasc Dis **2010**; 20 (6): 405-11.
3. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. Heart Br Card Soc 2006; 92 (4): 453-60.
4. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric J Int Menopause Soc **2004**; 7 (4): 375-89.
5. Rexhepaj R, Boini KM, Huang DY, et al. Role of maternal glucocorticoid inducible kinase SGK1 in fetal programming of blood pressure in response to prenatal diet. Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol **2008**; 294 (6): R2008-13.
6. Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women. Hypertension Research **2012**; 35: 251-60.
7. Zilberman JM, Cerezo G H, Del Sueldo, et al. Association between hypertension, menopause, and cognition in women. J Clin Hypertens (Greenwich) **2015**; 17 (12): 970-6.
8. Abramson BL, Melvin RG. Cardiovascular risk in women: Focus on hypertension. Can J Cardiol **2014**; 30 (5): 553-9.
9. Marín MJ, Fábregues G, Rodríguez PD, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. Rev Argent Cardiol **2012**; 80: 121-9.
10. Palatini P, Mos L, Santonastaso M, et al. Premenopausal women have increased risk of hypertensive target organ damage compared with men of similar age. J Womens Health **2011**; 20: 1175-81.
11. Gorgui J, Gorshkov M, Khan N, et al. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women. Can J Cardiol **2014**; 30 (7): 774-82.
12. Gronowski AM, Manson JE, Mardis ER, et al. What's different about women's health?. Clin Chem **2014**; 60 (1): 1-3.
13. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. Curr Hypertens Rep **2006**; 8 (5): 368-76.
14. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension **2004**; 43: 918-23.
15. Yanes LL, Lima R, Moulana M, et al. Postmenopausal hypertension: role of 20-HETE. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **2011**; 300 (6): 1543-8.
16. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. Hypertension **2009**; 54 (1): 11-18.
17. Reckelhoff JF. Basic into the mechanisms for postmenopausal hypertension. Int J Clin Prcat Suppl **2004**; 139: 13-9.
18. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. Curr Hypertens Rep **2006**; 8 (5): 368-76.
19. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens **2011**; 20 (2): 133-8.
20. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old Debate. Hypertension **2008**; 51 (4): 952-9.
21. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab **2008**, 93 (4): 1276-84.
22. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **2014**; 307: 498-500.
23. Weinberger MH, Fineberg FS. Sodium and volume sensitivity of BP. Age and pressure change over time. Hypertension **1991**; 18: 67-71.
24. Mansego ML, Redon J, Marin R, et al. Renin polymorphisms and haplotypes are associated with BP levels and hypertension risk in postmenopausal women. J Hypertension **2008**; 26 (2): 230-7.
25. Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA, et al. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. J Am Soc Nephrol **2006**; 17 (9): 2554-60.
26. Canzello VJ, Baranco-Pryor E, Rahbari-Oskoui F, et al. Predictors of BP response to the angiotensin receptor blocker candesartan in essential hypertension. Am J Hypertens **2008**; 21 (1): 61-6.
27. Zilberman JM, Yanes LL, Tomat A, et al. Beneficial cardiac effects of enalapril in postmenopausal hypertensive rats. The FASEB J **2009**; 23 (1): Supplement 968.11.
28. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. Br J Pharmacol **2014**; 171 (3): 580-94.
29. Zhu B, Liu ZQ, Chen GL, et al The distribution and gender difference of CYP3A activity in chinese subjects. Br J Clin Pharmacol **2003**; 55 (3): 264-9.
30. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, et al. Faster clearance of sustained release verapamil in men versus women: continuing observations on sex-specific differences after oral administration of verapamil. Clin Pharmacol Ther **2000**; 68 (3): 286-92.

Artículo de Revisión

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con síndrome metabólico

Treatment of hypertension in patients with metabolic syndrome

Horacio A Carbajal, Martín R Salazar

Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. Argentina. Hospital Universitario Gral. San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de julio de 2016
Aceptado el 24 de julio de 2016
Online en **www.revistafac.org.ar**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Hipertensión arterial
Síndrome metabólico
Resistencia a la insulina

RESÚMEN

El tratamiento de la hipertensión en el síndrome metabólico requiere cambios del estilo de vida y drogas antihipertensivas. Los cambios de vida saludables también previenen el desarrollo de diabetes (el mayor riesgo agregado al síndrome metabólico) y del propio síndrome metabólico. La alimentación mediterránea se ha mostrado más beneficiosa que las dietas hipocalóricas y la dieta DASH redujo la presión y mejoró el control de la hipertensión. El aumento de la actividad física resulta crucial pues mejora la sensibilidad a la insulina, contribuye a conseguir y conservar el descenso de peso, reduce la presión y aumenta el colesterol HDL. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II tienen ventajas para el tratamiento inicial de la hipertensión en el síndrome metabólico. De requerirse una segunda droga se puede optar por tiazidas en dosis bajas o un calcioantagonista. Aunque las tiazidas empeoran la resistencia a la insulina y favorecen el desarrollo de diabetes, especialmente en dosis altas, pueden ser necesarias como segunda. o tercera droga para controlar la presión porque estos pacientes son sensibles a la sal y el régimen hiposódico no es de fácil cumplimiento. Espironolactona, usualmente utilizada como cuarta droga, es propuesta por algunos para su empleo en escalones anteriores del tratamiento aunque sin una evidencia clara hasta el momento. No existe consenso sobre la necesidad de antiagregación ni de utilizar medicamentos para mejorar la sensibilidad a la insulina.

Keywords:
Hypertension
Metabolic syndrome
Insulin resistance

Treatment of hypertension in patients with metabolic syndrome

ABSTRACT

Treatment of hypertension in metabolic syndrome requires lifestyle changes and antihypertensive drugs. Healthy changes in lifestyle also prevent the development of diabetes and the metabolic syndrome itself. The Mediterranean diet has been more beneficial than low-calorie diets and the DASH diet decreased blood pressure and improved the hypertension control. Increased physical activity is crucial for improving insulin sensitivity, and it also contributes to obtain and maintain weight decrease, reduces blood pressure and increases HDL cholesterol. ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists have advantages for initial treatment of the hypertension in metabolic syndrome. Low-dose thiazide or a calcium antagonist can be chosen if a second drug is required for blood pressure control. Although thiazides worsen insulin resistance and promote diabetes development, especially in high doses, they may be necessary as a second or third drug for blood pressure control, because these patients are usually salt sensitive and a low sodium diet is not of easy compliance. Spironolactone, often used as the fourth drug, is proposed by some for previous steps of treatment but without clear evidence so far. There is no consensus with regard to the need of antiplatelet therapy and the use of drugs to improve insulin sensitivity.

En Argentina la hipertensión arterial (HTA) y el síndrome metabólico (SM) son altamente prevalentes. Con los resultados del último censo 1 y las prevalencias de HTA2 y del SM3 existirían aproximadamente 10 millones de hipertensos y, en el grupo etaárieo de 35-74 años y con la definición del NCEP-ATPIII4, alrededor de 5 millones de individuos con SM[1-4]. La prevalencia de ambas condiciones aumenta con la edad y con el grado de obesidad[5,6] y en vista de la epidemia de obesidad que se observa en el mundo es esperable que la prevalencia se incremente en el futuro5-6. Así, datos del NHANES muestran que en EEUU la prevalencia del SM aumentó de 28% en el período 1988-1994 a 34% en 1999-2006[7].

El SM fue descripto por Gerald Reaven en 1988 en un intento por explicar la asociación de HTA, tolerancia alterada a los hidratos de carbono y dislipemia aterogénica[8]. Reaven propuso que la resistencia a la insulina (RI) podía ser el eslabón de esta agrupación de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Ante la imposibilidad de medir directamente la RI varias entidades propusieron el diagnóstico del SM por medio de combinaciones de diversos criterios. En una reciente "definición armonizada"[9], para el diagnóstico del SM se requieren, por lo menos, tres de los siguientes criterios: perímetro de la cintura con un umbral variable según la etnia, glucemia ≥100 mg/dL, trigliceridemia ≥150 mg/dL,

Autor para correspondencia: **Dr. Horacio A. Carbajal.** Calle 9 n° 1030, La Plata (CP 1900). Buenos Aires, Argentina.
e-mail: hcarbaj@gmail.com

colesterol HDL <40 mg/dL en varones y <50 mg/dL en mujeres, presión arterial (PA) ≥135/85 mmHg. En la ***Tabla 1*** se muestran los valores de la cintura sugeridos según la población; en nuestro medio no existen estudios al respecto[4,10-13].

El SM implica riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) y enfermedad cardiovascular que es 5 y 2 veces mayor, respectivamente, que el que poseen quienes no detentan esta condición[14-17].

Desde sus orígenes[8] el concepto del SM se ha relacionado con la RI y, de hecho, el SM identifica individuos con RI aunque en forma imperfecta[8,18,19]. Lamentablemente no contamos con indicadores directos de la RI para su uso clínico en los estudios poblacionales y en el consultorio por lo que otros indicadores subrogados como el HOMA-IR[20] y el cociente triglicéridos/colesterol HDL 21, entre otros, son usualmente utilizados para estos fines como alternativa al diagnóstico del SM [20,21]. En nuestro país el cociente triglicéridos/colesterol HDL con puntos de corte >3,5 en varones y >2,5 en mujeres identifica RI 22 y ha mostrado predecir tanto los eventos como la mortalidad cardiovascular en la población general, con la misma magnitud que lo hace el SM[23] y también en los hipertensos[22-24]. Recientemente la utilidad de estos puntos de corte ha sido validada en otras poblaciones[25,26].

Los sujetos con SM poseen una alta prevalencia de lesiones subclínicas en los órganos blanco[27], incluso independientemente de la presencia de HTA[28] y algunas guías de HTA han resaltado la necesidad de detectar el daño en los órganos blanco en etapa temprana asumiendo, probablemente entre otras cosas, que son eslabones entre los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular o renal clínicamente manifiesta[27,28]. No obstante, no tenemos información acerca de la relación costo-beneficio de evaluar más extensamente a quienes, además de HTA, tienen SM. Parece criterioso, al menos, realizar en ellos una prueba de tolerancia a la glucosa, investigar microalbuminuria y obtener un ecocardiograma y una ecografía de la carótida ya que el resultado de estos estudios también puede ser de ayuda para individualizar el tratamiento.

Los hipertensos con SM que tienen además DM y/o dislipemia deberían ser tratados en consonancia con lo que corresponda a estas condiciones y ese enfoque excede el objetivo de esta presentación. El tratamiento del hipertenso con SM necesariamente incluirá modificaciones saludables en el estilo de vida y fármacos antihipertensivos.

¿Cómo utilizar las modificaciones saludables en el estilo de vida?

Las modificaciones saludables en el estilo de vida deberían instituirse tempranamente (prevención primordial) dado la relación demostrada en el estudio Bogalusa entre los componentes del SM en la infancia y adolescencia con el desarrollo de HTA en la adultez[29]. Un trabajo reciente demostró, en la misma cohorte, que los marcadores del SM en los jóvenes con sobrepeso se relacionan con el ritmo de incremento de la PA y con el desarrollo de HTA[30]. Las modificaciones en el estilo de vida pueden ser aplicadas tempranamente en estos niños y jóvenes antes que la PA alcance los umbrales para el tratamiento farmacológico. Por otra parte, ningún fármaco ha sido capaz hasta ahora de reemplazar los beneficios a los que se accede con estos cambios saludables. Además las modificaciones saludables en el estilo de vida, de manera muy especial el aumento de la actividad física, constituyen hoy la herramienta central para prevenir y tratar la RI independientemente de la presencia de sobrepeso-obesidad. Así, estos cambios saludables no solo corrigen los factores de riesgo cardiovascular sino que previenen el desarrollo de DM[31] (el mayor riesgo agregado al SM) y del propio SM[32] y han demostrado que son factibles de aplicar también en nuestro país para disminuir la PA en comunidades con alta prevalencia de sobrepeso-obesidad y de HTA[31-33]. Se ha demostrado también que un mayor nivel de entrenamiento cardiovascular disminuye la incidencia del SM [34]. Recientemente se propuso, para la prevención del SM y de las enfermedades cardiovasculares, buscar una pérdida de peso del 5-10% en los individuos con un perímetro de la cintura >88 cm en mujeres y >102 cm en varones o >80 en mujeres y >94 cm en varones y un riesgo cardiovascular estimado >10% para los próximos 10 años[35]. Sin embargo la superioridad de este enfoque respecto al tradicional, basado en el índice de masa corporal (IMC), no ha sido demostrada.

La pérdida de peso debe ser lenta y sostenible. El éxito en este punto requiere de un alto grado de motivación del paciente y la ausencia de motivación es predictora del fracaso y un impacto negativo para futuras aproximaciones terapéu-

TABLA 1.

Perímetro de la cintura recomendado como criterio para el síndrome metabólico.

Población	Organismo	Varones	Mujeres
Caucásica	ESH[7]	≥ 94 cm (riesgo aumentado)	≥ 80 cm (riesgo aumentado)
		≥ 102 cm (alto riesgo)	≥ 88 cm (alto riesgo)
	OMS[8]	≥ 90 cm (riesgo aumentado)	≥ 80 cm (riesgo aumentado)
		≥ 102 cm (aun mayor riesgo)	≥ 88 cm (aun mayor riesgo)
Asiática	OMS[8]	≥ 90 cm	≥ 80 cm
	IDF[9]	≥ 90 cm	≥ 80 cm
EEUU	NCEP-ATPIII[4]	≥ 102 cm	≥ 88 cm
	AHA/NHLBI[10]	≥ 94 cm (riesgo aumentado[a])	≥ 80 cm (riesgo aumentado[a])
		≥ 102 cm (alto riesgo)	≥ 88 cm (alto riesgo)
Europea/Africana subsahariana / Centro y Sudaméricana	IDF[9]	[3] 94 cm	≥ 80 cm

ESH: European Society of Hypertension; **OMS**: Organización Mundial de la Salud; **IDF**: International Diabetes Federation; **NCEP-ATPIII**: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; **AHA / NHLBI**: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. [a] En individuos con resistencia a la insulina.

ticas. Los tratamientos cognitivos conductuales pueden ser útiles ya que ayudan, entre otras cosas, a dominar los impulsos de la ingesta incontrolada y mejoran el cumplimiento con cualquier tipo de dieta. Deben fijarse metas razonables de la pérdida de peso, como una reducción de 7-10% del peso corporal en 6 a 12 meses utilizando una alimentación con una disminución modesta de las calorías[36]. La magnitud de la reducción de calorías puede estar relacionada con el IMC (300-500 cal/día para IMC 27-35 y 500-1000 cal/día si el IMC es >35 Kg/m2). Debe destacarse que aún las pequeñas pérdidas de peso (4-5 Kg) son útiles. La alimentación debe ser balanceada y, aunque el colesterol se encuentre en el rango normal, pueden aplicarse las recomendaciones del NCEP-ATP III4 (grasas saturadas <7% de las calorías, colesterol <200 mg/día, aumento del consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados, ingesta de 20-30 g/día de fibra)[4]. En una revisión se ha propuesto que la alimentación estilo Mediterráneo brinda mayor beneficio que los regímenes hipocalóricos convencionales en individuos con SM[37] y recientemente se observó que la dieta DASH, comparada con una dieta control, redujo la presión sistólica 4,9 mmHg (p=0,006) y controló la HTA en el 75% de los casos en sujetos con SM[37,38]. Las dietas mediterránea y DASH proporcionan alimentos ricos en potasio que pueden tener beneficios adicionales sobre la PA. Es importante señalar que el consumo de fructosa, en especial en los niños, se ha asociado con el desarrollo del SM[39] por lo que se recomienda reducir el consumo del azúcar común (contiene el disacárido sacarosa = glucosa + fructosa) y el de los alimentos endulzados con jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) empleado frecuentemente en nuestro país en la elaboración de golosinas y bebidas no alcohólica[39].

Se ha mencionado el importantísimo papel que le cabe al incremento de la actividad física en la prevención y el tratamiento del SM y de la RI. El aumento de la actividad física, dependiendo de su magnitud, colabora para reducir el peso, la PA y también la sarcopenia que, entre otras causas, puede estar inducida por la RI[40]. Además, señales que se generan en la actividad física pueden mejorar la RI en forma independiente de la pérdida de peso. Una señal es producida por las fuerzas hemodinámicas ("shear stress") que resultan del aumento del gasto cardíaco sobre el endotelio vascular y que aumentan, a través de su sintetasa, la disponibilidad del óxido nítrico[41]. La otra es la señal del músculo contráctil, ya que es posible que las miofibrillas en contracción generen la producción y liberación de distintas miokinas que contrarrestarían los efectos deletéreos del aumento de la masa de adipocitos[42]. Entre ellas tiene particular interés la producción de interleukina 6, con efectos antagónicos al TNF-α proveniente de los adipocitos viscerales, por lo que disminuye la inflamación y mejora la sensibilidad a la insulina. La actividad física, además, incrementará el colesterol HDL. Por otra parte, si no se mantiene un plan regular de ejercicio físico es muy difícil conservar el peso conseguido luego de adelgazar. Cualquier programa de ejercicios debe adaptarse a las condiciones de salud y físicas y a las preferencias del individuo. Una actividad aeróbica moderada pero frecuente, como caminar todos los días 30-60 minutos a paso rápido, es muy eficaz, de bajo riesgo, puede prescribirse a todos, aun a pacientes añosos y, por otra parte, es la forma de ejercicio que se recomienda para la rehabilitación cardíaca de pacientes con sobrepeso. Por otra parte recientemente se ha visto que los individuos que más caminan tienen también una alimentación más saludable y menores probabilidades de SM y de sus componentes[43]. Si se planifica realizar un ejercicio más vigoroso, o de resistencia, la PA debe estar adecuadamente controlada y es prudente contar previamente con una ergometría graduada para descartar la presencia de cardiopatía isquémica significativa y determinar la capacidad funcional.

La restricción moderada de sodio (<5 g de sal/día) debe recomendarse siempre ya que puede provocar en los hipertensos descensos en la presión sistólica de alrededor de 5 mmHg[44] y puede mejorar la respuesta a los fármacos antihipertensivos[44]. Además en no hipertensos la disminución en el consumo de sal previene el aumento de la PA con la edad. Reducciones moderadas en el consumo de sodio de la magnitud mencionada se consiguen no agregando sal en la cocción ni en la mesa y evitando consumir productos elaborados con alto contenido. Si la función renal es normal y se recolecta estrictamente la orina de 24 horas, la natriuresis es un buen indicador del consumo de sodio. Así, por cada gramo de sal consumido se eliminarán 17 mEq de sodio en la orina de 24 horas. La restricción en el consumo de sodio es particularmente útil en sujetos obesos, diabéticos o con SM[45] y en los grupos de mayor edad, porque la sensibilidad a la sal aumenta con la edad[45]. Este último no es un hecho menor dado que, como mencionamos, las prevalencias del SM y de la HTA también aumentan con la edad. Debe recomendarse enfáticamente no fumar y moderar la ingesta de bebidas con alcohol (máximo 20-30 g/día de alcohol en varones, 10-15 g/día en mujeres e individuos con bajo IMC)[45]. Cabe destacar que dos de las principales medidas, tanto para la prevención como para el tratamiento, como la reducción del peso y el incremento de la actividad física, han sufrido desfavorables cambios en los últimos años en nuestro país como mostró la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo[46]. Es notoria también la ingesta baja de frutas y verduras, alimentos que recomiendan, entre otros, las dietas mediterránea y DASH. Los altos costos de una alimentación saludable constituyen también una barrera infranqueable para los grupos socialmente más vulnerables. Estos hechos desnudan nuestra realidad y visibilizan el trabajo que falta desarrollar a nivel poblacional y la responsabilidad que cabe al estado y a las organizaciones profesionales para impulsar modificaciones saludables a nivel comunitario.

¿Qué ventajas y desventajas tienen los medicamentos antihipertensivos?

El tratamiento farmacológico de la HTA en los pacientes con SM puede generar algunos efectos perjudiciales sobre otros componentes del síndrome ya que muchos antihipertensivos actúan sobre el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono. Algunas ventajas y desventajas de los diferentes grupos de antihipertensivos que deben considerarse para individualizar el mejor tratamiento se mencionan a continuación[47,48].

Los **diuréticos tiazídicos** aumentan la natriuresis, disminuyen el gasto cardíaco y la resistencia periférica y, en bajas dosis, son muy efectivos para reducir la PA cuando se combinan con otros grupos de antihipertensivos. Aumentan los triglicéridos, el colesterol LDL y la uricemia, y disminuyen el colesterol HDL, especialmente cuando se administran en

dosis altas. También disminuyen la sensibilidad a la insulina por lo que se asocian con el desarrollo de intolerancia a la glucosa y de DM[49]. En la ***Tabla 2*** se observa el resultado de un meta-análisis de 22 estudios clínicos que incluyó 143.153 pacientes[50]. Como se aprecia en la tabla, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA), los calcioantagonistas y el placebo se asocian, comparados con el diurético, con un número menor de nuevos casos de DM. Si se cambia el diurético, como referencia, por el placebo el ranking permanece igual pero los riesgos relativos (odds ratio, OR) se modifican, y solo persisten significativos el incremento del riesgo por los diuréticos y la disminución por los ARA (OR 1.30, IC95% 1.07-1,58, p=0.009 y OR 0.75, IC95% 0.61-0.91, p= 0.003, respectivamente)[50].

Los **betabloqueantes** disminuyen la actividad de la renina y la simpática, el gasto cardíaco y, en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, reducen la morbimortalidad cardiovascular. Aumentan la resistencia periférica y los triglicéridos, disminuyen la sensibilidad a la insulina y pueden provocar un ligero aumento de peso. Los nuevos betabloqueantes con efectos bloqueantes alfa y vasodilatadores pueden disminuir la resistencia periférica y tienen efectos metabólicos prácticamente neutros[51,52].

Los **calcioantagonistas** aumentan la natriuresis, disminuyen la resistencia periférica y la resistencia a la leptina y tienen efectos metabólicos prácticamente neutros, aunque puede haber pequeñas diferencias entre las distintas clases[53,54]; los no dihidropiridínicos pueden disminuir la proteinuria.

Los **IECA** y los **ARA** aumentan la natriuresis y mejoran la sensibilidad a la insulina a través de varios mecanismos relacionados con la inhibición de la angiotensina II[55-57]; disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la resistencia periférica, la actividad simpática, la resistencia a la leptina y la proteinuria y tienen efectos metabólicos neutros. Pueden ser particularmente útiles en pacientes con microalbuminuria para retardar la progresión de la enfermedad renal[55-58].

Los **antagonistas alfa-1** periféricos aunque pueden mejorar el metabolismo de los hidratos de carbono y el lipídico, tanto en diabéticos como en no diabéticos, produjeron un aumento de la insuficiencia cardíaca en el estudio ALLHAT (doxazosina) y no son recomendables como drogas de primera línea[59,60].

Aunque es probable que los beneficios del tratamiento de la HTA en los pacientes con SM sean mayores que las consecuencias metabólicas de los diferentes antihipertensivos, parece prudente no prescribir, de manera inicial y salvo indicaciones precisas, fármacos que pueden contribuir al desarrollo de otra enfermedad como la DM cuya incidencia ya es 5 veces mayor en este grupo de hipertensos. Debe recordarse que los efectos deletéreos sobre la sensibilidad a la insulina de los betabloqueantes y los diuréticos son aditivos por lo que, en ausencia de una indicación precisa por alguna circunstancia clínica, esta asociación debería evitarse en hipertensos con SM o con indicadores de RI.

¿Existe una meta de presión en pacientes con síndrome metabólico?

Usualmente se acepta que la meta del tratamiento para los hipertensos es una PA menor de 140/90 mmHg[45]. Para mayores de 80 años se sugirieron presiones sistólicas de alrededor de 150 mmHg[61]. Recientemente dos estudios mostraron beneficios con objetivos menores de PA. El estudio SPRINT[62] en más de 9.000 sujetos no diabéticos con alto riesgo cardiovascular, mayores de 50 años y con presiones sistólicas entre 130 y 180 mmHg, halló que una meta <120 mmHg, comparada con <140 mmHg, redujo 25% el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares fatales y no fatales (p<0,001) y 27% la mortalidad por todas las causas (p=0,003), aunque se observaron tasas más altas de hipotensión (67%), síncope (33%), alteraciones electrolíticas (35%), daño renal agudo o insuficiencia renal aguda (66%)[62]. Los beneficios observados fueron constantes, aún en los mayores de 75 años. En forma parecida, una revisión sistemática y metanálisis mostró que los individuos asignados a grupos de tratamiento más intensivo para descender la PA (media de presión obtenida = 133/76 mmHg) comparados con los de tratamiento menos intensivo (media de presión obtenida 140/81 mmHg), luego de un seguimiento de 3,8 años, habían reducido el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores (14%), infarto de miocardio (13%), ACV (22%), albuminuria (10%) y progresión de retinopatía (14%)[63]. La PA en el SPRINT se midió en forma automatizada y sin observación del personal de salud por lo que podría ser más baja (~16 mmHg) que la obtenida con las mediciones usuales en el consultorio y por lo tanto no comparable con otros estudios[64]. Por otra parte el reciente estudio HOPE-3, no halló beneficios en bajar más la PA, agregando una combinación de ARA y tiazida a pacientes con valores >143 mmHg[65].

Como se destaca, además de que la meta para el tratamiento de los hipertensos en general es aúun tema de debate, en pacientes con SM no ha sido estudiada en forma específica. Por ello, hasta obtener más información, parece razonable una meta < 140/90 mmHg, objetivo que ya es de difícil cumplimiento en nuestro país que detenta bajos niveles de control de la HTA[2].

¿Cómo individualizar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con síndrome metabólico?

No existen en la actualidad estudios controlados diseñados para evaluar diferentes antihipertensivos en sujetos con SM. La posición de las guías de tratamiento de la HTA varía, en este punto, desde no mencionar ninguna recomendación específica[66-68] hasta recomendaciones no coincidentes en los fármacos sugeridos[45,66-69].

El empleo de antihipertensivos que bloquean el SRAA se ha asociado con una menor incidencia de DM[50,70] y también con efectos favorables sobre las lesiones de órganos blanco en los diabéticos. Por ello, dado que la diabetes tipo 2 y el SM comparten causas fisiopatológicas, IECA y ARA podrían considerarse como drogas con ventajas para tratar la HTA en el SM[71]. Si la PA no se controla puede adicionarse una tiazida en dosis bajas o un calcioantagonista.

Los individuos con SM frecuentemente son obesos y sensibles a la sal, puede en ellos ser necesaria una tiazida para lograr el control de su PA. Una publicación del ALLHAT incluso avala el uso inicial de tiazidas específicamente en el SM dado que, a pesar de una mayor incidencia de DM en el grupo que recibió clortalidona, la tasa combinada de eventos

TABLA 2.

Efectos de diferentes antihipertensivos y del placebo sobre la incidencia de diabetes.

Fármaco	OR	IC95%	p
Diurético	Referencia		
Betabloqueante	0.90	0.75-1.09	0.30
Placebo	0.77	0.63-0.94	0.009
Calcioantagonista	0.75	0.62-0.90	0.002
Inhibidor de la ECA	0.67	0.56-0.80	0.0001
ARA	O.57	0.46-0.72	0.0001

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza 95%; **ECA**: enzima convertidora de angiotensina; **ARA**: antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II.

cardiovasculares en 4 años fue menor o similar que la de los individuos tratados con lisinopril o con amlodipina, respectivamente[72]. Los autores especularon que es posible que el control de la PA haya tenido un peso favorable más importante sobre el riesgo cardiovascular que los efectos metabólicos desfavorables. Más recientemente, en un estudio post hoc del ALLHAT[73], se evaluó el desarrollo de complicaciones a más largo plazo (4 años más luego de concluido el estudio), aunque no existen datos de certeza de los medicamentos utilizados finalizado el estudio[73]. Aquí el desarrollo de diabetes en los tres grupos de tratamiento (clortalidona, lisinopril, amlodipina) se asoció con mayor riesgo de enfermedad coronaria pero los nuevos diabéticos que recibieron clortalidona tuvieron menos riesgo de enfermedad coronaria que los que recibieron lisinopril (p=0,04). Los autores sugieren, como posible explicación, que la diabetes asociada a clortalidona se debió en parte a una disminución de la secreción de insulina por hipopotasemia, mientras que la diabetes de aquellos que recibieron amlodipina o lisinopril obedeció a un empeoramiento de la RI. En esa misma dirección un análisis post hoc del Programa de Hipertensión Sistólica en Ancianos (SHEP) [74] evaluó, a 14 años, los efectos de la diabetes asociada a tiazidas y halló nuevamente que la mortalidad cardiovascular fue menor en el grupo tratado con clortalidona que en el placebo, y que aquellos que desarrollaron diabetes en el grupo placebo tuvieron más eventos cardiovasculares que los que desarrollaron diabetes con clortalidona[74]. Además, los que ya eran previamente diabéticos redujeron la mortalidad cardiovascular con clortalidona comparados con los que recibieron placebo. La combinación con drogas que bloquean el SRAA podría disminuir, en pacientes con SM, los efectos indeseables de los tiazídicos. Así se vio en un subestudio con hidroclorotiazida asociada a irbesartan[75], y en otro pequeño estudio con hidroclorotiazida combinada con valsartán76; en el primer caso se postuló como explicación el agonismo parcial de irbesartán sobre el PPAR ɣ-[75,78]. No obstante lo mencionado y como ya se comentó, los diuréticos, especialmente cuando son administrados en dosis altas, tienen efectos metabólicos desfavorables sobre la glucemia y el perfil lipídico. Por otra parte, existe poca información sobre la posibilidad del desarrollo a largo plazo de complicaciones microvasculares[79]. La disminución de la tolerancia a la glucosa y el desarrollo de diabetes inducido por tiazidas podría atenuarse manteniendo el potasio normal[80].

Los calcioantagonistas son metabólicamente neutros y una buena alternativa como segunda o tercera droga. La fundamentación principal para su uso inicial asociado a un IECA o ARA proviene del estudio ACCOMPLISH, que comparó hidroclorotiazida + benazepril contra amlodipina + benazepril, pero no fue diseñado para pacientes con SM y fue interrumpido prematuramente (36 meses) por una menor tasa del punto final primario con amlodipina[81]. Llamativamente, aunque sin diferencias significativas, las presiones sistólicas y diastólicas fueron siempre menores a lo largo de todo el estudio en el grupo amlodipina + benazepril, situación que pudo influir en los resultados

De necesitarse una cuarta droga para controlar la PA, espironolactona ha demostrado ser eficaz para este fin, especialmente en obesos. Recientemente, en un estudio poblacional en mayores de 45 años, se halló que los niveles de aldosterona plasmática analizados como una variable continua, se asocian con HTA, obesidad, enfermedad renal crónica, SM, triglicéridos elevados, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y fibrilación auricular[82]. La mayoría de estas asociaciones persistieron significativas luego de excluir a los individuos cuyos niveles de aldosterona estaban por encima del rango normal. Entre los hipertensos los niveles más altos correspondieron a quienes recibían tratamiento antihipertensivo lo que podría ser una manifestación del fenómeno del "escape" (aldosterona más alta que la basal en pacientes tratados con IECA)[83]. Estos hallazgos sugieren que la aldosterona puede ser un marcador de enfermedad cardiorrenal y metabólica. Por otra parte, existen evidencias crecientes acerca de que subyace una relación entre el SM y la aldosterona[84-88]. El hallazgo de que los hipertensos tratados con un antihipertensivo tuvieron niveles de aldosterona más elevados junto con que el tratamiento con un IECA o con un ARA conduce a su "escape"[83] en un alto porcentaje de pacientes, argumentaría a favor del uso en un escalón anterior del tratamiento de un antagonista del receptor mineralocorticoide especialmente en los hipertensos con SM[82,89]. Además el exceso de aldosterona podría producir lesiones en órganos blanco como proliferación vascular o hipertrofia del ventrículo izquierdo a través de acciones no genómicas, especialmente ante una dieta rica en sodio[90]. Finalmente la aldosterona, por sus acciones a nivel celular, induce RI[87]. Debe recordarse que la espironolactona puede ocasionar hiperkalemia, especialmente cuando se asocia a elevada ingesta de potasio (alimentaria o en sustitutos de la sal común), uso de ahorradores de potasio (amilorida, triamtirene, IECA, ARA) y deterioro de la función renal; también puede ocasionar ginecomastia y trastornos menstruales.

Los betabloqueantes no están contraindicados en el SM. Sin embargo, debido a sus efectos adversos sobre los componentes del síndrome (aumento del peso, aumento en la incidencia de diabetes, empeoramiento del perfil lipídico, disminución de la sensibilidad a la insulina)[91,92], no deberían utilizarse si no exis-

te una indicación insoslayable como cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada[91,92]. Existe alguna evidencia a favor de que estos efectos adversos son menores con los nuevos betabloqueantes con acción vasodilatadora (carvedilol, nebivolol)[93,94]. Como mencionamos precedentemente la combinación con tiazidas empeora los efectos metabólicos de los betabloqueantes.

¿Otros tratamientos en el hipertenso con síndrome metabólico?

Aspirina en dosis bajas (75-100 mg/día) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en grupos de alto riesgo a costa de un incremento en la incidencia de hemorragias[95]. La relación riesgo-beneficio es netamente favorable para su empleo en pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica), pero sin estas condiciones el beneficio no es claro y depende del riesgo absoluto. La presencia del SM confería a los hipertensos, según la guía europea de HTA del año 2007[10], un alto riesgo cardiovascular (similar a la presencia de diabetes o de tres o más factores de riesgo cardiovascular) pero no se menciona en la edición del 2013[10,45]. Por otra parte, la Asociación Americana de Diabetes[96], aunque reconoce que la evidencia para apoyar esta recomendación es débil, sugiere que la aspirina debe considerarse para la prevención primaria en diabéticos con un riesgo cardiovascular >10% en 10 años, lo que incluiría a la mayoría de los varones y mujeres de ≥50 años que tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (tabaquismo, HTA, obesidad, albuminuria, dislipidemia o familiares con enfermedad ateroesclerótica prematura) y no detentan aumento del riesgo de sangrado[96]. Como opinión de expertos, en diabéticos menores de 50 años con otros múltiples factores de riesgo (por ejemplo: riesgo 5-10% a 10 años) supedita el uso de aspirina al juicio clínico. En conclusión, actualmente no existe consenso definitivo acerca de si se debe o no utilizar aspirina en los hipertensos con SM.

El tratamiento farmacológico para mejorar la RI y/o evitar el desarrollo de diabetes es muy discutible. Metformina en prediabéticos disminuyó el desarrollo de diabetes y del SM, pero fue menos eficaz para estos fines que las modificaciones saludables intensivas en el estilo de vida[31,32]. También los inhibidores de la α-glucosidasa disminuyeron la incidencia de diabetes en individuos con tolerancia a la glucosa alterada pero sin diferencias en la PA, la hemoglobina glicosilada ni en la morbimortalidad[97]. Las tiazolidindionas (glitazonas), aprobadas por la FDA para el tratamiento de la DM, mejoran la sensibilidad a la insulina porque estimulan el receptor ɣ del activador del proliferador de peroxisomas (PPAR-ɣ); así, rosiglitazona disminuye el desarrollo de diabetes en prediabéticos[98]. Empero la retención de líquidos y el edema, el aumento de peso, las fracturas óseas y el cáncer de vejiga que podrían provocar estas drogas limita su uso y pone en duda la relación entre beneficios y desventajas en no diabéticos[99-103]. Nuevos moduladores, ya en estudio, de la actividad del PPAR-ɣ quizá podrían conferir efectos metabólicos y cardiovasculares beneficiosos con menos efectos indeseables[104]. Drogas con efecto incretina, agonistas del péptido-1 simil glucagón (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), se incorporaron recientemente al tratamiento de la diabetes. Los agonistas del receptor GLP-1 provocan pérdida de peso y mejoría del hígado graso (una manifestación de RI); entre ellos, liraglutida produce pérdida de peso por disminución del apetito, sumado a efectos beneficiosos sobre la RI y la PA[105]. En animales induce cáncer medular tiroideo y no hay estudios en humanos sobre la seguridad a largo plazo ni evidencia específica de los efectos en el SM. Pequeños estudios que evaluaron el efecto de los inhibidores de la DPP-4 sobre los factores de riesgo arrojaron resultados conflictivos[106,107].

Los pacientes con un IMC ≥30, o ≥27 con factores de riesgo importantes relacionados con la obesidad (por ejemplo HTA), que no lograron reducir el peso con el tratamiento de elección (dieta + actividad física) podrían agregar tratamiento farmacológico para la obesidad. La mayor experiencia se tiene con orlistat, un inhibidor de la lipasa intestinal, que disminuye cerca del 30% la absorción de ácidos grasos y que, combinado con modificaciones en la dieta y aumento de la actividad física, produce una reducción suave del peso corporal[108]. Desencadena malabsorción grasa que obliga a controlar deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Lorcaserin (no disponible en Argentina), un agonista selectivo del receptor de serotonina 2C, aumenta la saciedad[109]. Aunque el riesgo de desarrollar enfermedad valvular cardíaca se observa fundamentalmente con los agonistas del receptor de serotonina 2B, existe poca información a largo plazo con lorcaserin y en un estudio pequeño la incidencia de valvulopatía fue 2.9% vs 0.5% en el grupo placebo[110]. La combinación de fentermina y topiramato reduce el peso111 pero la acción simpaticomimética de la primera incrementa la frecuencia cardíaca y la PA[111]. Recientemente la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron la combinación de naltrexona y bupropion para el tratamiento de la obesidad; en un estudio multicéntrico randomizado contra placebo el tratamiento por un año con esta asociación redujo ~6% el peso corporal[112].

Por la alta tasa de fracasos del tratamiento médico de la obesidad, la cirugía bariátrica se planteó como alternativa y su demanda creció abruptamente[113,114]. Produce rápido descenso de peso que debe sopesarse con el riesgo quirúrgico, complicaciones, consecuencias permanentes sociales y para la salud, necesidad de cirugías plásticas complementarias y de revisión. La guía NICE recomienda la cirugía bariátrica para pacientes con IMC >45 kg/m^2 o >40 kg/m^2 más dos factores de riesgo, que no perdieron peso luego de 6 meses de tratamiento médico[115]. Nosotros coincidimos con una revisión que plantea que no ha demostrado claramente ser eficaz en quienes fracasaron al tratamiento con dieta y drogas para adelgazar[35]. Así, en nuestra opinión debe reservarse para pacientes seleccionados y no es una herramienta central para controlar las epidemias de obesidad y SM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en http://www.indec.gov.ar
2. Carbajal HA. Situación de la hipertensión arterial en Argentina. Hipertens Riesgo Vasc **2013**; 30: 101-6.
3. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the southern cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. Intern J Cardiology **2015**; 183: 82-8.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA **2001**; 285: 2486-97.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

Hipertensión Arterial

FENSARTAN®



PRESENTACIONES

50 mg. de Losartan Potásico x 30 y x 60 Comprimidos.
100 mg. de Losartan Potásico x 30 Comprimidos.

pami 80% | IOMA | PAP Preserfar



PRESENTACIÓN

30 comprimidos de liberación controlada (50 mg. de losartán potásico de liberación inmediata y 50 mg. de losartán potásico de liberación controlada).

pami 80% | IOMA | PAP Preserfar



PRESENTACIÓN

50 mg. de Losartan + 12.5 mg. de Hidroclorotiazida x 30 Comprimidos.

pami 60% | PAP Preserfar



PRESENTACIONES

50 mg. de Losartan + 5 mg. de Amlodipina x 30 Comprimidos.
100 mg. de Losartan + 5 mg. de Amlodipina x 30 Comprimidos.

pami 50% | PAP Preserfar

Para mayor información dirigirse a Laboratorio Elea (Dirección Médica)
Tel.: 4379-4300 // 0800-999-2495 // www.elea.com

ELEA Cardiometabolismo
La salud, en nuestro corazón

Hipertensión Arterial

FENSARTAN® cronos

LOSARTÁN POTÁSICO
LIBERTACIÓN CONTROLADA

- Primer losartán de liberación controlada.[1]
- Permite una reducción eficaz de la tensión arterial durante las 24 hs. con una sola toma diaria.[1]
- Disminuye significativamente la velocidad de ascenso matinal de la tensión arterial (momento del día donde ocurren con mayor frecuencia los eventos cardiovasculares).[1]



PRESENTACIÓN:
30 comprimidos de liberación controlada (50 mg de losartán potásico de liberación inmediata y 50 mg de losartán potásico de liberación controlada)

pami 80% IOMA

1_Bendersky M y col. ABPM and duration of the antihypertensive effect: A study with a new formulation of sustained release losartan (Cronos). Revista de la Facultad de Ciencias Medicas 2012; 69(4): 213-218

Para mayor información dirigirse a Laboratorio Elea (Dirección Médica)
Tel.: 4379-4300 // 0800-999-2495 // www.elea.com

ELEA Cardiometabolismo
La salud, en nuestro corazón