

## CAPÍTULO VIII

# Tratamiento farmacológico

### Introducción

Existen 5 clases principales de fármacos para el tratamiento de la HTA: diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARAII. Además, se dispone de alfabloqueantes, de fármacos de acción central y de vasodilatadores arteriales directos<sup>1,322</sup>. En la tabla 1 se exponen los fármacos antihipertensivos comercializados en España para uso por vía oral, los rangos de dosis y los intervalos de administración.

Desde hace más de una década existe una clasificación histórica de los agentes antihipertensivos que los divide en fármacos *clásicos* (fundamentalmente diuréticos y betabloqueantes) y fármacos *recientes o modernos* (calcioantagonistas, IECA y ARAII). La información disponible hasta hace 10 años sobre la eficacia del tratamiento antihipertensivo para reducir la morbilidad asociada al síndrome hipertensivo procedió de estudios en los que se utilizaron fundamentalmente fármacos clásicos<sup>70</sup>. Diuréticos y betabloqueantes son fármacos básicos en el manejo de la HTA y se consideran habitualmente como referencia en la evaluación de los fármacos modernos. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que han comparado la morbilidad cardiovascular del paciente hipertenso según recibiera un fármaco moderno o placebo o un fármaco clásico o, incluso, otro fármaco moderno de distinto grupo. Varios metaanálisis han evaluado estos estudios y han indicado que los fármacos modernos son útiles para reducir el riesgo cardiovascular relacionado con la HTA y que, al menos en el corto plazo de tiempo en el que suelen desarrollarse los ensayos clínicos, no existen diferencias fundamentales en el pronóstico del paciente hipertenso por el hecho de recibir un tipo u otro de fármaco antihipertensivo<sup>71,72,238,239</sup>. A pesar de este hecho, existe un debate acerca de qué grupo de fármacos ha de considerarse como primera elección en el tratamiento de la HTA. Desde 1993 a 2003, en tres informes consecutivos del JNC se ha recomendado que el tratamiento inicial debería ser un fármaco clásico, fundamentalmente un diurético tiazídico<sup>2,40,323,324</sup>. En ese mismo período de tiempo, en las guías conjuntas de la OMS y la Sociedad Internacional de

Hipertensión y en la guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH-SEC) se ha establecido que cualquier fármaco de los grupos principales puede ser válido para el inicio del tratamiento antihipertensivo<sup>3,6,41,325</sup>. La reciente "Guía Europea para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares en la Práctica Clínica" y su correspondiente adaptación española también indican que cualquier fármaco antihipertensivo de uno de los grupos principales puede ser útil para iniciar el tratamiento<sup>4,5</sup>. La Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) en su "Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002" ya adoptó esta recomendación<sup>1</sup>.

### Principios del tratamiento

El debate sobre qué grupo de fármacos ha de considerarse como primera elección no debe restar atención a dos hechos trascendentales en el tratamiento antihipertensivo. Por un lado, el beneficio del tratamiento se asocia fundamentalmente con el descenso de la PA y, por otro, que para conseguir una reducción adecuada de la PA es necesaria la asociación de más de un fármaco antihipertensivo en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento antihipertensivo se entiende en la actualidad como parte del manejo integral del riesgo cardiovascular, siendo necesaria con frecuencia la asociación de otras terapias encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular añadido de cada paciente.

El tratamiento de la HTA, sea únicamente no farmacológico o farmacológico, tiene carácter indefinido, por lo que resulta esencial una buena comunicación entre el personal sanitario y el paciente. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar al enfermo sobre la naturaleza de su proceso y sobre los objetivos de la terapéutica antihipertensiva.

En pacientes de riesgo cardiovascular añadido bajo o moderado, el tratamiento se iniciará con una dosis baja del fármaco elegido y se planteará una reducción lenta y gradual de la PA. Estas

TABLA 1  
Fármacos antihipertensivos comercializados  
en España para uso vía oral\*

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS (mg/día)	INTERVALO DE DOSIS (horas)
<b>DIURÉTICOS</b>		
Diuréticos tiazídicos		
Clortalidona	12,5-25	24-48
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
Xipamida	10-20	24
Diuréticos de asa		
Furosemida	40-240	8-12
Piretanida	6-12	24
Torasemida	2,5-20	12-24
Diuréticos distales		
Amiloride	2,5-5	24
Espironolactona	25-100	12-24
Triamterene	25-100	12-24
<b>BETABLOQUEANTES</b>		
Betabloqueantes		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-10	24
Carteolol	2,5-10	24
Celiprolol	200-600	24
Metoprolol	50-200	24
Nebivolol	2,5-5	24
Oxprenolol	160-480	12-24
Propranolol	40-320	8-12
Alfa-Betabloqueantes		
Carvedilol	12,5-50	12
Labetalol	200-1.200	8-12
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
Dihidropiridínicos		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Isradipino	2,5-5	12-24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-90	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
No dihidropiridínicos		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamil	120-480	12-24
<b>IECA Y ARAII</b>		
IECA		
Benazepril	10-40	12-24
Captopril	25-150	8-12
Cilazapril	1-5	12-24
Enalapril	5-40	12-24
Espirapril	3-6	24
Fosinopril	10-40	24
Imidapril	2,5-10	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	12-24
Quinapril	10-80	24
Ramipril	1,25-20	24
Trandolapril	0,5-4	24
Zofenopril	15-30	24
ARAII		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600-1.200	12-24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	12-24
Olmesartán	20-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
<b>OTROS</b>		
Alfabloqueantes		
Doxazosina	1-16	24
Prazosina	1-15	12
Terazosina	1-20	12-24
Urapidil†	60-180	12
Fármacos de acción central		
Alfametildopa	500-2.000	8-12
Clonidina	0,3-1,2	12
Moxonidina	0,2-0,6	24
Vasodilatadores arteriales		
Hidralacina	50-300	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24

\*Los fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo.

†Urapidil es un antagonista  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y de receptores de 5-hidroxitriptamina.

medidas, aplicables a todos los casos, se extremarán en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular podrían beneficiarse de un control más precoz en el tiempo<sup>326</sup>. En la tabla 2 se exponen detalladamente los principios del tratamiento farmacológico antihipertensivo.

El momento indicado para el inicio del tratamiento farmacológico se basará en las cifras de PA y en la estratificación del riesgo cardiovascular como se ha expuesto en el capítulo de los objetivos generales del tratamiento.

La indicación de un determinado tipo de fármaco será individualizada según las circunstancias clínicas de cada paciente. Las decisiones se basarán en las indicaciones y contraindicaciones de cada fármaco antihipertensivo según la patología concomitante, ya sean trastornos clínicos o factores de riesgo asociados o enfermedades coincidentes.

Cuando se evalúan series amplias, la capacidad de la monoterapia para reducir la PA es similar para cualquier tipo de fármaco antihipertensivo y se cifra en reducciones absolutas de PAS de 7-13 mmHg y de PAD de 4-8 mmHg en casos de HTA estadio 1. Con cifras inicialmente más altas de PA suele observarse una mayor reducción que oscila alrededor de un 10%. La monoterapia controla de un 30% a un 50% de los casos, por lo que en la mayoría de los pacientes será necesario el empleo de asociaciones de fármacos antihipertensivos. Con frecuencia es preferible añadir una dosis baja de un segundo fármaco antes de aumentar las dosis del antihipertensivo inicial. El uso de combinaciones sinérgicas optimiza la eficacia antihipertensiva y, al evitar la utilización de dosis altas, reduce la incidencia de efectos secundarios<sup>327</sup>.

La asociación de dos fármacos a dosis "medias-bajas" también puede ser útil como tratamiento inicial. Tanto el informe JNC-7 como la guía 2003 SEH-SEC plantean esta opción como alternativa al inicio con monoterapia. En la guía americana se concreta la recomendación para casos con PAS  $\geq 20$  mmHg o PAD  $\geq 10$  mmHg por encima del objetivo. Esta actitud sería aplicable a pacientes con un objetivo convencional de control (PA  $< 140/90$  mmHg) que tuvieran una PA inicial  $\geq 160/100$  mmHg o a pacientes diabéticos, con enfermedad renal o con ECV establecida, en los que el objetivo es una PA  $< 130/80$  mmHg, y que tuvieran una PA inicial  $\geq 150/90$  mmHg<sup>2,3,324</sup>.

El uso de fármacos de acción prolongada resulta esencial para la consecución de un control que abarque las 24 horas del día. El tratamiento se tomará habitualmente a primera hora de la mañana. La toma única diaria favorece el cumplimiento terapéutico, pero en ocasiones no será suficiente para asegurar un control mantenido.

TABLA 2  
Principios del tratamiento farmacológico

1. **El tratamiento antihipertensivo forma parte del manejo integral del riesgo cardiovascular.** Con frecuencia será necesaria la asociación de otras terapias encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular de cada paciente
2. **Cualquier fármaco de los 5 grupos principales (diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARAI) es válido para el inicio del tratamiento. Comenzar el tratamiento con una dosis baja del fármaco elegido.** Esta medida minimiza los efectos secundarios. El paciente habrá sido informado previamente del objetivo del tratamiento y de los posibles efectos secundarios
3. **Planificar una reducción gradual de la PA.** Los descensos bruscos de la PA pueden ocasionar un compromiso del flujo sanguíneo cerebral y coronario
4. **Comprobar la respuesta en el plazo de 4-6 semanas.** Este plazo será más corto en casos de HTA estadio 3 y en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Si la respuesta es favorable y la tolerancia es buena pero no se ha alcanzado el objetivo de PA se podrá aumentar la dosis del fármaco
5. **En caso de respuesta desfavorable o de efectos adversos se optará por cambiar de grupo de fármacos**
6. **La tasa de respuesta a la monoterapia no suele superar el 50%: la mayoría de los pacientes necesitarán una asociación de fármacos.** En muchas ocasiones una adecuada combinación de fármacos a dosis bajas o medias es más eficaz que la monoterapia a dosis altas
7. **Utilizar fármacos de acción prolongada que sean eficaces durante 24 horas y que permitan la dosis única diaria.** El tratamiento se tomará habitualmente en la primera hora de la mañana antes del inicio de las tareas cotidianas. La toma única diaria favorece el cumplimiento terapéutico. En pacientes que frecuentemente se comportan como no *dipper* (HTA grave, HTA secundaria, HTA en ancianos) puede ser oportuno administrar fármacos cada 12 horas
8. **La elección de un determinado tipo de fármaco será individualizada para cada paciente.** La individualización se basará en la existencia de trastornos clínicos asociados, de otros factores de riesgo o de enfermedades concomitantes
9. **El objetivo terapéutico serán unos niveles de PA < 140/90 mmHg.** En pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida el objetivo será un control más estricto con PA < 130/80 mmHg
10. **El tratamiento se mantendrá de forma indefinida.** La buena relación entre médico y paciente, la educación sanitaria y la simplificación del tratamiento optimizan el cumplimiento terapéutico

En casos de alto y muy alto riesgo cardiovascular o en casos de difícil control que precisen más de dos fármacos antihipertensivos se valorará dividir la toma de medicación entre la mañana y la noche.

## Fármacos antihipertensivos

En la tabla 1 se exponen los fármacos antihipertensivos comercializados en España para uso por vía oral, los rangos de dosis y los intervalos de administración. En la tabla 3 se reflejan las indicaciones, establecidas y posibles, y las contraindicaciones de cada uno de los principales grupos terapéuticos antihipertensivos. En la tabla 4 figuran los efectos secundarios más frecuentes de los distintos grupos de fármacos y las precauciones para su uso.

### Diuréticos

Los diuréticos son los fármacos antihipertensivos más antiguos y siguen siendo uno de los grupos de mayor utilidad. Son eficaces, económicos y generalmente bien tolerados a dosis bajas. Además, los diuréticos son los agentes de elección en las asociaciones de fármacos antihipertensivos. Muchos de sus efectos secundarios, como la depleción de potasio, la intolerancia

a la glucosa y la impotencia, se asocian con el empleo de dosis altas, del orden de 50-100 mg/día de hidroclorotiazida o clortalidona, que se utilizaron antiguamente. Con las dosis recomendadas en la actualidad (12,5-25 mg/día) la incidencia de efectos secundarios es pequeña<sup>328</sup>. En los ensayos clínicos clásicos se demostró la eficacia de los diuréticos en la prevención de las complicaciones cardiovasculares del paciente hipertenso. Los diuréticos tiazídicos están especialmente indicados en el tratamiento de la HTA sistólica aislada del anciano. Los pacientes mayores con HTA sistólica aislada y diabetes obtienen un beneficio especial con este tipo de tratamiento<sup>42,329</sup>.

Los diuréticos son fármacos básicos en el manejo de la insuficiencia cardíaca. La espironolactona a dosis bajas (25 mg/día) reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-grave tratada con IECA<sup>330</sup>. Esta asociación debe conllevar una monitorización especial pues aumenta el riesgo de morbimortalidad por hiperpotasemia<sup>331</sup>.

El papel de los diuréticos como tratamiento antihipertensivo de primera línea se ha visto actualizado en los últimos años tras la publicación del estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) en el que se observó una morbimortalidad

**TABLA 3**  
**Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Elección de fármacos según la patología asociada**

	INDICACIÓN PREFERENTE	INDICACIÓN POSIBLE	CONTRAINDICACIÓN EVIDENTE	CONTRAINDICACIÓN POSIBLE
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca HTA sistólica aislada Edad avanzada	Diabetes Osteoporosis	Gota	Dislipidemia Embarazo Varón con actividad sexual
Betabloqueantes	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca* Taquiarritmias	Migraña Hipertiroidismo Fibrilación auricular Temblor esencial	Asma bronquial moderada-grave EPOC moderada-grave Bloqueo AV grados 2-3	Arteriopatía periférica Deportistas Actividad física importante Depresión Dislipidemia
Calcioantagonistas	HTA sistólica aislada† Edad avanzada† Cardiopatía isquémica	Arteriopatía periférica Arteriopatía carotídea Fibrilación auricular† HTA por ciclosporina† HTA por tacrolimus†	Bloqueo AV grados 2-3†	Insuficiencia cardíaca†
IECA	Insuficiencia cardíaca Postinfarto de miocardio Diabetes Nefropatía esblecida en diabetes tipo 1 y nefropatía incipiente en diabetes tipos 1 y 2 Prevención secundaria de ictus (con tiazidas)	Prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares Proteinuria Insuficiencia renal de etiología no diabética§	Embarazo Estenosis bilateral de arteria renal Hiperpotasemia	
ARAI	Nefropatía incipiente y establecida secundaria a diabetes tipo 2 Hipertrofia VI Intolerancia a IECA por tos	Insuficiencia cardíaca Postinfarto de miocardio Insuficiencia renal§ Proteinuria	Embarazo Estenosis bilateral de arteria renal Hiperpotasemia	Edema angioneurótico con IECA
Alfabloqueantes	Hiperplasia benigna de próstata	Dislipidemia	Hipotensión ortostática	Insuficiencia cardíaca

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AV: auriculoventricular; VI: ventrículo izquierdo.

\*Carvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol: iniciar el tratamiento con dosis mínimas e ir aumentándolas lentamente con estrecha monitorización clínica. †Calcioantagonistas dihidropiridínicos. ‡Verapamil y diltiazem. §Control de creatinina sérica y potasio a los 7-14 días de iniciado el tratamiento para descartar deterioro de función renal e hiperpotasemia. Precaución especial con creatinina sérica > 2,5 mg/dl y con la enfermedad renovascular.

por cardiopatía isquémica y una mortalidad total similar en los casos tratados con clortalidona que en los casos tratados con lisinopril o con amlodipino<sup>246</sup>.

En la mayoría de los ensayos clínicos publicados en los últimos años se ha evaluado la relación entre el tratamiento antihipertensivo y la aparición de nuevos casos de diabetes y se ha descrito que los pacientes que reciben tratamientos clásicos presentan un riesgo añadido de desarrollar esta complicación. Las consecuencias a largo plazo de este fenómeno no son bien conocidas, pero algunos trabajos han demostrado que podrían ocasionar un efecto deletéreo<sup>285,332-334</sup>.

### Betabloqueantes

Los betabloqueantes son fármacos seguros, eficaces y económicos. Las indicaciones especiales de estos fármacos son las distintas formas clínicas de la cardiopatía isquémica y determinadas arritmias. La insuficiencia cardíaca se ha consi-

derado una contraindicación clásica del tratamiento betabloqueante. Sin embargo, en varios ensayos clínicos realizados en los últimos años se ha demostrado la utilidad de la asociación de betabloqueantes al tratamiento básico con diuréticos, IECA y digoxina. El carvedilol, el bisoprolol, el metoprolol y recientemente el nebivolol han sido eficaces en reducir la mortalidad y morbilidad asociada a la insuficiencia cardíaca<sup>335-339</sup>. El carvedilol también aumenta la supervivencia de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio complicado con una disminución de la fracción de eyección<sup>340</sup>. El tratamiento betabloqueante debe comenzarse con dosis mínimas que se aumentarán lentamente durante varias semanas con un control clínico estricto para detectar casos de empeoramiento<sup>341-343</sup>. Un documento de consenso reciente avalado por la Sociedad Europea de Cardiología refrenda el uso de los betabloqueantes como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA especialmente en las indicaciones expuestas en la tabla 3<sup>344</sup>.

TABLA 4  
Efectos secundarios específicos de clase de los fármacos antihipertensivos. Precauciones

	EFFECTOS SECUNDARIOS	PRECAUCIONES
Diuréticos*	Hipopotasemia, hiperuricemia, alcalosis metabólica, hiponatremia, hipernatremia, deshidratación, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, impotencia Hiperpotasemia (ahorradores de potasio)	Evitar su uso a dosis altas* Las tiazidas pierden su eficacia con insuficiencia renal moderada-avanzada (creatinina plasmática > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) Evitar ahorradores de potasio en insuficiencia renal
Betabloqueantes	Bradycardia, astenia, frialdad de extremidades, broncoconstricción, dislipidemia, intolerancia a la glucosa	En insuficiencia cardíaca deben iniciarse con dosis mínimas y monitorización clínica estrecha pues pueden agravar la enfermedad No deben suspenderse de forma brusca
Calcioantagonistas	Edemas en extremidades inferiores, cefalea, palpitaciones, sofocos, enrojecimiento facial, nicturia Estreñimiento con verapamil	Evitar el uso de preparados de acción corta Verapamil y diltiazem no deben usarse conjuntamente con betabloqueantes
IECA	Tos (5%-20%), hiperpotasemia, deterioro agudo de función renal, hipotensión de primera dosis en pacientes con depleción de volumen, rash, disgeusia, edema angioneurótico	Controlar creatinina y potasio séricos a los 7-14 días de iniciado el tratamiento en casos de insuficiencia renal, diabetes, edad avanzada y enfermedad aterosclerótica Precaución en pacientes con claudicación intermitente por la posible coincidencia con estenosis de arterias renales En pacientes con depleción de volumen corregirla antes
ARAI	Similares a IECA salvo la tos. El edema angioneurótico es muy poco frecuente	Similares a IECA
Alfabloqueantes	Hipotensión de primera dosis Hipotensión ortostática	Administrar la primera dosis al acostarse En pacientes de edad avanzada y diabéticos descartar hipotensión ortostática

\*La mayoría de los efectos secundarios de los diuréticos se han descrito con el uso de dosis altas; con el uso de las dosis recomendadas en la actualidad, equivalentes a un máximo de 25 mg/día de hidroclorotiazida, la incidencia de efectos secundarios es menor.

Como se ha comentado en el apartado de los diuréticos, se ha descrito un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes asociado con el uso de betabloqueantes con respecto al observado cuando el tratamiento antihipertensivo se basa en fármacos modernos<sup>333,334</sup>.

### Calcioantagonistas

Todos los subgrupos de calcioantagonistas son eficaces y bien tolerados como fármacos antihipertensivos. Es recomendable el uso de sustancias de acción prolongada evitando el empleo de fármacos de acción rápida y corta. Las dihidropiridinas de acción prolongada son eficaces en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica. Al igual que se ha comentado para los diu-

réticos, los pacientes mayores con HTA sistólica y diabetes obtienen un beneficio especial al recibir este tipo de tratamiento<sup>43,345</sup>.

El uso de calcioantagonistas dihidropiridínicos como fármacos de primer escalón fue cuestionado basándose en un posible aumento del riesgo coronario en comparación con el de otros fármacos antihipertensivos. Esta hipótesis partió de estudios caso-control con calcioantagonistas dihidropiridínicos de acción corta, de ensayos clínicos con un número de pacientes relativamente bajo y de metaanálisis<sup>250,346-348</sup>. Sin embargo, numerosos ensayos clínicos han demostrado que estos fármacos son eficaces para reducir la morbimortalidad asociada al síndrome hipertensivo<sup>43,240,264,267,345,349,350</sup>. Existen estudios que demuestran la seguridad de utilizar amlodipino en

pacientes con insuficiencia cardíaca o con enfermedad coronaria y nifedipino OROS en casos con cardiopatía isquémica<sup>351-353</sup>. En pacientes hipertensos de alto y muy alto riesgo cardiovascular el tratamiento basado en un calcioantagonista dihidropiridínico de acción larga ocasionó unos resultados de prevención de eventos cardíacos similares a los observados con un diurético, un IECA o un ARAll<sup>19,246</sup>. Varios estudios han demostrado que los calcioantagonistas presentan una especial capacidad antiaterosclerótica con respecto al tratamiento con fármacos clásicos<sup>276-279</sup>. Un estudio reciente ha evidenciado este hecho en pacientes con cardiopatía isquémica y PA normal y en comparación con un IECA<sup>21</sup>. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, verapamil y diltiazem, también han ofrecido una eficacia similar a diuréticos y betabloqueantes en la prevención de las complicaciones cardiovasculares del síndrome hipertensivo<sup>266,354</sup>. En pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica establecida una estrategia de tratamiento basada en la asociación de verapamil con un IECA conllevó resultados similares a los conferidos por la asociación betabloqueante y diurético<sup>17</sup>. En cualquier caso, verapamil y diltiazem están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular.

### Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA son fármacos seguros y ofrecen una prevención cardiovascular primaria similar a los fármacos clásicos en el paciente hipertenso y probablemente superior en casos con HTA y diabetes y en pacientes hipertensos de edad avanzada<sup>263,264,269,355</sup>.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular, mayores de 55 años con antecedentes de episodios cardiovasculares o diabéticos con algún factor de riesgo añadido, los IECA disminuyen la morbimortalidad cardiovascular y total incluso en ausencia de HTA<sup>242,356</sup>. Resultados similares se han comunicado en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o cardiopatía isquémica<sup>15,241</sup>. Estos estudios no fueron ensayos comparativos entre dos estrategias antihipertensivas sino de uso de IECA contra placebo. En los grupos de tratamiento activo la PA fue ligeramente inferior, lo que ha hecho que se mantuviera el debate acerca del efecto vasculoprotector de los IECA independiente de su acción antihipertensiva<sup>357</sup>. En un ensayo reciente con pacientes con enfermedad coronaria sin disfunción ventricular la administración de un IECA no modificó el pronóstico<sup>358</sup>.

Los IECA ofrecen una nefroprotección especial al ser eficaces en la prevención primaria, secundaria y terciaria de la nefropatía diabética,

ya sea secundaria a diabetes tipo 1 como a diabetes tipo 2, y en diferir la progresión de la insuficiencia renal de etiología no diabética<sup>22,249,359-373</sup>. Los IECA son el tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca y presentan una especial eficacia en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, sobre todo en casos de disfunción ventricular<sup>242,374-380</sup>. Por último, y asociados a un diurético, han confirmado la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular<sup>241</sup>. El efecto secundario más frecuente de los IECA es la tos, que en muchas ocasiones obliga a suspender el tratamiento. La hipotensión de primera dosis se observa con frecuencia en casos de hipovolemia.

El inicio de un tratamiento con IECA se realizará con dosis bajas que se aumentarán progresivamente. Es recomendable la monitorización de la creatinina y el potasio séricos a los 7-14 días de iniciado el tratamiento, para descartar deterioro de función renal o hiperpotasemia, en pacientes de edad avanzada, diabéticos, con insuficiencia renal o cardíaca o con enfermedad aterosclerótica difusa.

### Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los ARAll tienen muchas características comunes con los IECA, radicando la principal diferencia en una mejor tolerabilidad<sup>381-383</sup>. Durante los primeros años de uso de estos fármacos en la práctica clínica la principal indicación fue la sustitución de un tratamiento con IECA no tolerado por tos<sup>40,41</sup>. Sin embargo, se han publicado numerosos ensayos clínicos en los que se demuestra que los ARAll tienen un papel propio como fármacos antihipertensivos de primera línea.

El tratamiento con ARAll en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda ha demostrado ofrecer una protección cardiovascular superior al tratamiento con betabloqueantes, especialmente en casos con diabetes<sup>225,384</sup>. Este beneficio se obtuvo fundamentalmente por una reducción del riesgo de ictus. En pacientes con HTA sistólica aislada y en casos de edad avanzada también se han observado ventajas con el uso de ARAll en comparación con tratamientos basados en fármacos clásicos<sup>270,385</sup>. En un ensayo clínico que incluyó pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto la morbimortalidad de origen cardíaco fue similar en el grupo que recibió tratamiento basado en un ARAll y en el grupo con tratamiento basado en un calcioantagonista dihidropiridínico de acción prolongada<sup>19</sup>.

En la insuficiencia cardíaca se ha demostrado que los ARAll ofrecen una eficacia similar a los

IECA tanto como alternativa como en casos con intolerancia previa a éstos. La asociación de un ARAII al tratamiento con IECA puede ocasionar un beneficio añadido en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca<sup>14,386-390</sup>. Aunque en un ensayo clínico se describió un efecto deletéreo del triple bloqueo de los mecanismos compensadores con IECA-ARAII-betabloqueante<sup>387</sup>, este resultado desfavorable no se confirmó en estudios posteriores<sup>388</sup>. En pacientes con disfunción ventricular tras un infarto de miocardio se ha demostrado que los ARAII pueden ser una alternativa al tratamiento con IECA, pero la asociación de ambos tipos de fármacos no ha ofrecido un beneficio añadido<sup>16,391</sup>.

La eficacia nefroprotectora de los ARAII se ha comprobado en estudios recientes sobre la prevención secundaria y terciaria de la nefropatía asociada a la diabetes tipo 2<sup>271-274</sup>. Basándose en dichos estudios, la ADA (*American Diabetes Association*) estableció que los ARAII deben ser agentes de primera elección en enfermos hipertensos con diabetes tipo 2 que tengan insuficiencia renal y proteinuria<sup>392</sup>. En nefropatías no diabéticas la administración de un ARAII produjo un efecto favorable en la proteinuria en comparación con un calcioantagonista dihidropiridínico pese a una reducción idéntica de la PA<sup>393</sup>. Numerosos ensayos clínicos han valorado también la nefroprotección del denominado doble bloqueo del sistema renina-angiotensina tanto en enfermedad renal de origen diabético como en nefropatías no diabéticas. Los primeros resultados parecen favorables a la asociación IECA-ARAII<sup>394</sup>.

### Alfabloqueantes

Las indicaciones clásicas del tratamiento antihipertensivo con alfabloqueantes son las asociaciones de HTA con hipertrofia benigna de próstata y de HTA con dislipidemia<sup>3,41,395</sup>. La utilidad de los alfabloqueantes como tratamiento antihipertensivo de primer escalón ha sido objeto de debate tras la polémica suspensión precoz del grupo de pacientes que recibían doxazosina en el estudio ALLHAT por presentar una incidencia de insuficiencia cardíaca superior a la observada en el grupo control que recibía clortalidona<sup>245</sup>. La mayoría de las guías actuales establecen que la indicación fundamental de los alfabloqueantes es la terapia de combinación con otros fármacos.

El principal efecto secundario es la hipotensión de primera dosis y la hipotensión postural, por lo que debe considerarse de forma especial su administración a pacientes con hipotensión ortostática y valorar su administración nocturna. Las formulaciones retardadas de doxazosina suelen ser mejor toleradas que las presentaciones previas o que el prazosín.

### Otros fármacos antihipertensivos

En la actualidad se dispone de varios fármacos de acción central. Entre los más antiguos figuran la clonidina y la alfametildopa. Esta última sustancia sigue siendo el tratamiento de elección para la HTA en el embarazo. En los últimos años se ha incorporado al uso clínico un estimulador de los receptores imidazolínicos, la moxonidina, que presenta una mejor tolerabilidad.

Los fármacos vasodilatadores arteriales clásicos, hidralacina y minoxidil, siguen disponibles y son útiles en asociaciones múltiples. El minoxidil es una de las sustancias antihipertensivas más potentes asociado a diuréticos y betabloqueantes, aunque tiene muchos efectos secundarios como retención hidrosalina, taquicardia e hipertriosis.

### Tratamiento farmacológico combinado

En los estudios de efectividad antihipertensiva, habitualmente llevados a cabo en pacientes hipertensos sin o con escasa repercusión orgánica, se comunican unas tasas de control con monoterapia que no se suelen corresponder con las conseguidas en la práctica clínica o con las observadas en los ensayos clínicos de morbimortalidad con pacientes de mayor riesgo. La monoterapia controla tan sólo a un 30%-50% de los pacientes con HTA, por lo que en la mayoría de los casos será preciso utilizar asociaciones. En pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular derivado de presentar diabetes de larga evolución, enfermedad renal u otra enfermedad vascular establecida puede llegar a ser necesario utilizar más de dos fármacos en aproximadamente un 25% de los casos. El tratamiento farmacológico combinado produce reducciones de la PA superiores a las obtenidas con cualquiera de los grupos de fármacos utilizados de forma aislada. Cuando la asociación tiene un efecto plenamente aditivo, la reducción de la PA puede ser el doble de la ocasionada por un solo fármaco. Además, las asociaciones alargan la duración del efecto antihipertensivo, permiten la utilización de dosis más reducidas que en monoterapia, lo que minimiza la incidencia de efectos secundarios, y mejora el cumplimiento terapéutico<sup>2,3,324,325,396,397</sup>. Tanto en el informe JNC-7 como en la Guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología se indica incluso sobre la posibilidad de iniciar un tratamiento con una asociación de dos fármacos a dosis bajas<sup>2,3,324,325</sup>. Esta aproximación puede ser útil cuando se prevea un control improbable con monoterapia como en los casos con una PAS  $\geq$  20 mmHg o con una PAD  $\geq$  10 mmHg por encima del objetivo o en pacientes con diabetes de larga evolución, enfermedad renal u otra enfermedad vascular establecida. En la tabla 5 se

**TABLA 5**  
**Combinaciones farmacológicas antihipertensivas eficaces**

<p><i>Combinaciones de dos fármacos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diurético e IECA</li> <li>Diurético y ARAII</li> <li>Diurético y betabloqueante</li> <li>Betabloqueante y calcioantagonista dihidropiridínico</li> <li>IECA y calcioantagonista</li> <li>Betabloqueante y alfabloqueante</li> </ul> <p><i>Combinaciones de tres fármacos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diurético, IECA o ARAII y calcioantagonista</li> <li>Diurético, IECA o ARAII y betabloqueante o alfabloqueante</li> <li>Diurético, betabloqueante y calcioantagonista dihidropiridínico</li> <li>Diurético, calcioantagonista y alfabloqueante</li> <li>Diurético, betabloqueante e hidralacina</li> <li>Diurético de asa, betabloqueante y minoxidil</li> </ul>
---

exponen las combinaciones con efecto sinérgico de dos y tres fármacos antihipertensivos. En la figura 1 se reproducen otras procedentes de la Guía 2003 de las SEH-SEC sobre las posibles combinaciones<sup>3</sup>.

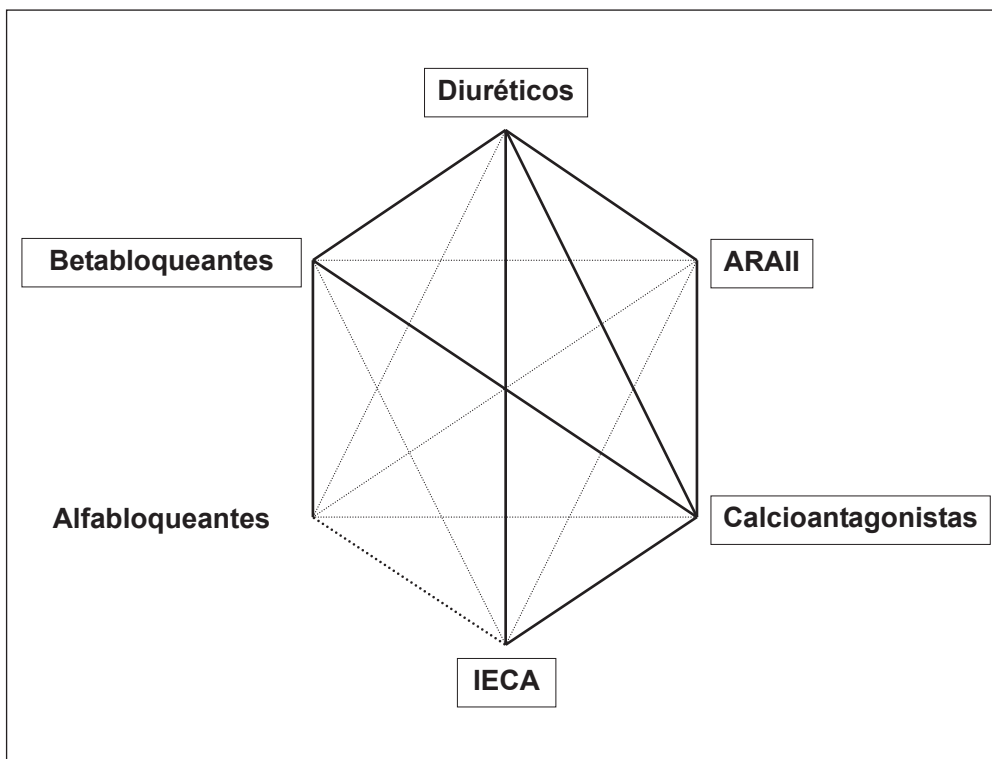
### Hipertensión arterial resistente

La HTA resistente o refractaria se define como la persistencia de una PA  $\geq 140/90$  mmHg pe-

se a la utilización de una asociación, a dosis máximas, de tres fármacos antihipertensivos que incluya un diurético. En pacientes ancianos con HTA sistólica aislada la resistencia se define como la incapacidad de conseguir una PAS  $< 160$  mmHg pese a la triple terapia citada. En la tabla 6 se exponen las causas de una respuesta inadecuada al tratamiento. El diagnóstico diferencial dirigido detectará en muchas ocasiones una pseudoresistencia por reacción de alerta, medida inadecuada de la PA, tratamiento no farmacológico o farmacológico incorrectos u otras situaciones. El repaso de las condiciones de la medida de la PA, la MAPA o la AMPA son los primeros pasos diagnósticos a realizar ante una HTA resistente, pues las medidas previas con técnica incorrecta o la reacción de alerta pueden ser las responsables de una falsa resistencia en más del 25% de los casos. La HTA resistente constituye uno de los principales criterios de derivación a una unidad especializada<sup>2,3,324,398,399</sup>.

### Otros tratamientos farmacológicos útiles en la reducción del riesgo cardiovascular

El objetivo principal del tratamiento del paciente hipertenso es la reducción del riesgo cardiovascular total. La parte principal de este tratamiento será la reducción de las cifras de PA,



**Fig. 1.** Combinaciones posibles de fármacos antihipertensivos. Las combinaciones más racionales están representadas por líneas continuas. Los fármacos representados en recuadros son los 5 grupos principales para el inicio del tratamiento. Modificada de European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee<sup>3</sup>.

TABLA 6  
Causas de respuesta inadecuada al tratamiento antihipertensivo

<p><b>Pseudoresistencia</b> HTA o fenómeno de bata blanca Seudohipertensión en pacientes ancianos Defectos en la medida de la PA (falta de reposo, manguito de tamaño inadecuado, etc.; ver tabla 2 del capítulo IV)</p> <p><b>Incumplimiento del tratamiento</b></p> <p><b>Sobrecarga de volumen</b> Exceso de ingesta de sal Enfermedad renal Tratamiento diurético inadecuado</p> <p><b>Causas relacionadas con los fármacos</b> Dosis demasiado bajas Tratamiento diurético inadecuado Asociaciones no sinérgicas Acciones e interacciones farmacológicas Fármacos simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, inhibidores del apetito, cocaína u otras drogas relacionadas, cafeína), antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos hormonales, esteroides, regaliz, ciclosporina, tacrolimus, eritropoyetina, antidepresivos</p> <p><b>Condiciones asociadas</b> Obesidad Síndrome de la apnea obstructiva del sueño Consumo excesivo de alcohol Ansiedad, crisis de angustia Dolor crónico Vasoconstricción excesiva (Raynaud, vasculitis)</p> <p><b>HTA secundaria</b> Ver tabla 2 del capítulo V</p>
---

pero en muchas ocasiones habrá que controlar otros factores de riesgo. El médico debe instaurar una pauta de tratamiento integral que incluya, según sea preciso, modificaciones del estilo de vida, tratamiento hipoglucemiante, hipolipemiante o antiagregante plaquetario.

### Antiagregantes plaquetarios

La utilización de ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiagregantes es fundamental en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria y de la enfermedad cerebrovascular. El uso de estos fármacos, especialmente el ácido acetilsalicílico, para la prevención cardiovascular primaria, sobre todo si se presenta una acumulación de factores de riesgo cardiovascular, se preconiza con frecuencia creciente y tiene el apoyo de numerosos ensayos clínicos y metaanálisis. El uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico ocasiona un mínimo aumento del riesgo relativo de padecer un proceso hemorrágico especialmente gastrointestinal, por lo que el paciente debe ser informado de la relación entre riesgo y beneficio. La utilización segura de un tratamiento antiagregante plaquetario requiere de un buen control de la PA. En la tabla 7 se exponen las recomendaciones básicas sobre el uso del tratamiento antiagregante en el paciente hipertenso<sup>3,240,400-406</sup>.

### Tratamiento hipolipemiante

Varios ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento hipolipemiante, especialmente con estatinas, es eficaz en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y cerebrovascular<sup>407-410</sup>. Dichos ensayos han evidenciado los beneficios de utilizar estatinas en casos de alto y muy alto riesgo cardiovascular independientemente de los niveles de

TABLA 7  
Indicación del tratamiento antiagregante plaquetario en el paciente hipertenso

<p><b>Prevención secundaria</b> Siempre que no exista contraindicación absoluta</p> <p><b>Prevención primaria</b> Cuando el riesgo cardiovascular sea alto o muy alto HTA y diabetes HTA y creatinina sérica &gt; 1,3 mg/dl</p> <p>La seguridad de este tratamiento exige un control adecuado de la PA</p> <p>El tratamiento antiagregante plaquetario de referencia es el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (a partir de 100 mg/día)</p>
--

TABLA 8  
Indicaciones del tratamiento hipolipemiente en el paciente hipertenso\*

**En casos con riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto<sup>†</sup>**

*Aplicabilidad*

- Prevención cardiovascular secundaria
- Diabetes, sobre todo de más de 10 años de evolución
- Casos con lesión de órgano diana
- Casos con tres factores de riesgo asociados

*Objetivo*

- Colesterol total < 175 mg/dl
- Colesterol LDL < 100 mg/dl<sup>‡</sup>

*Tratamiento*

- Farmacológico, fundamentalmente una estatina<sup>§</sup>

**En casos con riesgo cardiovascular añadido bajo y medio<sup>†</sup>**

*Aplicabilidad*

- Prevención cardiovascular primaria en casos sin diabetes, sin lesión de órgano diana y con menos de tres factores de riesgo asociados

*Objetivo*

- Colesterol total < 200 mg/dl
- Colesterol LDL < 130 mg/dl

*Tratamiento*

- Fundamentalmente modificación del estilo de vida para reducir el riesgo cardiovascular
- Un nivel muy alto de colesterol total (> 320 mg/dl) o de colesterol LDL (> 240 mg/dl) es indicación de tratamiento farmacológico independientemente del riesgo cardiovascular añadido

*Monitorización*

- El riesgo cardiovascular se calculará periódicamente para detectar un aumento del mismo. El mantenimiento de cifras de colesterol total o de colesterol LDL por encima del objetivo puede propiciar *per se* un cambio en la estratificación hacia un mayor riesgo y, por tanto, un cambio en la estrategia de tratamiento

\*Aplicables hasta los 80 años de edad.

<sup>†</sup>Riesgo de mortalidad cardiovascular  $\geq$  5% según el modelo SCORE o riesgo de morbimortalidad cardiovascular  $\geq$  20% según la tabla de la estratificación del riesgo basada en la clasificación de la PA (tabla 4, capítulo III).

<sup>‡</sup>Probablemente, cifras < de 75-80 mg/dl sean útiles en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>415</sup>.

<sup>§</sup>La eficacia y seguridad del uso de estatinas a dosis altas para la consecución de estos objetivos está probada en casos de prevención cardiovascular secundaria. En casos de acumulación de factores de riesgo existe evidencia del beneficio del uso de dosis medio-bajas administradas a pacientes con valores de colesterol cercanos a los objetivos.

<sup>††</sup>Riesgo de mortalidad cardiovascular < 5% según el modelo SCORE o riesgo de morbimortalidad cardiovascular < 20% según la tabla de la estratificación del riesgo basada en la clasificación de la presión arterial (tabla 4, capítulo III). Basada en la adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular<sup>4,5</sup>.

colesterol sérico<sup>211,411-413</sup>. Las indicaciones actuales del tratamiento hipolipemiente farmacológico se basan en el riesgo cardiovascular individual del paciente y no sólo en los valores bioquímicos<sup>3-5,83,414,415</sup>. En la tabla 8 se exponen las recomendaciones actuales sobre el tratamiento hipolipemiente en el paciente hipertenso.

## Control evolutivo

Durante el período de evaluación básica y durante el inicio del tratamiento el paciente será revisado con frecuencia para el control de la PA y para observar los efectos del tratamiento. El número de visitas iniciales será el suficiente para cumplir estos objetivos y para que el paciente reciba toda la información precisa.

El médico y el paciente deberían tener un registro de todos los medicamentos utilizados y de sus resultados, pues es probable que la pauta terapéutica sufra múltiples modificaciones a lo largo de la vida.

La frecuencia de las visitas periódicas dependerá del grado de control de la PA y del riesgo cardiovascular global del paciente.

En la figura 2 se expone un algoritmo para el inicio del manejo y seguimiento del paciente hipertenso.

## Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento terapéutico se define como la adherencia del paciente a las normas o consejos dados por el personal sanitario. El incumplimiento terapéutico, tanto de las recomenda-

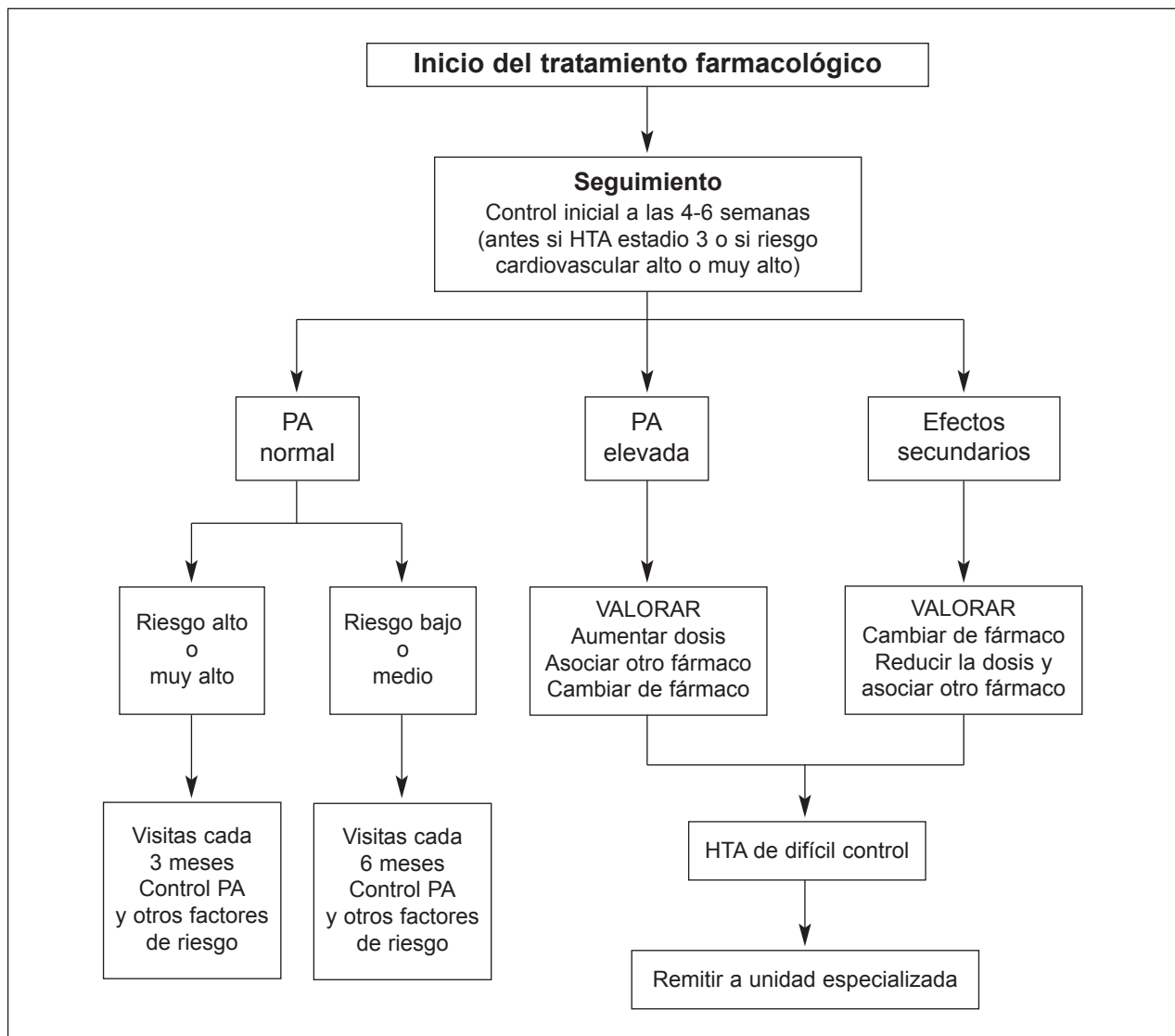


Fig. 2. Control evolutivo de la hipertensión arterial. En cada escalón del seguimiento habrá que repasar y reforzar el seguimiento del tratamiento no farmacológico.

ciones de modificación del estilo de vida como del tratamiento farmacológico, es una causa frecuente de mal control de la HTA hasta el punto de que su diagnóstico debe valorarse en los primeros pasos del estudio de una falta de respuesta al tratamiento. La prevalencia de in-

cumplimiento en el tratamiento antihipertensivo oscila entre el 7,1% y el 66,2% en nuestro país<sup>416-418</sup>. La buena relación entre el médico y el paciente, la oportuna educación sanitaria y la simplificación del tratamiento son estrategias básicas para optimizar el cumplimiento<sup>418,419</sup>.