

1. Reacciones adversas a fármacos antihipertensivos en el anciano

ADVERSE REACTIONS TO ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN THE ELDERLY

Miriam Díez Fernández

Facultativo Especialista en Medicina Interna en el Hospital Universitario San Agustín de Avilés.

Benito Hermida Pérez

Facultativo Especialista en Aparato Digestivo en el Hospital Universitario de Cabueñes.

RESUMEN

La hipertensión arterial es la mayor causa evitable de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa en todo el mundo. En los últimos años se han publicado diferentes guías de práctica clínica para el manejo y el tratamiento de la hipertensión arterial, así como diversos ensayos clínicos y metanálisis sobre los objetivos de cifras de presión arterial a alcanzar para la población general y para pacientes con elevado riesgo cardiovascular. Un grupo importante de pacientes son los pacientes de edad avanzada debido al aumento de la esperanza de vida en nuestro medio y al manejo específico que implica el tratamiento de la hipertensión arterial en este grupo de edad. Los últimos ensayos clínicos y metanálisis han demostrado que un control más estricto de las cifras de presión arterial es beneficioso para prevenir complicaciones cardiovasculares, sin embargo algunos estudios sugieren que un control más estricto podría relacionarse con un incremento de los eventos adversos tanto directos de los fármacos como derivados de la disminución de las cifras de presión arterial.

Los efectos secundarios de los fármacos antihipertensivos son frecuentes y diversos debido a la heterogeneidad de los fármacos utilizados para tratar la hipertensión arterial y a las controversias en cuanto a qué objetivos de presión arterial son los más adecuados. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles de padecer estos efectos secundarios, cobrando especial importancia las caídas en los pacientes ancianos, donde los fármacos antihipertensivos pueden tener una implicación importante.

En este trabajo se ha revisado la evidencia hasta el momento acerca de la hipertensión arterial, su relación con el riesgo cardiovascular, su manejo, objetivos de control y tratamiento y las reacciones adversas relacionadas con los

fármacos antihipertensivos prestando especial atención a la población anciana.

Palabras clave: Hipertensión, tratamiento, fármacos, riesgo, control, ancianos, complicaciones.

ABSTRACT

High blood pressure is the largest preventable cause of cardiovascular disease and all-cause mortality worldwide. In recent years, different clinical practice guides for the management and treatment of high blood pressure have been published, as well as various clinical trials and meta-analyses on the targets of blood pressure figures to be achieved for the general population and for patients with high cardiovascular risk. A significant group of patients are elderly patients due to the increase in life expectancy in our environment and the specific management that involves the treatment of arterial hypertension in this age group. Recent clinical trials and meta-analyses have shown that tighter control of blood pressure figures is beneficial in preventing cardiovascular complications, however, some studies suggest that closer control may be associated with an increase in both direct adverse events of drugs and decreased blood pressure figures.

Side effects of antihypertensive drugs are common and diverse due to the heterogeneity of drugs used to treat high blood pressure and controversies about which blood pressure targets are most appropriate. Elderly patients are more likely to suffer from these side effects, especially falls in elderly patients, where antihypertensive drugs may have a significant implication.

In this work, the evidence so far regarding hypertension, its relationship with cardiovascular risk, and management, control and treatment objectives and adverse reactions related to antihypertensive drugs with special attention to the elderly population.

Keywords: Hypertension, treatment, drugs, risk, control, elderly, complications.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que se han realizado progresos sustanciales en el conocimiento de la epidemiología, la fisiopatología y el riesgo asociado con la hipertensión y de que existe una gran cantidad de evidencia científica que demuestra que la reducción de las cifras de presión arterial reduce la morbimortalidad prematura, la hipertensión arterial (HTA) continúa siendo actualmente la mayor causa evitable de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa tanto en Europa como en el mundo (1).

Además del síndrome metabólico, la hipertensión arterial se relaciona estrechamente con otros condicionantes y enfermedades endémicos de la sociedad moderna, como la inactividad física, la obesidad, la hiperglucemia y la dislipemia (2). Esta compleja relación de las cifras de presión arterial (PA) y el resto de factores de riesgo cardiovascular implica la necesidad de un manejo integral de la hiperten-

sión arterial junto con intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas, sobre las cifras de PA y también sobre los factores de riesgo modificables con el fin de reducir la carga global de riesgo cardiovascular de los pacientes.

Para ello se han de conocer en profundidad la fisiopatología de la hipertensión arterial y su interdependencia con la fisiopatología del resto de factores de riesgo cardiovascular, los objetivos más adecuados según las características de los pacientes, el manejo y tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico, los efectos secundarios y las posibles reacciones adversas a dicho tratamiento.

PRESIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha demostrado, mediante numerosos estudios observacionales, una asociación gradual entre presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólicas (PAD) elevadas y un mayor riesgo cardiovascular (3). La PA elevada fue el principal factor asociado con mortalidad prematura en 2015. En ese año fue la causa de casi 10 millones de muertes y más de 200 millones de años de vida ajustados por discapacidad. El mayor número de muertes por año relacionadas con la PAS se deben a cardiopatía isquémica, ictus hemorrágico e ictus isquémico. La evidencia existente relaciona estrechamente la hipertensión arterial con un aumento del riesgo de fibrilación auricular. En los últimos años además se han descubierto evidencias de que un aumento prematuro de la PA se relaciona con un aumento del riesgo de padecer deterioro cognitivo y demencia. Esta relación entre la PA y el riesgo de complicaciones cardiovasculares se ha observado en todos los grupos de edad y en todos los grupos étnicos (1).

Los niveles elevados tanto de la PAS como de la PAD se relacionan, de forma independiente cada una de ellas, con un incremento del riesgo cardiovascular (3). La PAS es mejor predictor de complicaciones cardiovasculares que la PAD a partir de los 50 años, mientras que el aumento de la PAD se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en personas menores de 50 años. Esto se debe a que la PAD tiende a reducirse a partir de la mediana edad debido al aumento de la rigidez arterial. Además se ha observado que el aumento de la presión de pulso (diferencia entre la PAS y la PAD) tiene un papel pronóstico adverso adicional (1), así como la PA media, que se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular independientemente de la PAS y la PAD (3).

A parte de todo ello, la mayoría de pacientes adultos diagnosticados de hipertensión arterial padecen otras condicio-

riesgo cardiovascular. Estos factores se clasifican en factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables (Tabla 1).

Si se actúa sobre los factores de riesgo modificables se puede reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los factores de riesgo no modificables son difíciles de cambiar y por tanto la reducción del riesgo cardiovascular, aunque se actúe sobre ellos, es poco importante (3).

La relación que existe entre la hipertensión arterial y otros factores de riesgo modificables es compleja e interdependiente y se basa en diversos mecanismos de acción y fisiopatológicos compartidos entre ellos. Estos factores de riesgo cardiovascular influyen en la PA mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema nervioso simpático, la inhibición del sistema de péptidos natriuréticos cardíacos y la disfunción endotelial, entre otros mecanismos. Es por ello que la intervención sobre los factores de riesgo modificables puede reducir las cifras de PA y, por tanto, reducir también el riesgo cardiovascular global. En resumen, los pacientes con hipertensión arterial con frecuencia presentarán otros factores de riesgo modificables sobre los que se debe actuar con el fin de reducir, además de las cifras de PA, también la carga global de riesgo cardiovascular del paciente.

Presión arterial y el fenómeno de la curva en J

El fenómeno de la curva en J, o curva en U, y sus implicaciones en el manejo de la hipertensión arterial comenzó a discutirse en el año 1979, cuando Stewart publicó un estudio sobre el riesgo de eventos coronarios en función de la reducción de cifras de PA en pacientes con hipertensión arterial (4). Stewart encontró que el riesgo relativo de padecer un infarto de miocardio en pacientes hipertensos era cinco veces mayor en el grupo de pacientes en los que se había conseguido reducir farmacológicamente la PAD a menos de 90 mmHg que en el grupo en el que la PAD se mantuvo entre 100 y 109 mmHg.

El fenómeno de la curva J se define como la relación entre la presión arterial y el riesgo de morbilidad y muerte cardiovascular, de tal modo que el riesgo de eventos cardiovasculares puede aumentar tanto con niveles demasiado altos como demasiado bajos de presión arterial. Esto se debe a que existe un valor de PA, denominado "nadir", por debajo del cual la presión arterial es demasiado baja como para mantener una adecuada perfusión de los órganos vitales, particularmente el músculo cardíaco. Dado que la mayor parte de la perfusión del músculo cardíaco ocurre durante la diástole, unas cifras demasiado bajas de PAD pueden dar lugar a una insuficiente perfusión miocárdica (2).

En la década de los 90 se publicaron varios estudios sobre el fenómeno de la curva en J y la PAS, pero no fue hasta principios de los años 2000 cuando se comenzaron a aportar datos sobre la curva en J y la PAD. Uno de los problemas que se plantearon entonces fue que la reducción de las cifras de PAD está estrechamente relacionada con la reducción de la PAS, la cual permanece demasiado elevada en pacientes con presión de pulso elevada mientras

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular.

Modificables	No modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo activo y pasivo • Diabetes Mellitus • Dislipemia • Sobrepeso/ obesidad • Inactividad física • Dieta 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica • Historia familiar • Edad • Nivel socioeconómico • Sexo masculino • Apnea obstructiva del sueño • Estrés

que la PAD sigue siendo baja. Esto puede limitar la optimización del tratamiento en pacientes de alto riesgo. Según esta observación, parece razonable intentar disminuir la PAS sin comprometer la PAD y evitar así efectos secundarios iatrogénicos.

El fenómeno de la curva en J también podría producirse si analizamos otros parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular, como por ejemplo los niveles séricos de glucosa, ácido úrico o el índice de masa corporal (*IMC*). No ocurre así con el colesterol ya que no parece existir un fenómeno de curva en J para los niveles séricos de colesterol *LDL* (*c-LDL*). Las últimas evidencias han demostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares, sin suelo demostrado y sin efectos secundarios relevantes incluso con niveles de *c-LDL* de 21 mg/dL (5).

En 2010 se publicó el estudio *ACCORD-BP* (6), en el que se pretendía evaluar el impacto del tratamiento dirigido a disminuir intensivamente la PAS por debajo de 120 mmHg comparándolo con el tratamiento estándar, sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Para ello se estudió una población de 4733 pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y elevado riesgo cardiovascular. La conclusión fue que el tratamiento hipotensor intensivo no reduce significativamente los eventos cardiovasculares, sin embargo sí que se observó una reducción estadísticamente significativa de ictus fatal y no fatal. No obstante, estos resultados son difíciles de interpretar ya que en el grupo del tratamiento estándar hubo una tasa de complicaciones más baja de la esperada, y en el grupo de tratamiento intensivo la incidencia de efectos adversos derivados del tratamiento (hipotensión ortostática, hiperpotasemia, síncope, bradicardia, arritmias e insuficiencia renal) fue significativamente mayor, sobre todo a partir de cifras de PAS por debajo de 119.3 mmHg (*"nadir"* para la curva en J de la PAS). En resumen, del estudio *ACCORD-BP* se pueden extraer dos conclusiones: Es importante definir el grupo de pacientes en los que una reducción significativa de la PA puede ser peligrosa y en cuáles, con alto riesgo de ictus, pueden beneficiarse de una terapia más intensiva; y disminuir la PAS por debajo de 115 mmHg puede ser peligroso sobre todo en pacientes diabéticos.

En el año 2015 se publicó la primera parte del ensayo clínico *SPRINT* (*"Systolic Blood Pressure Intervention Trial"*) (7), cuyo objetivo fue analizar si un control intensivo de la PAS por debajo de 120 mmHg se asociaba con una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares, en comparación con un control estándar de la PAS por debajo de 140 mmHg, en pacientes de alto riesgo cardiovascular excluyéndose pacientes con diabetes, con un filtrado glomerular por debajo de 20 mL/min/1.73 m² o con proteinuria mayor a 1 g/24 h y con antecedentes de enfermedad cerebrovascular. El estudio se finalizó de forma anticipada, publicándose los resultados en el año 2015, al observarse una reducción del riesgo relativo (RR) de complicaciones cardiovasculares fatales y no fatales del 30% y de la mortalidad por cualquier causa del 25% en el grupo de control intensivo en comparación con el grupo de control estándar. Sin embargo, se observaron tasas más altas de efectos secundarios en el grupo de control intensivo.

Posteriormente, en el año 2021, se publicó la segunda parte del ensayo clínico con los resultados obtenidos tras un

seguimiento medio de 3,3 años a los pacientes incluidos en el estudio (8). Las tasas de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa fueron significativamente más bajas en el grupo de control intensivo que en el grupo de control estándar. Sin embargo, los efectos secundarios como la hipotensión, las alteraciones hidroelectrolíticas, el deterioro de la función renal y el síncope fueron significativamente más frecuentes en el grupo de control intensivo que en el de control estándar.

En 2021 se publicó también un metaanálisis del grupo *BPLTTC* (*"Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration"*) donde se incluyeron 344.716 pacientes procedentes de 48 ensayos clínicos (9). Este metaanálisis demostró que una reducción de 5 mmHg en las cifras de PAS reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ictus mortal y no mortal, cardiopatía isquémica mortal y no mortal, e insuficiencia cardiaca mortal o que requiera ingreso) en un 10%, independientemente de que exista un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular e incluso en pacientes con valores de PA basales normal-altos o por debajo de 130 mmHg, siguiendo una relación lineal, no en curva en J como se creía previamente. Estos hallazgos sugieren que un objetivo fijo de reducción de las cifras de PA es efectivo de forma similar tanto en prevención primaria como secundaria, incluso en pacientes con niveles de PA para los que no se consideraría iniciar un tratamiento farmacológico.

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Definición y clasificación

La relación entre la PA y las complicaciones cardiovasculares y renales es continua. La asociación epidemiológica entre la PA y el riesgo cardiovascular se observa desde valores de PAS mayores de 115 mmHg. Sin embargo, los valores de corte de la PA se establecen según diversos criterios y con el objetivo de simplificar el diagnóstico y las decisiones terapéuticas. No obstante, hay discrepancias entre los valores de corte según las guías clínicas que se consulten.

En el año 2017, el *"American College of Cardiology"* y la *"American Heart Association"* (ACC/AHA) publicaron su guía de práctica clínica (3) para el manejo de la hipertensión arterial en adultos con la siguiente clasificación (Tabla 2):

Tabla 2. Clasificación de la HTA según la ACC/AHA (2017).

Categoría PA	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Normal	< 120	y	< 80
Elevada	120 – 129	y	< 80
Hipertensión			
• Estadio 1	130 – 139	o	80 – 90
• Estadio 1	≥ 140	o	≥ 90

Según esta guía, los individuos con una PAS y una PAD en dos categorías diferentes deben considerarse dentro de la categoría de mayor PA. Las cifras de PA se consideran una media de dos o más medidas obtenidas de la forma adecuada en dos o más ocasiones.

Por otro lado, en el año 2018 la "European Society of Cardiology" y la "European Society of Hypertension" (ESC/ESH) publicaron su propia guía de práctica clínica en la que se define la HTA como el nivel de PA en el cual los beneficios del tratamiento, ya sean intervenciones en el estilo de vida o tratamiento farmacológico, sobrepasan claramente sus riesgos según los resultados de estudios clínicos (1). Según esta guía y basándose en los datos de múltiples ensayos clínicos publicados hasta entonces, la hipertensión arterial se define como una PAS mayor o igual a 140 mmHg o una PAD mayor o igual a 90 mmHg, medidas en la consulta con el paciente sentado y teniendo en cuenta el valor más alto de PA, siguiendo una metodología correcta que se explicará más adelante (Tabla 3) (1).

Tabla 3. Clasificación de la HTA según la ESC/ESH (2018).

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120 - 129	y/o	80 - 84
Normal - alta	130 - 139	y/o	85 - 89
HTA grado 1	140 - 159	y/o	90 - 99
HTA grado 2	160 - 179	y/o	100 - 109
HTA grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

En Enero del 2022 se publicó un estudio (10) elaborado por la Universidad de São Paulo en Brasil, con el objetivo de comparar los criterios de clasificación de la PA entre ambas guías (1,3), llegando a la conclusión de que la clasificación de la ACC/AHA es más precisa para el diagnóstico del envejecimiento vascular temprano en adultos jóvenes, ya que ayuda a identificar un grupo de pacientes que se podría beneficiar de una disminución de las cifras de PA por debajo de 130/80 mmHg.

Epidemiología

La prevalencia de la HTA depende del punto de corte que se utilice para definirla, de los métodos utilizados para medir la PA y realizar el diagnóstico y de la población estudiada. Si nos basamos en la PA medida en consulta, la prevalencia mundial de la HTA se estima en 1.130 millones en el año 2015, con una prevalencia de más de 150 millones en Europa central y oriental (1). Esta elevada prevalencia es comparable en todo el mundo desde el punto de vista del nivel de renta del país (1), pero sí que se han observado diferencias según la etnia, siendo la prevalencia más alta en pacientes de raza negra que en pacientes de raza blanca, asiática e hispanoamericana (3). En el estudio MESA (Multi-Ethnic

Study of Atherosclerosis) (11), el porcentaje de población que desarrolló HTA a lo largo de su vida fue más elevado en la población africana, americana e hispanica que en la población de raza blanca y asiática.

En cuanto a la edad, se ha observado que la prevalencia de la HTA aumenta considerablemente en edades avanzadas, por lo que existe una carga de HTA a largo plazo mucho mayor en la población, dado que la PA aumenta progresivamente con la edad. Enlazando con el párrafo anterior, en el estudio MESA (11) se observó que para los adultos de 45 años normotensos el riesgo de desarrollar HTA en los 40 años siguientes era del 93% para los afroamericanos, del 92% para los hispanos, del 86% para los blancos y del 84% para los asiáticos. Existen otros muchos estudios que estiman la incidencia acumulada a largo plazo de HTA, como el clásico Estudio Framingham (12), donde aproximadamente el 90% de los adultos libres de HTA a los 55 o 65 años de edad, desarrollaron HTA a lo largo de su vida.

Todos estos datos se han estimado en base a un punto de corte de 140/90 mmHg a partir del cual considerar el diagnóstico de HTA, por lo que es esperable que con los nuevos puntos de corte de 130/80 mmHg la prevalencia de la HTA sea mucho mayor. En este sentido y debido al envejecimiento de la población, el incremento de los demás factores de riesgo cardiovascular y los hábitos de vida de las sociedades occidentales, se estima que en el año 2025 la prevalencia de la HTA aumentará en un 15-20% llegando a los 1.500 millones (1).

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La medición de PA en la consulta ha sido la estrategia diagnóstica empleada para el diagnóstico y tratamiento de la HTA y también la más utilizada en la gran mayoría de los estudios clínicos realizados hasta el momento. Sin embargo, este método presenta una considerable inexactitud debida, por un lado, a la propia variabilidad intrínseca de la PA y, por otro, a sesgos derivados de la técnica y condiciones de medida (13). Esto puede llevar a una incorrecta clasificación de los pacientes, a una sobreestimación de los valores reales de la PA y a una intervención y tratamiento innecesarios (1), y por otro lado, a la infradetección e infratratamiento en casos de HTA enmascarada (13). Por tanto, es importante tener en cuenta que existen otros métodos para la medición de la PA como la monitorización domiciliar de la PA (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).

En cuanto a los instrumentos utilizados, los esfigmomanómetros auscultatorios u oscilométricos son los más utilizados en la práctica clínica diaria (1). Los dispositivos oscilométricos utilizan un sensor que detecta las oscilaciones de volumen en la onda de pulso arterial durante la inflación y desinflación del manguito (3). Estos dispositivos deben estar calibrados y tener un protocolo de medición estandarizado para que las medidas sean precisas y válidas.

La PA debe medirse en la parte superior de ambos brazos y el manguito de presión debe adaptarse al perímetro del brazo. Una diferencia constante y significativa (más de 15

mmHg) de la PA entre ambos brazos se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular, probablemente debido a una vasculopatía ateromatosa periférica. En caso de que se objetive una diferencia entre ambos brazos, debe utilizarse el brazo con los valores de PA más altos en las siguientes mediciones.

Medición convencional de la presión arterial en la consulta

La medida de PA en la consulta ha sido la estrategia diagnóstica empleada para el diagnóstico y tratamiento de la HTA y también la más utilizada en la gran mayoría de los estudios clínicos realizados hasta el momento sobre la HTA. Sin embargo, este método presenta una considerable inexactitud debida, por un lado, a la propia variabilidad intrínseca de la PA y, por otro, a sesgos derivados de la técnica y condiciones de medida (13).

La ACC/AHA en sus recomendaciones para el manejo de la HTA del año 2017 describe una serie de recomendaciones para realizar una correcta medición de las cifras de PA (3):

• Paso 1: Preparar adecuadamente al paciente:

- El paciente debe estar relajado, sentado en una silla con ambos pies apoyados en el suelo y la espalda apoyada en el respaldo, durante al menos 5 minutos.
- El paciente debe evitar la cafeína, el ejercicio físico y fumar al menos 30 minutos antes de la medición de la PA.
- Asegurar que el paciente ha vaciado la vejiga.
- Ni el paciente ni el observador deben hablar durante el proceso de medición.
- Se debe retirar la ropa que cubra la parte superior del brazo.
- Las mediciones realizadas mientras el paciente se encuentra sentado o tumbado en una camilla de exploración no cumplen estos criterios.

• Paso 2: Usar una técnica correcta para medir la PA:

- Utilizar un dispositivo validado y corroborar que ha sido calibrado periódicamente.
- Apoyar el brazo del paciente en una superficie.
- Colocar el centro del manguito en la parte superior del brazo del paciente al nivel de la aurícula derecha (punto medio del esternón).
- Utilizar un manguito del tamaño correcto, de forma que la cámara rodee el 80% del brazo. Tener en cuenta si se utiliza un manguito más grande o más pequeño de lo habitual.
- Se puede utilizar tanto el diafragma como la campana del fonendoscopio para las mediciones realizadas mediante auscultación.

• Paso 3: Tomar tantas medidas como se necesiten para el diagnóstico y tratamiento de la HTA:

- En la primera visita, tomar la PA en ambos brazos. Usar el brazo que tenga las cifras de PA más elevadas para realizar las siguientes mediciones.
- Realizar las mediciones con un intervalo de separación de 1-2 minutos.
- Para determinaciones auscultatorias, usar el pulso radial para realizar una estimación de la PAS. Inflar el manguito 20-30 mmHg por encima del nivel al cual el pulso radial desaparece para una determinación auscultatoria del nivel de PA.
- En mediciones auscultatorias, desinflar el manguito 2 mmHg por segundo y escuchar los sonidos de Korotkoff.

• Paso 4: Documentar adecuadamente las medidas de forma precisa:

- Registrar la PAS y la PAD. Si se usa la auscultación, registrar la PAS y la PAD como el primer sonido de Korotkoff y la desaparición de todos los sonidos de Korotkoff respectivamente, usando la cifra de PA más cercana.
- Tener en cuenta la hora en que se tomó la medicación antihipertensiva más reciente antes de las mediciones.

• Paso 5: Realizar un promedio de las lecturas: Utilizar un promedio de 2 o más lecturas obtenidas en 2 o más ocasiones para estimar el nivel de PA del individuo.

• Paso 6: Proporcionar las lecturas de la PA al paciente: Proporcionar a los pacientes las lecturas de las cifras de PAS/ PAD tanto verbalmente como por escrito.

Medición automática no presenciada de la presión arterial en la consulta

La medición automática no presenciada de la PA consiste en realizar múltiples lecturas de la PA con el paciente relajado y sentado en una sala aislada. Este método mejora la reproducibilidad de la medición y reduce sustancialmente el "efecto de bata blanca". Los valores de PA son más bajos que los obtenidos mediante medición convencional en consulta, incluso más que los registrados con la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) diurna o con la automedición de la PA (AMPA). La evidencia, hasta el momento, indica que los valores de PAS obtenidos mediante el método convencional pueden ser entre 5 y 15 mmHg más altos que los obtenidos con medición automática en consulta, no obstante no existe evidencia suficiente como para poder establecer un valor pronóstico de riesgo cardiovascular para este método (1).

Medición de la presión arterial fuera de la consulta

Medir las cifras de PA fuera de la consulta a través de la AMPA o la MAPA tiene varias ventajas. A parte de realizarse en unas condiciones más representativas de la vida habitual del paciente, puede proporcionar un número mayor de lecturas con respecto a la medición en la consulta.

Monitorización domiciliaria de la presión arterial (AMPA)

La monitorización domiciliaria de la PA o *AMPA* es la media de todas las lecturas de PA realizadas con un monitor semiautomático validado durante al menos tres días, preferiblemente durante los seis o siete días previos a la consulta. Las lecturas deben realizarse por la mañana y por la noche, siguiendo una serie de recomendaciones para la correcta medición: Realizarlo en una habitación tranquila tras 5 minutos de reposo, permaneciendo el paciente sentado con la espalda apoyada y el brazo relajado sobre una superficie. Se realizarán 2 mediciones en cada sesión con 1 o 2 minutos de intervalo entre mediciones.

Los valores de la *AMPA* suelen ser más bajos que los obtenidos con la medición en consulta y el umbral diagnóstico para la HTA, según las guías de la *ESC/ESH* (1), es mayor o igual a 135/85 mmHg, lo cual sería equivalente a una PA medida en consulta mayor o igual a 140/90 mmHg. Además, la *AMPA* proporciona datos más reproducibles y tiene una mayor relación con el daño de órgano diana inducido por la HTA, sobre todo con la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).

A parte de todo ello, no podemos olvidar el efecto positivo que tiene para los pacientes la automedición de su propia PA, mejorando la concienciación sobre su salud, la adherencia al tratamiento y, por tanto, el control de la PA. Un horizonte próximo en este sentido podría ser el desarrollo de la telemonitorización y aplicaciones para móviles y dispositivos inteligentes.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

La monitorización ambulatoria de la PA o *MAPA* proporciona la media de las lecturas de la PA durante un periodo determinado, que habitualmente es de 24 horas. El dispositivo registra la PA en intervalos de 15-30 minutos, lo cual permite calcular la media de la PA diurna, nocturna y la media total de las 24 horas. Esto permite también registrar un diario de actividades del paciente y de los horarios de sueño para poder relacionar las lecturas de la PA registradas con el nivel de actividad. Para que una *MAPA* sea válida al menos el 70% de las lecturas han de ser satisfactorias (1).

Las principales ventajas de la *MAPA* son (13):

- Proporciona un mayor número de lecturas de la PA en distintas condiciones de la vida habitual del paciente incluyendo la actividad y el descanso.
- Permite la identificación de la HTA de bata blanca y enmascarada.
- Es mejor predictor de enfermedad cardiovascular que la PA medida en la consulta y que la *AMPA*.
- Permite valorar la eficacia del tratamiento y la variabilidad en las 24 h.

Las principales desventajas o limitaciones de la *MAPA* son (13):

- Falta de disponibilidad relativa actual.
- Posibilidad de lecturas inexactas durante la actividad.

Tabla 4. Equivalencia de PA según el método de medición utilizado.

Método	Consulta	AMPA	MAPA		
			Diurna	Nocturna	24 h
PA (mmHg)	140/90	135/85	135/85	120/70	130/80

- Incomodidad para el paciente, especialmente en el periodo nocturno.
- Costes iniciales, aunque el precio actual de los dispositivos se ha reducido y los análisis de coste-beneficio demuestran que los costes iniciales están justificados por los beneficios a medio/largo plazo.

Los valores de la *MAPA* suelen ser más bajos que la PA medida en consulta. El umbral diagnóstico para la HTA con este método es mayor o igual a 130/80 mmHg durante las 24 horas, mayor o igual a 135/85 mmHg de media de la PA diurna y mayor o igual a 120/70 de media de la PA nocturna, todas ellas equivalentes a unos valores de PA medida en consulta mayor o igual a 140/90 mmHg (Tabla 4).

Las indicaciones de la *MAPA* son la confirmación del diagnóstico de HTA, la identificación de la HTA de bata blanca y de la HTA enmascarada tanto en pacientes tratados como no tratados, la identificación de patrones anormales como la HTA diurna, la hipotensión postprandial, la HTA nocturna, la HTA resistente verdadera o la detección de episodios de hipotensión sintomáticos, tanto asociados al tratamiento hipertensivo como a enfermedades neurológicas (13).

HTA de bata blanca o HTA clínica aislada

Se define como la elevación de la PA que se produce en el entorno médico. Se presenta cuando la PA en la consulta es más alta que la PA ambulatoria, siendo clínicamente importante cuando hay una elevación de la PAS de al menos 20 mmHg o 10 mmHg en la PAD. No es lo mismo que la reacción de alerta que se puede producir por la presencia del personal sanitario, que se puede subsanar realizando varias tomas de forma repetida o realizándolas en la consulta pero de forma no presencial (13).

Su prevalencia es del 30-40% de los individuos con valores de PA en consulta aumentados, siendo de más del 50% en los pacientes ancianos. Su frecuencia aumenta con la edad, el sexo femenino y en no fumadores. Se ha observado un fenómeno de bata blanca significativo en todos los grados de HTA, sobre todo en la HTA grado 1.

Comparando a los sujetos con HTA de bata blanca con los sujetos con HTA persistente, los primeros tienen una prevalencia menor de daño de órgano diana y un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, comparándolos con individuos normotensos verdaderos, los pacientes con HTA de bata blanca presentan una actividad adrenérgica aumentada y sus cifras de PA fuera de la consulta, aunque normales, tienden a ser más elevadas que las de los normotensos. Es por ello que estos pacientes tienen una mayor prevalencia de factores metabólicos de

riesgo, daño cardíaco y vascular asintomático más frecuente y un mayor riesgo a largo plazo de aparición de diabetes, HTA persistente e hipertrofia de ventrículo izquierdo (1). Debido a la elevada prevalencia y a las implicaciones clínicas y pronósticas de la HTA de bata blanca, se recomienda confirmar el diagnóstico, preferiblemente mediante una MAPA (en su defecto una AMPA) y antes de haber iniciado cualquier tratamiento (13).

HTA enmascarada

Se trata de la situación en la que la PA medida en consulta en individuos sin tratamiento está por debajo de 140/90 mmHg y la PA ambulatoria está por encima de los valores de referencia (130/80 en 24 horas, 135/85 durante el día, 120/70 durante la noche). Se estima una prevalencia del 15% y es mayor en sujetos con PA normal-alta, varones, edad joven, fumadores y bebedores, con nivel elevado de actividad física, ansiedad y estrés laboral. Los antecedentes familiares de HTA y los factores de riesgo cardiovascular se asocian a un mayor riesgo de HTA enmascarada. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño también incrementa el riesgo de HTA enmascarada, especialmente la elevación de la PA en período nocturno. El riesgo de eventos cardiovasculares en la HTA enmascarada es superior que en la normotensión y es igual o mayor que en la HTA sostenida. Cuando el individuo está con tratamiento antihipertensivo, esta situación se denomina HTA no controlada (1)(13).

Con la disminución del umbral de normalidad de PA a 130/80 mmHg la prevalencia de la HTA enmascarada puede duplicarse, generando una situación de infradiagnóstico e infratratamiento.

La MAPA también se considera mejor predictor de daño orgánico inducido por la HTA que la PA medida en la consulta, además de relacionarse mejor con la morbimortalidad cardiovascular. Por otra parte, las cifras medias de la PA nocturna tienen valor pronóstico adicional en relación a la PA diurna (13).

La PA sigue un patrón circadiano caracterizado por un descenso del 10-20% de la media de los valores de la PA diurna. Se trata de un fenómeno fisiológico que se conoce como patrón "dipper". Las alteraciones de este patrón dar lugar a patrones "non-dipper", es decir, la PA disminuye menos de un 10% durante el sueño. Si la PA disminuye más de un 20% se conoce como patrón "extreme dipper", mientras que si la

Tabla 5. Patrones circadianos de la PA.

Patrón	PA nocturna	Ratio noche/día
Extreme dipper	↓ > 20%	< 0.8
Dipper	↓ 10-20%	0.8 – 0.89
Non-dipper	↓ < 10%	0.9 – 0.99
Riser	↑	≥ 1

PA nocturna aumenta se conoce como patrón "riser" o "inverted or reverse dipper" (14).

A continuación se presenta una tabla resumen con los diferentes patrones circadianos que podemos encontrar en la realización de una MAPA (Tabla 5).

Los patrones que más se han relacionado con el aumento del riesgo cardiovascular son "non-dipper" y "riser". En un reciente estudio sobre la asociación entre la PA ambulatoria y la morbilidad y mortalidad cardiovascular se encontró una tasa de incidencia o densidad de 19,3 casos por 1000 persona-año. Los eventos cardiovasculares ocurrían con mayor frecuencia en pacientes varones, ancianos, con cifras más elevadas de PAS medida en consulta y ambulatoria, con mayor prevalencia de diabetes, enfermedad renal crónica, dislipemia y con patrones circadianos "non-dipper" o "riser" en la MAPA. Tanto la PA ambulatoria como la PAS nocturna presentaron una asociación significativa con los eventos cardiovasculares, así como con la morbilidad y mortalidad cardiovascular (15).

En un estudio transversal cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la hipotensión ortostática y los patrones circadianos en la población anciana, se concluyó que la hipotensión ortostática, muy prevalente en los pacientes ancianos, se relaciona con alteraciones del patrón circadiano de la PA. Ambas entidades se relacionan a su vez con un mayor riesgo cardiovascular (16).

En la Tabla 6 se presenta una comparación entre las ventajas y desventajas de la AMPA y la MAPA.

CRIBADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es una entidad predominantemente asintomática, por lo que puede haber un porcentaje importante de pa-

Tabla 6. Ventajas y desventajas de la AMPA y la MAPA.

AMPA		MAPA	
Ventajas	Desventajas	Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Detecta HTA de baja blanca. • Detecta HTA enmascarada. • Económico. • Disponible. • Domicilio. • Implicación del paciente. • Reproducible 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo mide PA estática. • Errores de medición. • No registra PA nocturna. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detecta HTA de baja blanca. • Detecta HTA enmascarada. • Potencia pronóstica. • Situaciones cotidianas. • Mayor información. 	<ul style="list-style-type: none"> • Costoso. • Poco disponible. • Incomodidad.

cientes con HTA no detectada. La detección de la HTA puede realizarse mediante programas de cribado estructurados para la población general o con la medición oportunista de la PA cuando el paciente acuda a la consulta (1).

Todos los pacientes adultos deben tener en su historia clínica reflejada los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la PA. Además es recomendable realizar un seguimiento periódico a los pacientes en función de sus cifras de PA:

- Paciente sano con PA en consulta menor de 120/80 mmHg: Medir la PA como mínimo cada 5 años.
- Paciente con PA en consulta 120-129/80-84 mmHg: Medir la PA al menos cada 3 años.
- Paciente con PA en consulta 130-139/85-89 mmHg: Medir la PA anualmente.

CAUSAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Causas genéticas

La HTA se considera hereditaria entre el 35% y el 50% en la mayoría de los estudios (1). Se trata de una enfermedad poligénica en la que influyen múltiples genes o combinaciones de éstos (17). Se han llegado a identificar hasta 120 "loci" asociados a la regulación de la PA, aunque éstos solo explican una variabilidad de la PA del 3,5% (18). Las formas monogénicas de HTA, como el síndrome de Liddle o el síndrome de Gordon, en las que una sola mutación genética explica el trastorno son poco frecuentes (19). En la práctica clínica general, salvo en centros especializados, la determinación genética resulta poco útil. En el futuro, los estudios en este campo deberán enfocarse a dilucidar la relación que existe entre la genética y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (3).

Factores de riesgo ambientales

Existen varios factores causales subyacentes de la HTA, solos o en combinación, como la dieta, la actividad física, el tabaco, el consumo de alcohol o la obesidad (3). En los últimos años se ha puesto de manifiesto también el papel de la microbiota intestinal en los niveles de PA (20).

Obesidad

La estrecha relación entre la obesidad y la HTA es muy conocida. Hay una relación directa entre sobrepeso/ obesidad con cifras de PA elevadas, con relación directa lineal entre el IMC y la PA, sin haberse objetivado un umbral. La relación es incluso más fuerte con el índice cintura-cadera y la distribución central de la grasa abdominal. La obesidad infantil y en personas jóvenes también se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar HTA en el futuro. Por otro lado, la disminución del peso hasta un rango de normalidad reduce el riesgo de HTA hasta equipararlo con el de las personas que nunca han tenido sobrepeso u obesidad (3).

Ingesta de sodio

Existe una amplia evidencia en la literatura en las últimas décadas de la relación causal entre el consumo excesivo de

sodio (más de 5 gramos al día o una cucharadita de sal al día) y el aumento de la prevalencia de HTA así como el aumento de la PA relacionado con la edad. Así mismo, también existe evidencia acerca de que la restricción de sodio en la dieta se relaciona con una reducción de las cifras de PA, sobre todo en personas de raza negra, ancianos, pacientes con DM, ERC o síndrome metabólico (1). En estos grupos de pacientes, existe una condición o trastorno denominado sensibilidad a la sal en el que un aumento de la ingesta de sodio en la dieta aumenta desproporcionadamente las cifras de PA (3). Es por este motivo por el que una reducción de la sal en la dieta, o incluso la retirada de la misma, es beneficiosa especialmente en estos grupos de pacientes.

Ingesta de potasio

Al contrario de lo que ocurre con el sodio, la ingesta de potasio está inversamente relacionada con la PA, así como con accidentes cerebrovasculares (21). Parece que los niveles de potasio contrarrestan los efectos del sodio sobre la PA, siendo especialmente efectivo un cociente sodio/potasio bajo, más que la disminución del sodio o el aumento del potasio por separado (3). Este efecto también se ha observado para el riesgo cardiovascular global.

Sedentarismo

Existe una relación inversa entre la actividad física y la PA. Se ha demostrado que niveles moderados de ejercicio físico son beneficiosos para reducir los niveles de PA así como el riesgo cardiovascular global (3).

Alcohol

La relación entre el consumo de alcohol, la HTA y el riesgo cardiovascular es lineal. El nivel de contribución del alcohol a la incidencia de HTA varía en función de la cantidad de alcohol ingerida. Un metanálisis indicó que la reducción del consumo de alcohol incluso en personas con un consumo moderado-bajo puede ser beneficiosa y disminuir el riesgo cardiovascular (22). No obstante, se ha relacionado el consumo de alcohol con mayores niveles de colesterol HDL y una menor incidencia de enfermedad coronaria (3).

En general, se aconseja a los pacientes hipertensos un consumo de alcohol de hasta 14 y 8 unidades (1 unidad = 125 mL de vino o 250 mL de cerveza) a la semana para hombres y mujeres respectivamente, como máximo, además de evitar el consumo diario y los estados de ebriedad (23).

Tabaquismo

El tabaquismo es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de cáncer. A pesar de que su consumo está disminuyendo, su prevalencia se encuentra entre el 20 y el 35% en Europa. Además, el tabaquismo pasivo ejerce un efecto nocivo sobre las personas no fumadoras activas. Junto con la HTA, el tabaco es el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que

el abandono del tabaquismo es la medida más eficaz para la prevención de las enfermedades cardiovasculares (24). Todos los pacientes, pero en especial los pacientes hipertensos, deben recibir asesoramiento para el abandono del hábito tabáquico.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Un grupo importante de pacientes son los pacientes de edad avanzada, tanto por el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población occidental como por el manejo específico que implica el tratamiento de la hipertensión arterial en este grupo de edad.

La prevalencia de la HTA aumenta con la edad. Más de dos terceras partes de los mayores de 65 años son hipertensos. Además de esta elevada prevalencia de HTA en los pacientes ancianos, éstos presentan una serie de comorbilidades que condicionan, de forma muy heterogénea, tanto su autonomía como su capacidad funcional. Durante muchos años, la edad avanzada fue un obstáculo para el tratamiento de la HTA, debido a una posible mala tolerancia al tratamiento antihipertensivo y los efectos secundarios de reducir la PA en personas ancianas, cuyos mecanismos reguladores de la PA y de la perfusión de órganos puede estar disminuida (1). Sin embargo, en los últimos años se han publicado numerosos ensayos clínicos en los que se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores (mayores de 65 años) y ancianos (mayores de 80 años) reduce el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Es necesario tener en cuenta también que en los pacientes mayores y ancianos las comorbilidades como el deterioro de la función renal, la enfermedad vascular aterosclerótica y la hipotensión ortostática son mucho más frecuentes y pueden empeorar con el tratamiento hipotensor. Además, los pacientes mayores con frecuencia reciben tratamiento para otras enfermedades y comorbilidades, aumentando el riesgo de interacciones farmacológicas.

En este grupo de edad la HTA tiene una serie de características que hacen de su diagnóstico y manejo un reto para los clínicos. Con frecuencia es necesario realizar una *MAPA*, dado que en estos pacientes existe una mayor prevalencia de HTA de bata blanca, una alteración del perfil circadiano con mayor proporción del perfil "dipper" reducido y una mayor prevalencia de hipotensión postprandial y ortostática. Todas estas situaciones requieren confirmación diagnóstica mediante la realización de una *MAPA* y están asociadas con un mayor riesgo y mortalidad cardiovascular. Además es importante tener en cuenta que la mala calidad del sueño en los ancianos puede afectar a la interpretación de los resultados de la *MAPA* (13).

También es importante tener en cuenta que existe una elevada prevalencia de HTA sistólica aislada debido a la rigidez vascular asociada al envejecimiento (25). Este tipo de HTA plantea el problema de que tanto la PAS como la PAD están relacionadas estrechamente, por lo que si se disminuyen las cifras de la primera también lo harán las de la segunda. Dado que en los pacientes ancianos se ha demostrado que el tratamiento de la HTA reduce tanto la morbimortalidad cardiovascular como la mortalidad por todas las causas, pa-

rece razonable tratar la HTA sistólica aislada. No obstante, debemos tener en cuenta que reduciendo demasiado la PAD se pueden producir efectos secundarios iatrogénicos como la disminución de la perfusión miocárdica (2), caídas, hipotensión ortostática, etc. Todo ello puede limitar la optimización del tratamiento en pacientes de alto riesgo. Por ello, es razonable intentar disminuir la PAS sin comprometer la PAD, adaptando e individualizando los objetivos de control en función de las características de cada paciente.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de confeccionar un tratamiento antihipertensivo en los pacientes ancianos es el hecho de que estos pacientes son más susceptibles de padecer efectos secundarios, cobrando especial importancia las caídas, donde los fármacos antihipertensivos pueden tener una implicación importante. Existen evidencias suficientes de que el tratamiento antihipertensivo en los ancianos disminuye la mortalidad y los eventos cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca, el deterioro cognitivo y el riesgo de ictus, sin embargo también puede producir síncope y caídas.

En el año 2021 se publicó el estudio *STEP* (Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients) (26), realizado en población china, con el objetivo de analizar si un objetivo de control tensional intensivo (PAS entre 110 y menor de 130 mmHg) podía reducir el riesgo cardiovascular en mayor medida que un objetivo estándar (PAS entre 130 y menor de 150 mmHg) en pacientes hipertensos de entre 60 y 80 años de edad. Se incluyeron pacientes tanto diabéticos como no diabéticos. En total el estudio incluyó a 8511 pacientes asignados de forma aleatoria en los dos grupos. La PAS media al final del primer año de seguimiento fue de 127,5 mmHg en el grupo de control intensivo y de 135,3 mmHg en el grupo de control estándar. A los 3 años de seguimiento se produjeron 147 eventos (3,5%) en el grupo de control intensivo y 196 (4,6%) en el grupo de control estándar, resultando estas diferencias estadísticamente significativas (HR 0,74; IC 95% 0,60-0,92; P = 0,007). Dentro de los eventos que se vieron reducidos están el ictus, el síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca descompensada. No mostraron reducciones significativas la revascularización coronaria, la fibrilación auricular y la mortalidad cardiovascular, como tampoco hubo cambios significativos en la función renal entre ambos grupos. La incidencia de mareo, síncope, fractura, angioedema y tos fue similar en los dos grupos, aunque solamente fue significativamente superior la incidencia de hipotensión en el grupo de control intensivo.

Las guías clínicas recomiendan enfocar el tratamiento hacia intervenciones preventivas que, aunque puedan producir efectos secundarios de forma inmediata, conlleven beneficios diferidos en los pacientes cuya esperanza de vida excede el tiempo necesario para obtener dichos beneficios. En un reciente metanálisis (27) se evaluó el tiempo necesario para obtener beneficios ("time to benefit" o "TTB") en prevención de ictus tras el inicio de una terapia antihipertensiva más intensiva que la estándar en adultos de 65 años o mayores. La conclusión fue que el tratamiento intensivo en 200 pacientes ancianos previe-

ne un episodio de ictus tras 1,7 años. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los estudios evaluados, el TTB estimado para cada uno de los estudios fue más relevante para tomar decisiones clínicas que el TTB global. Aquellos estudios centrados en disminuir la PAS por debajo de 150 mmHg mostraron un TTB más prolongado. En el estudio SPRINT (8,7), por ejemplo, en el que se comparó un objetivo de PAS de 140 mmHg frente a un objetivo de 120 mmHg, el TTB para evitar 1 episodio de ictus para 200 pacientes tratados fue de 5,9 años.

En cuanto a la hipotensión ortostática, un reciente estudio transversal evaluó la relación entre la hipotensión ortostática y los patrones circadianos en la población anciana. Finalmente se concluyó que la hipotensión ortostática, muy prevalente en los pacientes ancianos, se relaciona con alteraciones del patrón circadiano de la PA y ambas entidades se relacionan a su vez con un mayor riesgo cardiovascular (16).

Otro aspecto importante en los pacientes ancianos son las caídas. Las caídas y el miedo a caerse que presentan los pacientes de edad avanzada son un problema de salud muy importante. Se relacionan con un elevado riesgo de lesiones, incluyendo fracturas óseas por fragilidad (28), altos costes sanitarios y un gran impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, se trata de un problema subestimado en la práctica clínica y cuya relación con las enfermedades cardiovasculares no se conoce bien. Los datos de encuestas identifican las caídas o el riesgo de caídas entre un 40% y un 60% de los adultos con enfermedades cardiovasculares (29). Este aumento del riesgo de caídas está relacionado con el tratamiento y la polifarmacia (30), la cardiopatía estructural, la hipotensión ortostática y las arritmias, así como las alteraciones de la marcha y el equilibrio, la fragilidad física, el deterioro sensorial y los peligros ambientales. Es, por tanto, un problema que debe abordarse de forma inter y multidisciplinar, prestando especial atención a la prevención. Es necesario incidir y preguntar acerca de las caídas y el riesgo de las mismas, revisar y reevaluar de forma cuidadosa los fármacos que puedan favorecerlas, abordar los demás factores de riesgo cardiovascular implicados y desarrollar enlaces con profesionales fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales (31).

En cuanto al deterioro cognitivo y la demencia, se ha relacionado la HTA en adultos de mediana edad con el desarrollo posterior de deterioro cognitivo y demencia, tanto Enfermedad de Alzheimer como demencia vascular (32,33). No obstante, la relación entre la reducción de la PA y la preservación de la función cognitiva no están claros. Un meta-análisis sobre el impacto de diferentes fármacos antihipertensivos sobre la demencia y la función cognitiva concluyó que el tratamiento antihipertensivo redujo la incidencia y el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en un 9% (34).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES ANCIANOS

El tratamiento de la HTA se basa en dos estrategias fundamentales: Las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento farmacológico. Aunque las intervenciones en el estilo de vida pueden reducir la PA y el riesgo cardiovascular, la mayoría de los pacientes va a precisar tratamiento farmacológico.

Sin embargo, esto no quiere decir que debamos desechar las intervenciones en el estilo de vida en los pacientes que requieren tratamiento farmacológico, si no que éstas pueden retrasar la necesidad del inicio del mismo o complementar el efecto hipotensor de la medicación.

En las últimas décadas se ha demostrado que la reducción de 10 mmHg en la PAS y de 5 mmHg en la PAD se relaciona con una reducción de las complicaciones cardiovasculares y de la mortalidad por todas las causas. Estas reducciones relativas del riesgo son independientes de los valores basales de PA (35), el nivel de riesgo cardiovascular, las comorbilidades, la edad, el sexo y el grupo étnico (36). El tratamiento de la HTA tiene también por objetivo reducir el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), aunque el efecto protector de la reducción de la PA para la función renal es menos evidente, reservándose el mayor beneficio para los pacientes con DM o ERC establecida (37).

El tratamiento antihipertensivo para los pacientes mayores y ancianos presenta unas dificultades particulares, ya que la mayoría de los estudios y ensayos clínicos no incluyen a pacientes frágiles, dependientes o con hipotensión ortostática. Se debe tener en cuenta la situación clínica del paciente, los tratamientos concomitantes y la fragilidad. La edad por sí misma no debe ser un criterio para el inicio o la retirada del tratamiento, ya que la PA elevada es un importante factor de riesgo incluso a edades muy avanzadas (1).

¿Cuándo iniciar el tratamiento para la hipertensión arterial?

De forma general, existe consenso entre las diferentes guías de práctica clínica sobre el inicio del tratamiento de la HTA, combinando medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas, en pacientes con HTA grado 2 o 3. En los pacientes con HTA grado 1 y con un riesgo cardiovascular alto o daño orgánico establecido también se debe iniciar el tratamiento farmacológico.

En cuanto a los pacientes con HTA grado 1 y riesgo cardiovascular bajo o moderado, las últimas guías europeas recomiendan el inicio del tratamiento mediante intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico (1).

El inicio del tratamiento antihipertensivo en los pacientes ancianos ha sido un tema muy discutido, en parte, por la ausencia de consenso en las definiciones de paciente mayor, paciente anciano y paciente frágil. La edad cronológica no suele representar de forma adecuada la edad biológica, ya que hay que tener en cuenta, además, la fragilidad y la independencia funcional del paciente. Incluso en pacientes ancianos (mayores de 80 años) el tratamiento antihipertensivo reduce la mortalidad, el ictus y la insuficiencia cardíaca. Por tanto, no se debe negar o retirar el tratamiento antihipertensivo únicamente en base a la edad.

En numerosos estudios se han demostrado los beneficios de reducir la PA en pacientes mayores de 65 años con PAS en el límite bajo. En el estudio SPRINT (7,38), en el que se incluyó una cohorte de pacientes mayores de 75 años, se demostró una reducción de los riesgos de complicaciones cardiovasculares graves y de la mortalidad en la cohorte

de tratamiento más intensivo. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes recibían tratamiento antihipertensivo previamente, por lo que no se les puede considerar pacientes con HTA grado 1 de forma estricta. Otros estudios, como el estudio HOPE-3 (39) han demostrado el efecto protector de reducir la PA en pacientes mayores de 65 años con HTA grado 1 sin tratamiento previo.

En general se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo en los pacientes mayores (mayores de 65 años) y ancianos (mayores de 80 años) que presenten una PAS mayor o igual a 160 mmHg, y para los pacientes mayores (mayores de 65 años pero menores de 80 años) con HTA grado 1 (PAS 140-159 mmHg) (40). En los pacientes ancianos se recomienda comenzar con monoterapia y en caso de iniciar tratamiento combinado, hacerlo con las dosis más bajas disponibles. Se recomienda evitar los diuréticos de asa y bloqueadores alfa por asociarse con un mayor riesgo de hipotensión y caídas (41,42).

Se debe vigilar de forma estrecha la función renal para detectar de forma precoz una posible disminución del filtrado glomerular relacionada con la reducción de la perfusión renal secundaria a algunos fármacos antihipertensivos.

No se recomienda la suspensión de la medicación antihipertensiva atendiendo únicamente a criterios de edad, ya que la suspensión de este tratamiento conlleva un marcado aumento del riesgo cardiovascular. En el estudio HYVET (43) se objetivó una reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes mayores de 80 años que continuaron con el tratamiento antihipertensivo en comparación con los que lo suspendieron.

Un estudio de cohortes en el que se incluyeron pacientes mayores de la población general y, por tanto, frágiles demostró que una mejor adherencia al tratamiento antihipertensivo se asociaba con una reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular incluso en los pacientes mayores de 85 años (44).

Debemos tener en cuenta que la mayoría de los estudios y ensayos clínicos no incluyen pacientes muy frágiles, dependientes o con hipotensión ortostática, por lo que sus conclusiones no siempre pueden ser inferidas a la población general donde un porcentaje muy importante de los pacientes mayores y ancianos presenta unas comorbilidades y fragilidad elevadas.

Objetivo de cifras de presión arterial

En las últimas décadas ha habido una gran controversia en cuanto a los objetivos de cifras de PA en diferentes grupos de pacientes. Se han realizado numerosos estudios cuyos resultados han sido contradictorios. En algunos de ellos se obtenía un beneficio cardiovascular evidente con una terapia antihipertensiva más intensiva, mientras que otros describían un aumento de las complicaciones cardiovasculares asociado a descensos más marcados de la presión arterial, fenómeno que se conoce como curva en J.

Como ya hemos visto anteriormente, el fenómeno de la curva en J, o curva en U, y sus implicaciones en el manejo de la hipertensión arterial comenzó a discutirse en el año

1979, cuando Stewart publicó un estudio sobre el riesgo de eventos coronarios en función de la reducción de cifras de PA en pacientes con hipertensión arterial (4). Stewart encontró que el riesgo relativo de padecer un infarto de miocardio en pacientes hipertensos era cinco veces mayor en el grupo de pacientes en los que se había conseguido reducir farmacológicamente la PAD a menos de 90 mmHg que en el grupo en el que la PAD se mantuvo entre 100 y 109 mmHg.

El fenómeno de la curva en J se define como la relación entre la presión arterial y el riesgo de morbilidad y muerte cardiovascular, de tal modo que el riesgo de eventos cardiovasculares puede aumentar tanto con niveles demasiado altos como demasiado bajos de PA. Esto se debe a que existe un valor de PA, denominado "*nadir*", por debajo del cual la presión arterial es demasiado baja como para mantener una adecuada perfusión de los órganos vitales, particularmente el músculo cardíaco. Dado que la mayor parte de la perfusión del músculo cardíaco ocurre durante la diástole, unas cifras demasiado bajas de PAD pueden dar lugar a una insuficiente perfusión miocárdica (2).

En la década de los 90 se publicaron varios estudios sobre el fenómeno de la curva en J para la PAS, pero no fue hasta principios de los años 2000 cuando se comenzaron a aportar datos sobre la curva en J para la PAD. Uno de los problemas que se plantearon entonces fue que la reducción de las cifras de PAD está estrechamente relacionada con la reducción de la PAS, la cual permanece demasiado elevada en pacientes con presión de pulso elevada mientras la PAD sigue siendo baja, lo cual puede limitar la optimización del tratamiento en pacientes de alto riesgo. Según esta observación, parece razonable intentar disminuir la PAS sin comprometer la PAD y evitar así efectos secundarios iatrogénicos.

En 2010 se publicó el estudio ACCORD-BP (6), en el que se pretendía evaluar el impacto del tratamiento dirigido a disminuir intensivamente la PAS por debajo de 120 mmHg comparándolo con el tratamiento estándar, sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Para ello se estudió una población de 4733 pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y elevado riesgo cardiovascular. La conclusión fue que el tratamiento hipotensor intensivo no reduce significativamente los eventos cardiovasculares, sin embargo sí que se observó una reducción estadísticamente significativa de ictus fatal y no fatal. No obstante, estos resultados son difíciles de interpretar ya que en el grupo del tratamiento estándar hubo una tasa de complicaciones más baja de la esperada, y en el grupo de tratamiento intensivo la incidencia de efectos adversos derivados del tratamiento (hipotensión ortostática, hiperpotasemia, síncope, bradicardia, arritmias e insuficiencia renal) fue significativamente mayor, sobre todo a partir de cifras de PAS por debajo de 119,3 mmHg ("*nadir*" para la curva en J de la PAS). En resumen, del estudio ACCORD-BP se pueden extraer dos conclusiones: Es importante definir el grupo de pacientes en los que una reducción significativa de la PA puede ser peligrosa y en cuáles, con alto riesgo de ictus, pueden beneficiarse de una terapia más intensiva; disminuir la PAS por debajo de 115 mmHg puede ser peligroso sobre todo en pacientes diabéticos.

En los últimos años se han publicado nuevos estudios acerca de la conveniencia de perseguir unas cifras de PA más bajas en los pacientes con hipertensión arterial. En el año 2015 se publicó la primera parte del ensayo clínico *SPRINT* ("Systolic Blood Pressure Intervention Trial") (7), cuyo objetivo fue analizar si un control intensivo de la PAS por debajo de 120 mmHg se asociaba con una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares, en comparación con un control estándar de la PAS por debajo de 140 mmHg en pacientes de alto riesgo cardiovascular excluyéndose pacientes con diabetes, con un filtrado glomerular por debajo de 20 mL/min/1.73 m² o con proteinuria mayor a 1 g/24 h y con antecedentes de enfermedad cerebrovascular. El estudio se finalizó de forma anticipada, publicándose los resultados en el 2015, al observarse una reducción del riesgo relativo (RR) de complicaciones cardiovasculares fatales y no fatales del 30% y de la mortalidad por cualquier causa del 25% en el grupo de control intensivo en comparación con el grupo de control estándar. Sin embargo, no se objetivó una reducción significativa del ictus o del infarto de miocardio y sí que se observaron tasas más altas de efectos secundarios en el grupo de control intensivo. A partir de este estudio se puede determinar que una estrategia hipotensora más intensiva tiene un efecto beneficioso en pacientes con elevado riesgo cardiovascular. No obstante, este estudio no permite establecer de forma firme un objetivo de PA óptimo debido a que el método empleado para medir la PA fue la medición automática no presenciada, la cual presenta unos valores más bajos que los que se obtienen con el método de medición en consulta convencional utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos. Esto explicaría los valores de PA tan bajos que se obtuvieron en el estudio *SPRINT* en comparación con otros estudios.

En un estudio publicado en 2017 (45) se objetivó que la reducción de la PAS por debajo de 120 mmHg aumentó la incidencia de complicaciones cardiovasculares, excepto de infarto de miocardio e ictus, y muerte. Se objetivó también que la reducción de la PAD por debajo de 70 mmHg también aumentaba el riesgo de complicaciones cardiovasculares, incluyendo en este caso también el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca. Por tanto, el objetivo de PA en pacientes de alto riesgo no es necesariamente la cifra más baja posible, si no que es necesario optimizar la PA sin que el daño producido sobrepase a los beneficios.

El Grupo de Trabajo de la *ESC/ESH* en el año 2018 (1) recomienda que el primer objetivo de tratamiento farmacológico sea una PA por debajo de 140/90 mmHg. Si el tratamiento se tolera bien se pueden establecer entonces unos objetivos más estrictos con valores de PA por debajo de 130/80 mmHg en la mayoría de los pacientes. En los pacientes de más de 65 años los objetivos deben estar entre 130 y 140 mmHg de PAS y menor de 80 mmHg de PAD, pero deben evitarse objetivos de PAS tratada por debajo de 120-130 mmHg. Es muy importante vigilar de forma estrecha la aparición de efectos adversos o problemas de tolerancia. El objetivo de PAS está menos claro, pero se recomienda que esté por debajo de 80 mmHg.

Posteriormente, en el año 2021, se publicó la segunda parte del estudio *SPRINT* (8) con los resultados obtenidos tras un seguimiento medio de 3,3 años a los pacientes incluidos en el estudio. Las tasas de complicaciones cardiovasculares

y de mortalidad por cualquier causa fueron significativamente más bajas en el grupo de control intensivo que en el grupo de control estándar. Sin embargo, los efectos secundarios como la hipotensión, las alteraciones hidroelectrolíticas, el deterioro de la función renal y el síncope fueron significativamente más frecuentes en el grupo de control intensivo que en el de control estándar.

En algunos pacientes, en función de su situación funcional, comorbilidades y fragilidad, las cifras de PA más bajas que se pueden alcanzar podrían ser mayores que las recomendadas, pero cualquier reducción de la PA probablemente sea beneficiosa y se asocie con una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares graves y la mortalidad (1).

En 2021 se publicó también un metaanálisis del grupo *BPLTTC* ("Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration") donde se incluyeron 344.716 pacientes procedentes de 48 ensayos clínicos (9). Este metaanálisis mostró que una reducción de 5 mmHg en las cifras de PAS reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ictus mortal y no mortal, cardiopatía isquémica mortal y no mortal, e insuficiencia cardíaca mortal o que requiera ingreso) en un 10%, independientemente de que exista un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular e incluso en pacientes con valores de PA basales normal-altos o por debajo de 130 mmHg, siguiendo una relación lineal o no en curva en J como se creía previamente. Estos hallazgos sugieren que un objetivo fijo de reducción de las cifras de PA es efectivo de forma similar tanto en prevención primaria como secundaria, incluso en pacientes con niveles de PA para los que no se consideraría iniciar un tratamiento farmacológico.

Ese mismo año se publicó también el estudio *STEP* (Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients) (26), realizado en población china. En este estudio se analizó si un objetivo de control tensional intensivo (PAS entre 110 y menor de 130 mmHg) podía reducir el riesgo cardiovascular en mayor medida que un objetivo estándar (PAS entre 130 y menor de 150 mmHg) en pacientes hipertensos de entre 60 y 80 años de edad. Se incluyeron tanto pacientes diabéticos como no diabéticos. En total el estudio incluyó a 8511 pacientes asignados de forma aleatoria en los dos grupos. La PAS media al final del primer año de seguimiento fue de 127,5 mmHg en el grupo de control intensivo y de 135,3 mmHg en el grupo de control estándar. A los 3 años de seguimiento se produjeron 147 eventos (3,5%) en el grupo de control intensivo y 196 (4,6%) en el grupo de control estándar, resultando estas diferencias estadísticamente significativas (HR 0,74; IC 95% 0,60-0,92; P = 0,007). Dentro de los eventos que se vieron reducidos están el ictus, el síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca descompensada. No mostraron reducciones significativas la revascularización coronaria, la fibrilación auricular y la mortalidad cardiovascular, como tampoco hubo cambios significativos en la función renal entre ambos grupos. La incidencia de mareo, síncope, fractura, angioedema y tos fue similar en los dos grupos, aunque solamente fue significativamente superior la incidencia de hipotensión en el grupo de control intensivo.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las intervenciones en el estilo de vida de los pacientes con HTA son muy importantes ya que pueden retrasar o prevenir la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con HTA grado 1. También pueden potenciar los efectos del tratamiento farmacológico, haciendo que se precisen dosis más bajas de estos fármacos y reduciendo por tanto el riesgo de efectos secundarios y reacciones adversas. El principal inconveniente de este tipo de intervenciones es la adherencia a las mismas. El tratamiento no farmacológico no debe retrasar el inicio del tratamiento farmacológico en pacientes que ya presentan lesión de órgano o un riesgo cardiovascular elevado.

Restricción de sodio en la dieta

La ingesta habitual de sodio, con variaciones entre países y regiones, es de unos 3,5-5,5 gramos al día, lo equivalente a unos 9-12 gramos de sal de mesa al día. Se recomienda una ingesta de sodio de unos 2 gramos al día, o lo que es equivalente a 5 gramos de sal al día (1).

Ingesta de potasio

La ingesta de potasio está inversamente relacionada con la PA, así como con accidentes cerebrovasculares (21). Parece que los niveles de potasio contrarrestan los efectos del sodio sobre la PA, siendo especialmente efectivo un cociente sodio/ potasio bajo, más que la disminución del sodio o el aumento del potasio por separado (3). Este efecto también se ha observado para el riesgo cardiovascular global. Se ha asociado una mayor ingesta de potasio en la dieta con una reducción de la PA y un cierto efecto protector de enfermedad cardiovascular y reducción de la PA (46).

Dieta

Se recomienda una dieta equilibrada rica en verduras, frutas frescas, pescado, frutos secos y ácidos grasos no saturados (aceite de oliva), bajo consumo de carne roja y productos lácteos bajos en grasa. Se ha demostrado en numerosos estudios clásicos que la dieta mediterránea, incluyendo el consumo moderado de vino con las comidas, se asocia con una reducción de complicaciones cardiovasculares y mortalidad por todas las causas (1,23).

Consumo moderado de alcohol

La relación entre el consumo de alcohol, la HTA y el riesgo cardiovascular es lineal. El nivel de contribución del alcohol a la incidencia de HTA varía en función de la cantidad de alcohol ingerida. Un metanálisis indicó que la reducción del consumo de alcohol incluso en personas con un consumo moderado-bajo puede ser beneficiosa y disminuir el riesgo cardiovascular (22). No obstante, se ha relacionado el consumo de alcohol moderado con mayores niveles de colesterol HDL y una menor incidencia de enfermedad coronaria (3).

En general, se aconseja a los pacientes hipertensos un consumo de alcohol de 8 y 14 unidades (1 unidad = 125 mL

de vino o 250 mL de cerveza) a la semana para mujeres y hombres respectivamente, como máximo, además de evitar el consumo diario y los estados de ebriedad (23).

Reducción de peso

El sobrepeso y la obesidad se relacionan con un mayor riesgo y mortalidad cardiovascular. Aunque no se ha establecido un *IMC* óptimo, se recomienda mantener un peso corporal saludable con un *IMC* entre 20-25 para los menores de 60 años, siendo más flexible para los pacientes mayores, así como una circunferencia de cintura menor de 94 cm en los varones y menor de 80 cm en las mujeres (1).

Ejercicio físico

Existe una relación inversa entre la actividad física y la PA. Se ha demostrado que niveles moderados de ejercicio físico son beneficiosos para reducir los niveles de PA así como el riesgo cardiovascular global (3). El ejercicio físico produce un aumento agudo de la PAS seguido de un descenso corto por debajo de las cifras basales (1). Dentro de los diferentes tipos de ejercicio físico o entrenamiento, el que mayor reducción de las cifras de PA ha demostrado es el ejercicio isométrico, seguido del entrenamiento de resistencia aeróbica y posteriormente el entrenamiento de resistencia dinámica (47).

Abandono del tabaquismo

El tabaquismo es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de cáncer. A pesar de que su consumo está disminuyendo, su prevalencia se encuentra entre el 20 y el 35% en Europa. Además, el tabaquismo pasivo ejerce un efecto nocivo sobre las personas no fumadoras activas. Junto con la HTA, el tabaco es el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que el abandono del tabaquismo es la medida más eficaz para la prevención de las enfermedades cardiovasculares (24). Todos los pacientes, pero en especial los pacientes hipertensos, deben recibir asesoramiento para el abandono del hábito tabáquico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En las últimas décadas se han desarrollado varios grupos de fármacos antihipertensivos que han demostrado una disminución del riesgo cardiovascular asociada a su administración en pacientes con hipertensión arterial. Existen 5 clases principales de fármacos para el tratamiento de la HTA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (*IECA*), antagonistas del receptor de la angiotensina II (*ARA-II*), bloqueadores de canales de calcio (*BCC*), diuréticos y bloqueadores beta (*BB*). Otras clases de fármacos, menos utilizados por tener un mayor riesgo de efectos secundarios, pero que puede ser muy útiles en pacientes seleccionados son los bloqueadores alfa (*BA*), fármacos de acción central y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (*ARM*).

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (*IECA*) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (*ARA-II*), son las clases de fármacos más utilizados para el tratamiento de la HTA. No deben combinarse para el tratamiento de la HTA ya que no aportan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de reacciones adversas renales.

Tanto los *IECA* como los *ARA-II* reducen más el riesgo de albuminuria en comparación con otros antihipertensivos y son eficaces para frenar la progresión de la ERC diabética y no diabética. Además son los únicos fármacos antihipertensivos de los que se tiene evidencia de una reducción del riesgo de enfermedad renal terminal (48).

Los *IECA* y *ARA-II* previenen el daño orgánico causado por la HTA como la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y el remodelado vascular. Los *IECA* están indicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-Fer) tras un infarto agudo de miocardio (IAM) ya que han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas (49), mientras que los *ARA-II* hasta el momento no lo han demostrado.

En los anexos 1 y 2 se muestra una lista de los diferentes tipos de *IECA* y *ARA-II* así como sus dosis habitualmente empleadas y dosis máximas. En el anexo 3 se presenta una tabla comparativa de las dosis equivalentes entre los *IECA* y *ARA-II* más utilizados.

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) son una clase de fármacos vasodilatadores potentes que producen la relajación de la musculatura lisa de los vasos arteriales coronarios, cerebrales y periféricos, del miocardio y de las fibras conductoras del impulso cardíaco. Su especificidad por ciertos tejidos y un tipo de canal de calcio hace que tengan menos efectos secundarios de lo que cabría esperar de un bloqueo generalizado de los canales de calcio del organismo (50).

Los BCC se pueden clasificar de diferentes maneras, aunque la más utilizada es según su estructura química, diferenciando entre BCC dihidropiridínicos (amlodipino, barnidipino, lecardipino...), benzotiazepínicos (diltiazem), fenilalquilaminas (verapamilo) o derivados del sotalol (mibefradil) aunque estos últimos no se han comercializado en España y fueron retirados del mercado por efectos adversos graves (50).

En el anexo 4 se presenta una lista de los BCC más utilizados en el tratamiento de la HTA así como sus dosis habituales y dosis máximas.

Diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos y análogos tiazídicos

Los diuréticos son uno de los pilares principales del tratamiento de la HTA junto con los *IECA* y los *ARA-II*. Las guías europeas recomiendan el uso de diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida y similares) o análogos (clortalidona, indapamida) en pacientes con una función renal normal. Sin embargo en los pacientes con un filtrado glomerular por

debajo de 45-30 mL/min las tiazidas son poco eficaces por lo que se recomienda utilizar diuréticos de asa (furosemida o torasemida) (1). El poder natriurético de las tiazidas depende de la cantidad de sodio que llegue al túbulo contorneado distal, su lugar de acción, por lo que en pacientes con cirrosis o insuficiencia cardíaca congestiva, en los que los niveles de sodio en este túbulo puede estar disminuido, se recomienda también priorizar el uso de diuréticos de asa. Los análogos tiazídicos son más potentes que la hidroclorotiazida en la reducción de la PA, tienen una acción más prolongada y no hay evidencia de que presenten una mayor incidencia de efectos secundarios con respecto a las tiazidas (51).

En el anexo 5 se presenta una lista de los diuréticos de asa, tiazídicos y análogos tiazídicos más utilizados, sus dosis habituales y dosis máximas.

Diuréticos de asa: Furosemida y torasemida

Los diuréticos de asa o diuréticos de alto techo son los diuréticos más potentes ya que provocan la excreción del 20-25% del sodio filtrado por la nefrona, actuando a nivel de la rama ascendente del asa de Henle inhibiendo el transporte de Na/Cl y en consecuencia reduciendo la reabsorción de electrolitos y agua, aumentando la presión osmótica de la orina y aumentando la diuresis (52).

Diuréticos tiazídicos: Hidroclorotiazida, altizida

Estos diuréticos actúan en el túbulo contorneado distal bloqueando el sistema de cotransporte de sodio/cloruro, favoreciendo la eliminación renal de sodio (5-10%), cloruro y agua (aunque en menor medida que los diuréticos de asa) al aumentar la presión osmótica de la orina. Produce a su vez una pérdida importante de potasio probablemente debido a una intensificación de la secreción del mismo, así como de magnesio y bicarbonato, habiéndose descrito casos de alcalosis metabólica hipopotasémica o hipoclorémica.

Análogos tiazídicos: Clortalidona, indapamida y xipamida

El mecanismo de acción es el mismo que los diuréticos tiazídicos, actuando en el túbulo contorneado distal inhibiendo el cotransporte de sodio/cloruro y aumentando la presión osmótica de la orina, lo que favorece la eliminación de sodio, cloruro y agua, aunque también produce eliminación de potasio, magnesio y bicarbonato.

Diuréticos ahorradores de potasio: Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) y otros diuréticos ahorradores de potasio: Espironolactona, amilorida y triamtereno

Los ARM como la espironolactona actúan antagonizando la aldosterona a nivel de la porción distal del túbulo renal. Producen un incremento de la excreción urinaria de sodio (aunque en menor porcentaje que las tiazidas) al inhibir su reabsorción en el túbulo distal, eliminando también cloro y agua y reduciendo la eliminación de potasio (ahorradores de potasio). El efecto antihipertensivo de la

espironolactona parece estar en relación con su capacidad para inhibir los efectos de la aldosterona en el músculo liso arteriolar. El triamtereno y la amilorida son diuréticos ahorradores de potasio que actúan inhibiendo los canales de sodio a nivel del túbulo distal de la nefrona y aumentan la excreción de sodio y agua, pero sin eliminar potasio.

La espironolactona es más potente que el triamtereno y la amilorida, aunque ésta última en algunos estudios ha demostrado ser tan efectiva como la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión resistente (53).

Estos fármacos no se utilizan en monoterapia para el tratamiento de la HTA, si no que se asocian habitualmente a otros antihipertensivos, sobre todo tiacidas, para contrarrestar la eliminación de potasio de éstas (52).

En el anexo 6 se presenta una lista de los diuréticos ahorradores de potasio y sus dosis habituales y máximas.

Bloqueadores de receptores beta adrenérgicos

Los bloqueadores beta adrenérgicos o betabloqueantes (BB) son un grupo de fármacos que antagonizan los receptores beta-adrenérgicos. Pueden clasificarse según su cardioselectividad o su actividad simpaticomimética intrínseca (capacidad de generar una respuesta agonista en el receptor beta).

Los BB cardioselectivos tienen mayor afinidad por los receptores beta 1 que se encuentran principalmente en el músculo cardíaco, riñón y adipocitos, mientras que los receptores beta 2 se encuentran en el bronquio, arterias, músculo, páncreas e hígado y son los responsables de la mayoría de efectos adversos de los BB no cardioselectivos. Es por esta razón por la que es preferible el uso de BB cardioselectivos y sin actividad simpaticomimética intrínseca.

Los BB reducen significativamente el riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y de complicaciones cardiovasculares graves comparados con placebo, aunque comparados son otros antihipertensivos, han demostrado una eficacia equivalente en la prevención de complicaciones cardiovasculares graves, excepto en la prevención de ictus (1).

En el anexo 7 se presenta una tabla con los betabloqueantes más empleados en el tratamiento de la HTA, su cardioselectividad, actividad simpaticomimética, dosis habituales y dosis máximas.

Bloqueadores de receptores alfa adrenérgicos

Los bloqueadores alfa adrenérgicos (BA) son tratamientos de segunda o tercera línea reservados para casos en los que el tratamiento de primera línea fracasa o para pacientes con patologías para las que pueden tener un beneficio adicional, como la hipertrofia benigna de próstata debido a su efecto relajante de la musculatura lisa prostática (54).

La doxazosina se mostró eficaz como tratamiento de tercera línea de la HTA en el estudio ASCOT (55). En el estudio PATHWAY-2 la doxazosina resultó más eficaz que el placebo en la reducción de la PA en la HTA resistente, pero menos que la espironolactona (56).

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a un medicamento (RAM) como cualquier respuesta nociva, no intencionada o no deseada, que se produce a las dosis habitualmente utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica. Las reacciones adversas a medicamentos son resultados negativos esperados que son inherentes a la acción farmacológica del medicamento y no siempre son prevenibles. Implican una relación causal entre el fármaco o medicamento y la respuesta nociva (57).

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Los IECA son unos de los fármacos más prescritos y más eficientes en el tratamiento de la HTA, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal, y en general son fármacos con una tolerancia muy buena, incluso en pacientes de edad avanzada. Aunque tienen una incidencia baja de efectos adversos, muchos de ellos son raros e idiosincráticos. Los efectos adversos más comunes son la hipotensión, la hiperpotasemia, la insuficiencia renal y la tos (58).

La tos seca inducida por IECA es una importante reacción adversa ya que genera una importante tasa de suspensión del tratamiento. La incidencia de tos inducida por IECA se ha descrito entre el 5 y el 30% dependiendo de las series y las regiones. No se ha conseguido aclarar la fisiopatología de esta reacción adversa, pero se cree que estos fármacos además de inhibir la síntesis de angiotensina II bloquean también la degradación de productos tusígenos como la bradicinina y la sustancia P, los cuales se acumulan en el tracto respiratorio superior produciendo irritación faríngea y tos. Este fenómeno ocurre desde días a meses tras el inicio del tratamiento y se resuelve tras la suspensión del mismo (59).

Otra reacción adversa, rara pero más importante por su potencial gravedad es el edema angioneurótico o angioedema. Se produce por la acumulación de bradicinina en los tejidos debido a la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), encargada del metabolismo de la bradicinina. La bradicinina actúa sobre los receptores de bradicinina tipo 2 aumentando la permeabilidad vascular y la acumulación de fluido en el tejido subcutáneo y en la submucosa, produciendo el angioedema (60). Habitualmente se produce en la cara, labios, lengua, glotis y laringe, por lo que puede comprometer la viabilidad de la vía aérea y ser potencialmente mortal. Este efecto adverso ocurre más frecuentemente en individuos de raza negra (61). También se han descrito algunos casos de angioedema visceral aislado secundario a IECA localizado sobre todo a nivel del intestino delgado (62–67). Estos pacientes suelen presentar dolor abdominal difuso, diarrea, vómitos y ascitis. Los síntomas pueden ser inespecíficos y simular un abdomen agudo. Se trata de una entidad infra-diagnosticada que puede llevar a un aumento de pruebas

diagnósticas e intervenciones innecesarias si no se sospecha (67).

Otra reacción adversa descrita con los fármacos *IECA* es la pancreatitis aguda. Se han reportado numerosos casos de pancreatitis aguda inducida por fármacos *IECA*, siendo los más frecuentes el lisinopril (68–74), el captopril (75) y el enalapril (76), aunque también hay casos descritos de pancreatitis inducida por benazepril (77) y perindopril (78). En un estudio de casos y controles con más de 5000 pacientes se concluyó que los *IECA* sí parecen aumentar el riesgo de pancreatitis aguda (79). Algunos autores recomiendan incluso monitorizar los niveles de enzimas pancreáticas tras el inicio del tratamiento con *IECA* para detectar de forma precoz reacciones o daño pancreático y poder evitar que progrese a una pancreatitis aguda, que en algunos casos se ha descrito incluso como grave y necrotizante (80,68,71).

Existen también casos descritos de daño hepático inducido por fármacos *IECA*, entre ellos lisinopril (81-86) y ramipril (87).

Los *IECA* pueden producir también insuficiencia renal, sobre todo en combinación con diuréticos, siendo este riesgo mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión vasculorrenal y estenosis de las arterias renales. Además los *IECA* deben utilizarse con precaución en pacientes en hemodiálisis con membranas de alto flujo y/o sometidos a aféresis con lipoproteínas de baja densidad, ya que se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que utilizaban este tipo de membranas (61).

En los pacientes ancianos puede ser necesario un ajuste de la dosis según la función renal basal del paciente y su respuesta tras el inicio del tratamiento, siendo recomendable monitorizar tanto el filtrado glomerular como los niveles de potasio por mayor riesgo de hiperpotasemia (61).

Se han descrito casos de lesiones cutáneas secundarias a *IECA*, para las que se han propuesto varias teorías sobre su mecanismo fisiopatológico que incluyen la interacción antígeno-anticuerpo, implicación del sistema del complemento o mecanismos mediados por bradicinina (88–90). Se han publicado casos aislados de Síndrome de Stevens-Johnson secundarios a *IECA*, uno de ellos en un paciente anciano en relación con ramipril (58) y otro caso secundario a la combinación de captopril y alopurinol (91). También se han descrito casos de pénfigo cutáneo y liquen plano penfigoide inducidos por ramipril (92,93).

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

Los *ARA-II* en general presentan una tolerancia clínica buena y se asocian con una tasa de interrupción por eventos adversos significativamente menor que el resto de fármacos antihipertensivos (94). Los efectos relacionados con la reducción de la actividad de la angiotensina son similares a los *IECA*. En cambio, los efectos relacionados con la vía de la bradicinina, como la tos o el angioedema, son menos frecuentes. Las reacciones adversas descritas suelen ser leves y transitorias, y desaparecen al suspender el tratamiento o se suelen ir atenuando en los días posteriores al inicio del mismo (95). De forma general, se han descrito algunos casos de astenia, dolor osteomuscular, mialgias y calambres musculares.

Los ancianos pueden tener mayor riesgo de hipotensión, hipotensión ortostática, insuficiencia renal prerrenal e hiperpotasemia debido a su mayor tendencia a la hipovolemia (96).

Las reacciones adversas digestivas pueden ser frecuentes. Entre el 1-2% de los pacientes tratados con estos fármacos presenta trastornos digestivos inespecíficos como dolor abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos.

Ninguno de los *ARA-II* aprobados en España (candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán) presentaron evidencia de hepatotoxicidad mayor que placebo en los ensayos clínicos realizados previos a su comercialización, sin embargo, se han descrito varios casos de hepatotoxicidad idiosincrática (*DILI* o “*drug-induced liver injury*”). En la mayoría de los casos esta hepatotoxicidad cursa con un patrón de daño hepatocelular y ocurre entre la primera y la octava semana tras el inicio del fármaco, resolviéndose rápidamente tras la retirada del mismo (97).

Realizando una revisión sistemática en la literatura disponible hasta el momento, se han descrito un total de 25 casos de *DILI* asociados a *ARA-II* comunicados entre 1996 y 2021, de los cuales 7 (28%) estaban asociados a candesartán (98–104), 5 (20%) a irbesartán (105–109), 7 (28%) a losartán (110–116), 4 (16%) a olmesartán (117–120) y 2 (8%) a valsartán (121,122). Hasta el momento no se han descrito casos relacionados con eprosartán o telmisartán. La mediana de edad fue de 59 años. De todos ellos, 21 casos (84%) presentaron un patrón hepatocelular y 4 (16%) un patrón de colestasis. Según la escala de gravedad de la *DILIN* (“*Drug Induced Liver Injury Network*”), 9 casos (36%) fueron leves, 10 (40%) moderados-graves y 6 (24%) graves, pero no se produjo ningún fallecimiento ni ningún caso de trasplante hepático.

El olmesartán se ha relacionado con una enteropatía “*sprue-like*” seronegativa, la cual debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con diarrea de inicio súbito pero de curso crónico sin causa explicable. Se presenta como un cuadro de diarrea severa, pérdida de peso y atrofia vellositaria en la biopsia duodenal, lo cual puede dificultar su diagnóstico al presentarse de forma similar a la celiaquía u otras enteropatías. La suspensión del fármaco resuelve de forma casi inmediata el cuadro. Se han reportado varios casos de enteropatía por olmesartán desde que se describió por primera vez en el año 2012, varios de ellos en pacientes de más de 65 años (123), en uno de ellos además el paciente presentó una alteración de pruebas de función hepática compatible con hepatitis autoinmune (124). Otros casos reportados recientemente sugieren una posible asociación entre otros *ARA-II* (valsartán, irbesartán, telmisartán, losartán, etc.) y enteropatía, lo que sugiere que podría tratarse de un efecto de clase (125-127).

Los *ARA-II* también se han relacionado con casos de pancreatitis aguda inducida por fármacos. Se trata de una entidad rara y de difícil diagnóstico. Aunque no exista reexposición al fármaco que confirme la relación causal, un fármaco puede ser sospechoso de inducir pancreatitis si existe un periodo de latencia consistente entre su administración y el inicio de la pancreatitis habiéndose

descartado otras casusas más frecuentes (127). Hasta el momento se han descrito 8 casos de pancreatitis aguda inducida por *ARA-II*, de los cuales 4 estaban asociados a losartán (127-130), 2 a irbesartán (131,132), 1 a valsartán (133) y 1 a telmisartán (134).

Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, es frecuente la aparición de mareos, vértigo y cefalea. Con menor frecuencia se han descrito casos de ansiedad, nerviosismo, parestias, somnolencia o depresión.

En cuanto a las reacciones adversas cardiovasculares, los *ARA-II* pueden producir hipotensión e hipotensión ortostática sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca y ancianos frágiles (16). Se han descrito casos de palpitaciones, taquicardia y dolor torácico. Existen notificaciones puntuales de angina e infarto agudo de miocardio.

Por otro lado, se han descrito algunos casos de tos seca (1,6%) en algunos ensayos clínicos, aunque con una incidencia similar a placebo en el caso del candesartán y menor comparado con los *IECA*. También se han comunicado casos de resfriado común, rinitis, faringitis, bronquitis y síntomas gripales.

Podría producirse una disminución del filtrado glomerular de forma transitoria y reversible, sobre todo en pacientes en tratamiento con diuréticos o con diabetes. En algunos casos se ha descrito impotencia sexual tanto en hombres como en mujeres, sin embargo parece que esta reacción adversa se relaciona más con diuréticos, bloqueadores de receptores beta y antihipertensivos de acción central (135,136). En el caso del olmesartán se han descrito casos de infecciones genitourinarias y hematuria.

Muy raramente se han descrito casos de reacciones de hipersensibilidad con urticaria, prurito, erupciones cutáneas, espasmo bronquial o anafilaxia. Aunque el candesartán y el olmesartán no afectan a los niveles de bradisinina como los *IECA*, se han comunicado casos puntuales de angioedema inducido por *IECA* o *ARA-II* con edema laríngeo y edema de glotis, especialmente en pacientes que desarrollaron previamente angioedema con *IECA*. La evidencia hasta el momento sugiere que estos casos de angioedema tienen una etiología multifactorial pero también genética (137). En el caso del losartán se han comunicado casos de vasculitis como la púrpura alérgica (138).

Al igual que los *IECA*, los *ARA-II* pueden dar lugar a hipototasemia, especialmente en pacientes tratados con diuréticos o en situación de deshidratación. También se han comunicado algunos casos de hiperglucemia, hiponatremia e hiperuricemia. En el caso del olmesartán, además es frecuente la aparición de hipertrigliceridemia.

Se han reportado casos de anemia secundaria a *ARA-II* en pacientes con DM tipo 2 con un filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min/1.73m² (139). También se han descrito casos de trombocitopenia inmune inducida por *ARA II* como olmesartán (140) y losartán (141,142).

Existen un caso publicado de Síndrome de Stevens-Johnson por losartán en un paciente anciano (143) y un caso de psoriasis cutánea inducida por losartán (144), habiendo sido descritos hasta 9 casos previamente de psoriasis indu-

cida por diferentes *ARA-II* (145). El mecanismo de acción hipotético por el cual los *ARA-II* pueden precipitar la aparición de una psoriasis no se conoce bien, pero se piensa que podría estar implicado un aumento de los niveles de angiotensina II al inhibirse el feedback negativo tras el bloqueo de sus receptores. La angiotensina II parece que aumenta la proliferación de los queratinocitos, lo que explicaría cómo los *ARA-II* pueden precipitar o exacerbar una psoriasis (146).

En julio del año 2018 la "Food and Drug Administration" (*FDA*) publicó una alerta acerca de la presencia de un contaminante potencialmente cancerígeno en algunos lotes del fármaco valsartán, llamado N-nitrosodimetilamina (*NDMA*). Esta alerta trascendió de forma mediática por todo el mundo, lo que provocó la retirada del mercado del valsartán, seguido posteriormente de otros *ARA-II*. Un estudio transversal canadiense investigó la asociación entre la retirada del mercado de los *ARA-II* y los eventos adversos de neoplasias notificados a la *FDA* (147). Se informaron significativamente más eventos adversos de neoplasias con el valsartán en comparación con irbesartán y losartán, aunque todos estos fármacos contenían el mismo contaminante cancerígeno. Un estudio de cohortes unicéntrico evaluó el impacto de esta retirada del mercado en los resultados clínicos y en la prescripción de los fármacos antihipertensivos, concluyendo que no afectó significativamente a los resultados clínicos de la población estudiada (148). En un estudio alemán se analizó el uso de valsartán, el resto de *ARA-II* y los demás fármacos antihipertensivos tras la retirada masiva de valsartán por la *FDA* (149). No hubo cambios en el uso de *IECA*, bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio. La mayoría de los productos genéricos de valsartán retirados fueron reemplazados por otros *ARA-II*, sobre todo candesartán. Tampoco se objetivó una prescripción insuficiente durante este período.

En abril de 2019 la *FDA* clasificó los *ARA-II* comercializados en función de la presencia potencial de impurezas de nitrosamina, aunque de una forma tan compleja que varios años después sigue siendo difícil para los clínicos comprender qué productos *ARA-II* están libres de estas impurezas (150). La confianza de la población en el sistema de salud y en la industria farmacéutica se ha visto mermada, sobre todo en EEUU, y no parece que el problema vaya a esclarecerse de forma inmediata (151).

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

En general, los BCC pueden producir mareo e hipotensión que aparecen sobre todo al inicio del tratamiento y pueden influir en la capacidad de conducción o incluso provocar caídas, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Los ancianos son más susceptibles a padecer las reacciones adversas de los fármacos antihipertensivos, sobre todo hipotensión. Es por ello que se recomienda administrar los BCC por la noche y a la dosis más baja con la finalidad de disminuir el riesgo de hipotensión sintomática, e ir titulando la dosis según la tolerancia (50).

Una de las reacciones adversas más comunes relacionadas con los BCC es el edema maleolar que suele aparecer

dentro de la primera semana de tratamiento y remite de forma favorable al suspenderlo (50,152). También pueden producir rubefacción facial y congestión nasal debido a la vasodilatación arterial.

Los BCC dihidropiridínicos presentan las reacciones adversas principalmente al inicio del tratamiento o al incrementar la dosis. Por lo general estas reacciones adversas desaparecen con el tiempo. Las reacciones adversas cardiovasculares incluyen palpitaciones, hipotensión, enrojecimiento, edema maleolar y pedio y disnea. Desde el punto de vista neurológico pueden producir vértigo, mareo, cefalea y somnolencia.

Los efectos orales y gastrointestinales incluyen náuseas, dispepsia, sequedad bucal e hiperplasia gingival. Ésta última se ha relacionado más con nifedipino que con amlodipino aunque también existen casos descritos con éste último (153).

Se han reportado algunos casos de alteración de pruebas de función hepática inducidas por fármacos BCC. Normalmente este daño hepático es leve y reversible, pero se han descrito algunos casos excepcionales de daño hepático severo. Los BCC que más frecuentemente se han relacionado con esta reacción adversa son el verapamilo, diltiazem, amlodipino y nifedipino, aunque probablemente esto sea debido a que son los BCC que más se utilizan. El patrón de daño hepático varía de unos fármacos a otros, pero suele presentarse como un patrón mixto (hepatocelular y colestásico) (154).

Los BCC pueden producir reacciones cutáneas leves como rash cutáneo en contexto de una reacción alérgica o, más excepcionalmente, reacciones cutáneas graves como reacciones psoriasiformes (155), necrólisis epidérmica tóxica (NET) relacionada sobre todo con amlodipino o diltiazem, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa o eritema multiforme (EM) (152,155–158).

Existen casos descritos de agranulocitosis y trombopenia relacionados con BCC, sobre todo nifedipino (159–162). El nimodipino intravenoso es el BCC más utilizado para revertir el vasoespasmo cerebral que tiene lugar en las hemorragias subaracnoideas por rotura de un aneurisma cerebral, ya que ha demostrado reducir la lesión isquémica secundaria y mejorar el pronóstico neurológico. En una revisión sistemática de la literatura en la que se analizaron un total de 8 artículos con 136 pacientes se encontró que los efectos secundarios más frecuentes de la infusión continua intravenosa de nimodipino fueron la hipotensión arterial, la trombocitopenia, las alteraciones del ritmo cardíaco como fibrilación auricular o flutter, la hepatotoxicidad y las alteraciones gastrointestinales (163). Debido a su efecto inhibitorio de la contracción del músculo liso, nimodipino puede producir también enlentecimiento del tránsito intestinal, estreñimiento e íleo paralítico (164) sobre todo en ancianos, al igual que verapamilo (efecto secundario más frecuente) y diltiazem. Verapamilo y diltiazem pueden producir además bloqueo auriculoventricular por lo que está contraindicado en pacientes con alteraciones de la conducción auriculoventricular (50).

Diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos y análogos tiazídicos

Los pacientes ancianos son muy sensibles a los efectos de los fármacos diuréticos, especialmente a las alteraciones hidroelectrolíticas y a la hipotensión e hipotensión ortostática, siendo potenciales factores precipitantes de caídas (165). Por este motivo se recomienda utilizarlos con precaución, iniciándolos a la mínima dosis posible y, si es posible, no emplearlos durante períodos de tiempo prolongados (52). Otros factores ambientales añadidos como las altas temperaturas o factores fisiológicos como la disminución de la ingesta hídrica pueden producir un estado de hipotensión, inicialmente bien tolerada, por lo que puede pasar desapercibida. Los diuréticos además pueden producir en los pacientes ancianos mareo, confusión, debilidad muscular o visión borrosa, lo que afecta al control postural y aumenta el riesgo de caídas (165,166).

Las tiazidas y los análogos tiazídicos pueden reducir el potasio sérico y tienen un perfil de efectos secundarios menos favorable que los *IECA* y *ARA-II*. También se asocian con efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, incrementando la resistencia a la insulina y aumentando el riesgo de diabetes. Producen también un incremento en los niveles de ácido úrico y de triglicéridos en sangre. Los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio, de los que se hablará más adelante, pueden contrarrestar estos efectos, evitando la pérdida excesiva de potasio y reduciendo la excreción de magnesio, así como contrarrestar también los efectos dismetabólicos de las tiazidas (1,52). Las tiazidas y análogos tiazídicos pueden producir también alcalosis hipopotasémica e hipoclorémica al favorecer la eliminación de cloruro y potasio. Las tiazidas además producen hipercalcemia. Tanto los diuréticos de asa como los tiazídicos producen hiponatremia. Se han descrito casos aislados de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) secundaria a diuréticos tiazídicos (167).

La furosemida y las tiazidas se han relacionado con episodios de pancreatitis aguda (168). La pancreatitis inducida por tiazidas fue descrita por primera vez en 1959 en cuatro pacientes que desarrollaron pancreatitis durante el tratamiento antihipertensivo con clorotiazida (169). Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para este tipo de reacción adversa fueron la constricción del conducto pancreático, los efectos citotóxicos y metabólicos y la hipercalcemia e hipertrigliceridemia inducidas por las tiazidas (170).

Como el resto de fármacos antihipertensivos, estos fármacos pueden desencadenar reacciones cutáneas de diferente gravedad, desde prurito, urticaria y erupciones cutáneas hasta reacciones de fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme (171).

Los diuréticos de asa o de alto techo se asocian con ototoxicidad, que en algunos casos puede llegar a ser permanente (52).

Diuréticos ahorradores de potasio: Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) y otros diuréticos ahorradores de potasio: Espironolactona, amilorida y triamtereno

Los diuréticos ahorradores de potasio pueden producir reacciones adversas leves como vómitos, mareos y cefalea, o graves como deshidratación y alteraciones electrolíticas.

La espironolactona puede producir somnolencia, astenia e intranquilidad, además de ginecomastia e impotencia funcional en varones e hipersensibilidad de las mamas, aumento del vello corporal e irregularidad en los periodos menstruales en las mujeres. La ginecomastia es un efecto adverso reversible (52).

El triamtereno puede producir también hiperpotasemia sobre todo en pacientes ancianos, diabéticos o con alteración de la función renal, pero raramente produce hipotensión ortostática en comparación con otros antihipertensivos.

Dado que este tipo de diuréticos evita la eliminación de potasio, es esperable que los niveles de potasio en sangre puedan aumentar por encima de los valores normales, asociándose la hiperpotasemia con un aumento de la mortalidad sobre todo en pacientes ancianos. En un estudio de cohortes, los niveles de potasio por encima de 4,45 mEq/L se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes, por lo que se deben monitorizar estrechamente los niveles de potasio en sangre en caso de iniciar el tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (172).

Bloqueadores de receptores beta adrenérgicos

Los bloqueadores beta adrenérgicos (BB) o betabloqueantes son fármacos que se toleran favorablemente en general. Sin embargo, es necesario alertar al paciente sobre los posibles efectos sobre la conducción y el manejo de maquinaria, sobre todo en el caso de los betabloqueantes más lipofílicos, así como de la posibilidad de producir mareos y caídas más frecuentemente en pacientes ancianos y con gran fragilidad, en los que éstas puedan tener peores consecuencias. Los betabloqueantes no cardioselectivos (bloqueo beta 1 y beta 2) y los duales (bloqueo alfa y beta) se han asociado con un aumento del riesgo de caídas en ancianos comparados con los betabloqueantes cardioselectivos (165).

Los betabloqueantes cardioselectivos (bloqueo beta 1) no producen broncoconstricción ni vasoconstricción periférica ni alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que son los betabloqueantes de elección en pacientes ancianos, frágiles, diabéticos y asmáticos.

Desde el punto de vista cardiovascular los betabloqueantes pueden producir bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipotensión e insuficiencia cardíaca debido a su efecto inotrópico negativo. Estos efectos adversos son más acusados en los pacientes ancianos ya que tienen mayor riesgo de hipotensión y caídas y también de disfunción del nodo sinusal y alteraciones de la conducción auriculoventricular. Se han descrito casos de fenómeno de Raynaud debido a la vasoconstricción periférica.

Desde el punto de vista respiratorio pueden producir broncoespasmo, sobre todo los betabloqueantes no cardioselectivos (bloqueo beta 1 y beta 2), por lo que éstos deberán ser utilizados con precaución en pacientes con asma o EPOC. Pueden producir también rinitis vasomotora (173).

Desde el punto de vista metabólico, los betabloqueantes, al igual que los diuréticos tiacídicos y particularmente cuando se combinan entre ellos, se asocian con un aumento del riesgo de debut de diabetes en pacientes predispuestos o con síndrome metabólico (1). Por esto motivo se debe evitar su inicio en estos pacientes o utilizarlos con precaución en pacientes diabéticos. Pueden producir también hiperuricemia e hiperlipidemia.

Algunos betabloqueantes son más lipofílicos que otros, como el metoprolol o el propranolol, por lo que atraviesan más fácilmente la barrera hematoencefálica produciendo efectos adversos en el sistema nervioso central como por ejemplo fatiga, impotencia y pérdida de libido, depresión, insomnio, delirio, somnolencia o alteraciones visuales, lo que puede afectar a la capacidad de conducción y manejo de maquinaria, efecto del que se deberá advertir a los pacientes (173).

Como la mayoría de los demás fármacos antihipertensivos, los betabloqueantes pueden producir reacciones adversas cutáneas como rash eritematoso, prurito, alopecia y psoriasis inducida por betabloqueantes (144).

Bloqueadores de receptores alfa adrenérgicos

El principal efecto adverso de los fármacos bloqueadores alfa adrenérgicos (BA) o alfabloqueantes es la hipotensión ortostática, por lo que se recomienda su administración por la noche para minimizar el riesgo de hipotensión y sus posibles consecuencias (mareos, caídas, etc.) y su uso con precaución en personas de edad avanzada (174).

Otros efectos adversos comunes a los alfabloqueantes son los mareos, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, xerostomía, polaquiuria, infecciones del tracto urinario, impotencia y disminución de la libido, etc. La terazosina produce astenia con cierta frecuencia, así como somnolencia y alteraciones de la visión (174).

CONCLUSIONES FINALES

La HTA afecta a unos 1000 millones de personas en el mundo. Esta prevalencia aumenta a medida que las poblaciones, sobre todo las occidentales, envejecen y adoptan estilos de vida más sedentarios, por lo que se estima que la prevalencia llegará a los 1500 millones de personas en el año 2025. La HTA es la principal causa de muerte prematura en todo el mundo y es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes.

El tratamiento de la HTA incluye tanto intervenciones en el estilo de vida como tratamiento farmacológico. La mayoría de los pacientes hipertensos van a requerir tratamiento farmacológico, sin embargo son muy im-

portantes las intervenciones en el estilo de vida de estos pacientes, ya que pueden ayudar a retrasar la necesidad de tratamiento farmacológico o complementar el efecto hipotensor de la medicación, favoreciendo la optimización del tratamiento y disminuyendo los efectos secundarios y reacciones adversas de los fármacos antihipertensivos al requerir dosis más bajas.

Los umbrales de tratamiento son cada vez menos conservadores, a tenor de los resultados de los ensayos clínicos realizados en los últimos años. Este descenso en las cifras objetivo de PA, por otro lado, hace cobrar mayor importancia a los efectos secundarios y reacciones adversas derivados de esta estrategia de tratamiento más intensivo. Estos ensayos clínicos se han llevado a cabo en condiciones muy controladas y la mayoría de ellos no incluyen a pacientes ancianos frágiles o dependientes, por lo que estos resultados podrían no ser extrapolables a la población general, cuya esperanza de vida y, en consecuencia, sus comorbilidades cada vez son mayores. Es por ello que son necesarios ensayos clínicos que incluyan a pacientes en vida real para poder determinar mejor los umbrales de tratamiento y objetivos de PA para este grupo de pacientes evitando los efectos secundarios derivados del tratamiento intensivo como la hipotensión ortostática, las caídas, la hipoperfusión orgánica, el abandono del tratamiento, etc. También es necesario realizar estudios sobre los beneficios del tratamiento de la PA en pacientes mayores y ancianos, así como en pacientes frágiles, y determinar la influencia del tratamiento antihipertensivo sobre esta fragilidad. Son necesarios también estudios para aclarar cuál es realmente el efecto protector del tratamiento antihipertensivo para los pacientes con disfunción cognitiva o demencia.

Las reacciones adversas a fármacos antihipertensivos guardan una gran heterogeneidad debido a la gran variedad de especialidades farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial y a los múltiples mecanismos de acción implicados en la fisiopatología de la hipertensión arterial. Esto dificulta en muchas ocasiones la identificación de las reacciones adversas a los fármacos como tales, por lo que los clínicos deberán tener en consideración que cualquier evento adverso que se produzca en un paciente en tratamiento antihipertensivo podría ser secundario al fármaco si cumple una serie de condiciones. Es importante identificar estas reacciones adversas con el fin de anticiparnos y poder suspender el fármaco sospechoso antes de que la situación nociva progrese. Los pacientes ancianos son más susceptibles de padecer reacciones adversas farmacológicas y más frágiles ante sus consecuencias, por lo que debemos prestar especial atención a cualquier evento adverso que ocurra en este tipo de paciente. Es importante comunicar cualquier reacción adversa dentro del programa de farmacovigilancia que se ha de realizar a lo largo de todo el proceso asistencial. En este sentido, son necesarios más estudios que aúnen y analicen los casos de cada una de las reacciones adversas descritas, con el fin de comprender mejor la fisiopatología de las mismas, lo que nos permitiría anticipar la aparición de estos eventos adversos y prevenir sus consecuencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
2. Banach M, Aronow WS. Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep.* diciembre de 2012;14(6):556-66.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 15 de mayo de 2018;71(19):e127-248.
4. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet Lond Engl.* 21 de abril de 1979;1(8121):861-5.
5. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 1 de septiembre de 2018;3(9):823-8.
6. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 29 de abril de 2010;362(17):1575-85.
7. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 26 de noviembre de 2015;373(22):2103-16.
8. SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 20 de mayo de 2021;384(20):1921-30.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 1 de mayo de 2021;397(10285):1625-36.
10. de Souza MP, Lopes PC, Bazo G, Rocha PRH, Lorenzini DA, Bettiol H, et al. Hypertension defined by the 2017 ACC/AHA guideline is more accurate than 2018 ESC/ESH for detecting early vascular aging in young adults. *Medicine (Baltimore).* 11 de febrero de 2022;101(6):e28841.
11. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Ethnic differences in hypertension inci-

- dence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. junio de 2011;57(6):1101-7.
12. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 27 de febrero de 2002;287(8):1003-10.
 13. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. [Position statement on ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) by the Spanish Society of Hypertension (2019)]. *Hipertens Riesgo Vasc*. diciembre de 2019;36(4):199-212.
 14. Cretu DE, Japie C, Weiss E, Bunea M, Frunza S, Daraban AM, et al. From Clinical Considerations to Theory - Blood Pressure Variability Profiles and Patterns. *Maedica*. junio de 2016;11(2):101-8.
 15. Vinyoles E, Puig C, Roso-Llorach A, Soldevila N, de la Sierra A, Gorostidi M, et al. Role of ambulatory blood pressure on prediction of cardiovascular disease. A cohort study. *J Hum Hypertens*. 25 de marzo de 2022;
 16. Patetta LMA, Reffo A, Trevisan C, Curreri C, Giantin V, Franchin A, et al. Orthostatic hypotension and night-time dipper patterns in geriatric outpatients. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 9 de junio de 2022;
 17. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. 13 de marzo de 2015;116(6):937-59.
 18. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet*. marzo de 2017;49(3):403-15.
 19. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 23 de febrero de 2001;104(4):545-56.
 20. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 31 de marzo de 2017;120(7):1183-96.
 21. Vinceti M, Filippini T, Crippa A, de Sesmaisons A, Wise LA, Orsini N. Meta-Analysis of Potassium Intake and the Risk of Stroke. *J Am Heart Assoc*. 6 de octubre de 2016;5(10):e004210.
 22. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 10 de julio de 2014;349:g4164.
 23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
 24. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 15 de diciembre de 2012;380(9859):2224-60.
 25. Fernández-Llama P, Ayasreh N, Calero F. [Hypertension in the elderly: What we need to know]. *Hipertens Riesgo Vasc*. junio de 2021;38(2):91-8.
 26. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 30 de septiembre de 2021;385(14):1268-79.
 27. Ho VS, Cenzer IS, Nguyen BT, Lee SJ. Time to benefit for stroke reduction after blood pressure treatment in older adults: A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. mayo de 2022;70(5):1558-68.
 28. Munson JC, Bynum JPW, Bell JE, Cantu R, McDonough C, Wang Q, et al. Patterns of Prescription Drug Use Before and After Fragility Fracture. *JAMA Intern Med*. 1 de octubre de 2016;176(10):1531-8.
 29. Manemann SM, Chamberlain AM, Boyd CM, Miller DM, Poe KL, Cheville A, et al. Fall Risk and Outcomes Among Patients Hospitalized With Cardiovascular Disease in the Community. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. agosto de 2018;11(8):e004199.
 30. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 10 de octubre de 2017;17(1):230.
 31. Denfeld QE, Turrise S, MacLaughlin EJ, Chang PS, Clair WK, Lewis EF, et al. Preventing and Managing Falls in Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. junio de 2022;15(6):e000108.
 32. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, Kiran A, Conrad N, Callender T, et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. junio de 2016;47(6):1429-35.
 33. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. junio de 2015;11(6):710-7.
 34. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. junio de 2013;31(6):1073-82.

35. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 1 de enero de 2018;178(1):28-36.
36. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 5 de marzo de 2016;387(10022):957-67.
37. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Nomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 6 de agosto de 2013;185(11):949-57.
38. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 28 de junio de 2016;315(24):2673-82.
39. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 26 de mayo de 2016;374(21):2009-20.
40. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 1 de enero de 2018;178(1):28-36.
41. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Annoni G, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging.* noviembre de 2015;32(11):927-36.
42. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, Van de Borne P, Burnier M, Narkiewicz K, et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press.* diciembre de 2016;25(6):333-6.
43. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* julio de 2014;32(7):1478-87; discussion 1487.
44. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Mancía G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens.* julio de 2017;35(7):1432-41.
45. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet Lond Engl.* 3 de junio de 2017;389(10085):2226-37.
46. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 14 de agosto de 2014;371(7):612-23.
47. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 1 de febrero de 2013;2(1):e004473.
48. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* noviembre de 2017;35(11):2150-60.
49. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* agosto de 2012;33(16):2088-97.
50. Olmedillo Rodríguez M. Curso básico sobre hipertensión. Tema 5. Bloqueantes de los canales del calcio. *Farm Prof.* 2017;31(5):26-32.
51. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mayo de 2015;65(5):1041-6.
52. Cordero Sánchez I, Díaz Gutiérrez Ma J, García Oribe Y, Gardeazabal Ayala Y, Martínez de Luco García E, Martínez de Luco García M. Curso básico sobre hipertensión. Tema 3. Diuréticos. *Farm Prof.* 2017;31(3):23-9.
53. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junio de 2018;6(6):464-75.
54. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int.* diciembre de 2004;94(9):1263-70.
55. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* 1 de julio de 2008;118(1):42-8.
56. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, cross-

- sover trial. *Lancet Lond Engl.* 21 de noviembre de 2015;386(10008):2059-68.
57. Tariq RA, Vashisht R, Sinha A, Scherbak Y. Medication Dispensing Errors And Prevention. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519065/>*
58. Oskay T, Ozçelik T, Kutluay L. Stevens-Johnson Syndrome associated with ramipril. *Int J Dermatol.* julio de 2003;42(7):580-1.
59. Loo HC, Osman F, Ho SL, An SY, Yong YMA, Khoo EM. Incidence of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough in a Malaysian public primary care clinic: A retrospective cohort study. *Malays Fam Physician Off J Acad Fam Physicians Malays.* 28 de marzo de 2022;17(1):66-70.
60. Wilkerson RG, Winters ME. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Emerg Med Clin North Am.* febrero de 2022;40(1):79-98.
61. Díez Gutiérrez B. Curso básico sobre hipertensión. Tema 1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). *Farm Prof.* 1 de enero de 2017;31(1):21-7.
62. Abdelmalek MF, Douglas DD. Lisinopril-induced isolated visceral angioedema: review of ACE-inhibitor-induced small bowel angioedema. *Dig Dis Sci.* abril de 1997;42(4):847-50.
63. Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema of the intestine: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci.* agosto de 2002;324(2):106-8.
64. Wilin KL, Czupryn MJ, Mui R, Renno A, Murphy JA. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Small Bowel: A Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract.* febrero de 2018;31(1):99-103.
65. Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, MacDermott RP. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Clin Gastroenterol.* octubre de 2000;31(3):254-7.
66. Haines EC, Wall GC. Possible angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)-induced small bowel angioedema. *J Pharm Pract.* diciembre de 2011;24(6):564-7.
67. Pinto MB, Vecchio M, Santos MA. A Gut Feeling: Isolated Small Bowel Angioedema due to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *R I Med J* 2013. 1 de agosto de 2022;105(6):28-31.
68. Syed SB, Reyes JVM, Baig M. Lisinopril-Induced Acute Necrotizing Pancreatitis. *Cureus.* 23 de abril de 2021;13(4):e14642.
69. Bracamonte JD, Underhill M, Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 de febrero de 2010;67(3):214-6.
70. Brown KV, Khan AZ, Paterson IM. Lisinopril-induced acute pancreatitis. *J R Army Med Corps.* septiembre de 2007;153(3):191-2.
71. Bedrossian S, Vahid B. A case of fatal necrotizing pancreatitis: complication of hydrochlorothiazide and lisinopril therapy. *Dig Dis Sci.* febrero de 2007;52(2):558-60.
72. Tosun E, Oksuzoğlu B, Topaloğlu O. Relationship between acute pancreatitis and ACE inhibitors. *Acta Cardiol.* octubre de 2004;59(5):571-2.
73. Miller LG, Tan G. Drug-induced pancreatitis (lisinopril). *J Am Board Fam Pract.* abril de 1999;12(2):150-3.
74. Gershon T, Olshaker JS. Acute pancreatitis following lisinopril rechallenge. *Am J Emerg Med.* septiembre de 1998;16(5):523-4.
75. Gorsane I, Ayed TB, Aoudia R, Kaaroud H, Hamida FB, Harzallah A, et al. Simultaneous acute pancreatitis and angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* diciembre de 2019;30(6):1479-84.
76. Carnovale A, Esposito P, Bassano P, Russo L, Uomo G. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* enero de 2003;35(1):55-7.
77. Muchnick JS, Mehta JL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin Cardiol.* enero de 1999;22(1):50-1.
78. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Idiosyncratic pancreatitis associated with perindopril. *JOP J Pancreas.* 10 de noviembre de 2005;6(6):605-7.
79. Kuoppala J, Enlund H, Pulkkinen J, Kastarinen H, Jyrkkä J, Happonen P, et al. ACE inhibitors and the risk of acute pancreatitis—a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* julio de 2017;26(7):853-7.
80. Borgia MC, Celestini A, Caravella P, Catalano C. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor administration must be monitored for serum amylase and lipase in order to prevent an acute pancreatitis: a case report. *Angiology.* septiembre de 2001;52(9):645-7.
81. Al-Rifaie A, Khan MA, Ali A, Dube AK, Gleeson D, Hoeroldt B. Lisinopril-Induced Liver Injury: An Unusual Presentation and Literature Review. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(7):001600.
82. Gurbinder Singh, Amit Kachalia, Jaspreet Kaur, Kinjal Kachalia, Shaojun Liu, Vincent Rizzo. Cholestatic hepatitis: An unusual presentation of lisinopril induced hepatotoxicity | *British Journal of Medical Practitioners.* *Br J Med Pract [Internet].* septiembre de 2014 [citado 13 de agosto de 2022];7(3). Disponible en: <https://www.bjmp.org/content/cholestatic-hepatitis-unusual-presentation-lisinopril-induced-hepatotoxicity>

83. Zalawadiya SK, Sethi S, Loe S, Kumar S, Tchokonte R, Shi D, et al. Unique case of presumed lisinopril-induced hepatotoxicity. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 de agosto de 2010;67(16):1354-6.
84. Droste HT, de Vries RA. Chronic hepatitis caused by lisinopril. *Neth J Med*. febrero de 1995;46(2):95-8.
85. Hilburn RB, Bookstaver D, Whitlock WL. Comment: angiotension-converting enzyme inhibitor hepatotoxicity: further insights. *Ann Pharmacother*. septiembre de 1993;27(9):1142-3.
86. Larrey D, Babany G, Bernuau J, Andrieux J, Degott C, Pessayre D, et al. Fulminant hepatitis after lisinopril administration. *Gastroenterology*. diciembre de 1990;99(6):1832-3.
87. Douros A, Kauffmann W, Bronder E, Klimpel A, Garbe E, Kreutz R. Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature. *Am J Hypertens*. septiembre de 2013;26(9):1070-5.
88. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1 de agosto de 1992;117(3):234-42.
89. Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm Venereol*. noviembre de 2001;81(5):321-5.
90. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 de octubre de 2000;57 Suppl 1:S3-7.
91. Pennell DJ, Nunan TO, O'Doherty MJ, Croft DN. Fatal Stevens-Johnson syndrome in a patient on captopril and allopurinol. *Lancet Lond Engl*. 25 de febrero de 1984;1(8374):463.
92. Ogg GS, Bhogal BS, Hashimoto T, Coleman R, Barker JN. Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol*. marzo de 1997;136(3):412-4.
93. Vignes S, Paul C, Flageul B, Dubertret L. Ramipril-induced superficial pemphigus. *Br J Dermatol*. octubre de 1996;135(4):657-8.
94. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 19 de abril de 2011;123(15):1611-21.
95. Garay I, Vega L, Ganado E. Curso básico sobre hipertensión. Tema 2. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Farm Prof*. 2017;31(2):22-30.
96. Sato H, Takase K, Matsui K, Ishitobi T, Onuma H, Kin S, et al. IgA Vasculitis in an Oldest-old Patient Successfully Treated with Glucocorticoid. *Intern Med Tokyo Jpn*. 15 de enero de 2022;61(2):213-6.
97. Angiotensin II Receptor Antagonists. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548642/>
98. Basile G, Villari D, Gangemi S, Ferrara T, Accetta MG, Nicita-Mauro V. Candesartan cilexetil-induced severe hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. marzo de 2003;36(3):273-5.
99. González-Jiménez D, Varela JM, Calderón E, Galindo J, González de la Puente MA. Candesartan and acute liver injury. *Eur J Clin Pharmacol*. diciembre de 2000;56(9-10):769-70.
100. Vallejo I, García Morillo S, Pamies E. [Acute hepatitis induced by candesartan]. *Med Clin (Barc)*. 25 de noviembre de 2000;115(18):719.
101. Sturm N, Hilleret MN, Dreyfus T, Barnoud D, Leroy V, Zarski JP. [Candesartan Cilexetil (Atacand) induced prolonged severe cholestasis improved by extracorporeal albumin dialysis]. *Gastroenterol Clin Biol*. diciembre de 2005;29(12):1299-301.
102. Lammel-Lindemann JA, Flores-Villalba E, Martagón AJ, DeObeso-Gonzalez E, Puente-Gallegos F. Non-cholestatic acute hepatocellular injury following candesartan administration. *Br J Clin Pharmacol*. enero de 2018;84(1):204-7.
103. Jiménez-Sáenz M, Arroyo Q, Sanjuan M, Herrerías JM. [Candesartan-induced cholestatic hepatitis: a case report]. *Gastroenterol Hepatol*. enero de 2010;33(1):66-7.
104. Hermida Pérez B, Izquierdo Romero M, García López R. Candesartan-induced cholestatic hepatitis: a case report. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. diciembre de 2020;112(12):959-60.
105. Foruny Olcina JR, Moreira Vicente VF, Gómez García M, Morell Hita JL. [Irbesartan-induced acute hepatitis]. *Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2004;27(2):71-2.
106. Péron JM, Robic MA, Bureau C, Vinel JP. [Irbesartan induced acute hepatitis: one case]. *Gastroenterol Clin Biol*. julio de 2005;29(6-7):747-8.
107. Hariraj R, Stoner E, Jader S, Preston DM. Drug points: prolonged cholestasis associated with irbesartan. *BMJ*. 2 de septiembre de 2000;321(7260):547.
108. Annicchiarico BE, Siciliano M. Could irbesartan trigger autoimmune cholestatic hepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2005;17(2):247-8.
109. Tsang L, Fadia M, Chitturi S. A Time to Pause and Reflect: When a Patient with Autoimmune Hepatitis Stops Responding to Corticosteroids. *Case Rep Gastrointest Med*. 2016;2016:7092434.

110. Patti R, Sinha A, Sharma S, Yoon TS, Kupfer Y. Losartan-induced Severe Hepatic Injury: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 28 de mayo de 2019;11(5):e4769.
111. Tabak F, Mert A, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G, et al. Losartan-induced hepatic injury. *J Clin Gastroenterol*. junio de 2002;34(5):585-6.
112. Al-Halawani MZ, Thawabi M, Asslo F, Shaaban H, Shamoon F, Baddoura WJ. Losartan-induced Ischemic Hepatocellular Hepatotoxicity: A Case Report and Literature Review. *J Fam Med Prim Care*. julio de 2014;3(3):272-4.
113. Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother*. diciembre de 1998;32(12):1371.
114. Bosch X. Losartan-induced hepatotoxicity. *JAMA*. 19 de noviembre de 1997;278(19):1572.
115. Nygaard B, Strandgaard S. Marked hepatotoxicity associated with losartan treatment. *Blood Press*. mayo de 1996;5(3):190-1.
116. Nygaard B, Strandgaard S. Marked hepatotoxicity associated with losartan treatment. *Blood Press*. mayo de 1996;5(3):190-1.
117. Riado Minguez D, Gutierrez Garcia ML, Fernandez Rodriguez C. Chronic autoimmune hepatitis triggered by olmesartan. *Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2020;43(10):629-30.
118. de la Torre-Aláez M, Iñarrairaegui M. Drug Liver Injury Induced by Olmesartan Mediated by Autoimmune-Like Mechanism: A Case Report. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(1):001407.
119. Barge S, Zioli M, Nault JC. Autoimmune-like chronic hepatitis induced by olmesartan. *Hepatol Baltim Md*. diciembre de 2017;66(6):2086-8.
120. Rubín de Célix C, Serrano R, García-Buey L. Acute hepatitis due to olmesartan: an uncommon entity. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. marzo de 2021;113(3):223-4.
121. Kiykim A, Altintas E, Sezgin O, Sezer K, Tiftik N, Akbay E, et al. Valsartan-induced hepatotoxicity in a HBs-Ag-Positive patient. *Am J Gastroenterol*. febrero de 2003;98(2):507.
122. Reñé JM, Buenestado J, Sesé E, Miñana JM. [Acute hepatitis induced by valsartan]. *Med Clin (Barc)*. 17 de noviembre de 2001;117(16):637-8.
123. Sotiropoulos C, Sakka E, Diamantopoulou G, Theocharis GJ, Thomopoulos KC. Olmesartan-Induced Enteropathy: A Report of an Unusual Cause of Chronic Diarrhea. *Cureus*. agosto de 2021;13(8):e17004.
124. Odak M, Udongwo N, Alfraji N, Zheng M, Zaidi S. Sprue-Like Enteropathy and Liver Injury: A Rare Emerging Association with Olmesartan. *J Investig Med High Impact Case Rep*. diciembre de 2021;9:23247096211037464.
125. Gosai N, Gosai F. Angiotensin Receptor Blockers Associated Enteropathy-Brief Report. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(3):80-2.
126. Dong YH, Jin Y, Tsacogianis TN, He M, Hsieh PH, Gagne JJ. Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study. *Aliment Pharmacol Ther*. marzo de 2018;47(6):792-800.
127. Arellano L, Altaba A, Santamaria C, García-Vicente JA. [Acute pancreatitis in a patient treated with losartan]. *Aten Primaria*. julio de 2014;46(6):316-7.
128. Anwar SM, Aqsa A, Shaukat R. Losartan-induced Pancreatitis. *Cureus*. 28 de noviembre de 2019;11(11):e6253.
129. Birck R, Keim V, Fiedler F, van der Woude FJ, Rohmeiss P. Pancreatitis after losartan. *Lancet Lond Engl*. 18 de abril de 1998;351(9110):1178.
130. Bosch X. Losartan-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1 de diciembre de 1997;127(11):1043-4.
131. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Acute pancreatitis associated with irbesartan therapy. *Pancreas*. octubre de 2005;31(3):294-5.
132. Fisher AA, Bassett ML. Acute pancreatitis associated with angiotensin II receptor antagonists. *Ann Pharmacother*. diciembre de 2002;36(12):1883-6.
133. Can B, Sali M, Batman A, Yilmaz H, Korkmaz U, Celebi A, et al. Valsartan-induced acute pancreatitis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2014;53(7):703-5.
134. Baffoni L, Durante V, Grossi M. Acute pancreatitis induced by telmisartan overdose. *Ann Pharmacother*. junio de 2004;38(6):1088.
135. Thomas HN, Evans GW, Berlowitz DR, Chertow GM, Conroy MB, Foy CG, et al. Antihypertensive medications and sexual function in women: baseline data from the SBP intervention trial (SPRINT). *J Hypertens*. junio de 2016;34(6):1224-31.
136. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry*. enero de 2015;48(1):1-6.
137. Mathey CM, Maj C, Scheer AB, Fazaal J, Wedi B, Wiczorek D, et al. Molecular Genetic Screening in Patients With ACE Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker-Induced Angioedema to Explore the Role of Hereditary Angioedema Genes. *Front Genet*. 2022;13:914376.
138. Piérard Franchimont C, Henry F, Piérard GE. [Severe pustular and polymorphous vasculitis caused by losartan]. *Ann Dermatol Venereol*. octubre de 2001;128(10 Pt 1):1040-2.
139. Watanabe T, Temma Y, Okada J, Yamada E, Ishida E, Horiguchi K, et al. Angiotensin receptor blockers significantly reduce hemoglobin level in patients with type 2 diabetes mellitus not suffered chronic cardiac

- failure and chronic kidney disease. *Endocr J*. 28 de abril de 2021;68(4):503-7.
140. Sanidas EA, Tzanis G, Papadopoulos D, Barbetseas J, Papademetriou V. Olmesartan worsening known thrombocytopenia. A rare side effect of antihypertensive drugs. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. febrero de 2017;58(1):96-7.
141. Ada S, Yalamanchili M, Friedenber W. Immune thrombocytopenia after losartan therapy. *Ann Intern Med*. 15 de octubre de 2002;137(8):704.
142. Patel DK, Bilkha N, Schnee D. Angiotensin II type 1 receptor blocker-induced immune thrombocytopenia: a case report. *J Med Case Reports*. 15 de julio de 2013;7:183.
143. Bonnici H, Bygum A. [Losartan-induced Stevens-Johnson syndrome in a geriatric patient]. *Ugeskr Laeger*. 26 de marzo de 2007;169(13):1233-4.
144. Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, Shah D, Lal S, Vinakota R, et al. Psoriasis induced by losartan therapy: a case report and review of the literature. *Am J Ther*. mayo de 2011;18(3):e78-80.
145. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Lipsker D, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol*. septiembre de 2002;147(3):617-8.
146. Steckelings UM, Artuc M, Paul M, Stoll M, Henz BM. Angiotensin II stimulates proliferation of primary human keratinocytes via a non-AT1, non-AT2 angiotensin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 4 de diciembre de 1996;229(1):329-33.
147. Cohen Sedgh R, Moon J, Jackevicius CA. Neoplasm Reports in Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Following Angiotensin Receptor Blocker Recalls. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. agosto de 2021;14(8):e007476.
148. Morizio PL, Britnell SR, Ottman AA. Impact of national valsartan recalls on Veterans' outcomes. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:20420986211016172.
149. Rudolph UM, Enners S, Kieble M, Mahfoud F, Böhm M, Laufs U, et al. Impact of angiotensin receptor blocker product recalls on antihypertensive prescribing in Germany. *J Hum Hypertens*. octubre de 2021;35(10):903-11.
150. Gunasekaran PM, Chertow GM, Bhalla V, Byrd JB. Current Status of Angiotensin Receptor Blocker Recalls. *Hypertens Dallas Tex* 1979. diciembre de 2019;74(6):1275-8.
151. Gillette M, Taylor A, Butulija D, Kadiyala H, Jneid H. Reflections of the Angiotensin Receptor Blocker Recall by the FDA and Repercussions on Healthcare. *Cardiovasc Drugs Ther*. agosto de 2020;34(4):579-84.
152. Tuchinda P, Kulthanan K, Khankham S, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers. *Asian Pac J Allergy Immunol*. septiembre de 2014;32(3):246-50.
153. Reddy SC, Midha N, Chhabra V, Kumar D, Bohra GK. Amlodipine Induced Gum Hypertrophy: A Rare Case Report. *Curr Drug Saf*. 2022;17(3):281-3.
154. Calcium Channel Blockers. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 14 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548577/>
155. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions. *J Dermatol*. mayo de 1993;20(5):279-86.
156. Stern R, Khalsa JH. Cutaneous adverse reactions associated with calcium channel blockers. *Arch Intern Med*. abril de 1989;149(4):829-32.
157. Odeh M. Exfoliative dermatitis associated with diltiazem. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(1):101-4.
158. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar TJ. Retrospective analysis of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol*. enero de 2011;56(1):25-9.
159. Breda E, Temperilli L, Sidoti AM, Pauselli F. Nifedipine and thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. septiembre de 1992;68(803):769-70.
160. Voth AJ, Turner RH. Nifedipine and agranulocytosis. *Ann Intern Med*. diciembre de 1983;99(6):882.
161. Bonadonna A, Bisetto F, Munaretto G, Beccari A, Stanic L. Agranulocytosis during nifedipine treatment in a hemodialysis patient. *Nephron*. 1987;47(4):306-7.
162. Heimpel H. Drug-induced agranulocytosis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. diciembre de 1988;3(6):449-62.
163. Viderman D, Sarria-Santamera A, Bilotta F. Side effects of continuous intra-arterial infusion of nimodipine for management of resistant cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage patients: A systematic review. *Neurochirurgie*. septiembre de 2021;67(5):461-9.
164. Wang H, Ma D, Zhu X, Liu P, Li S, Yu B, et al. Nimodipine inhibits intestinal and aortic smooth muscle contraction by regulating Ca²⁺-activated Cl⁻ channels. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 de junio de 2021;421:115543.
165. de Groot MH, van Campen JPCM, Moek MA, Tulner LR, Beijnen JH, Lamoth CJC. The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drugs Aging*. noviembre de 2013;30(11):901-20.
166. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging*. 1 de mayo de 2012;29(5):359-76.
167. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, et al. Thiazide-Associated Hyponatremia

mia, Report of the Hyponatremia Registry: An Observational Multicenter International Study. *Am J Nephrol*. 2017;45(5):420-30.

168. Chaaban N, Kshatriya S. Thiazide-Induced Pancreatitis. *Kans J Med*. 2022;15:220-1.

169. Johnston DH, Cornish AL. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide. *J Am Med Assoc*. 22 de agosto de 1959;170(17):2054-6.

170. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015;15(1):45-51.

171. Sanz-Muñoz C, Martínez-Morán C, Torrero-Antón MV, Miranda-Romero A. [Indapamide-associated Stevens-Johnson syndrome]. *Actas Dermosifiliogr*. mayo de 2008;99(4):321-2.

172. Heras Benito M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero Díaz MT, Muñoz Pascual A. [Serum potassium levels and long-term mortality in the elderly with hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc*. septiembre de 2017;34(3):115-9.

173. Martínez Rodríguez L, Mármol Gutiérrez L. Curso básico sobre hipertensión. Tema 4. Betabloqueantes. *Farm Prof*. 2017;31(4):20-5.

174. del Arco Ortiz de Zárate J. Curso básico sobre hipertensión. Tema 6. Otros antihipertensivos. *Farm Prof*. 2017;31(6):27-31.

ANEXO 1. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA (IECA):

- Captopril.
 - Dosis diaria: 6,25-150 mg/día.
 - Dosis máxima: 150 mg/día.
- Enalapril.
 - Dosis diaria: 2,5-20 mg/día.
 - Dosis máxima: 40 mg/día.
- Lisinopril.
 - Dosis diaria: 5-20 mg/día.
 - Dosis máxima: 80 mg/día.
- Perindopril.
 - Dosis diaria: 5-10 mg/día.
 - Dosis máxima: 10 mg/día.
- Ramipril.
 - Dosis diaria: 2,5-10 mg/día.
 - Dosis máxima: 10 mg/día.
- Trandolapril.
 - Dosis diaria: 0,5-8 mg/día.
 - Dosis máxima: 8 mg/día.

- Quinalapril.
 - Dosis diaria: 10-40 mg/día.
 - Dosis máxima: 80 mg/día.
- Benazapril.
 - Dosis diaria: 5-20 mg/día
 - Dosis máxima: 40 mg/día
- Fosinopril.
 - Dosis diaria: 10-40 mg/día.
 - Dosis máxima: 40 mg/día.
- Cilazapril.
 - Dosis diaria: 1-5 mg/día.
 - Dosis máxima: 5 mg/día.
- Imidapril.
 - Dosis diaria: 5-20 mg/día.
 - Dosis máxima: 20 mg/día.
- Delapril:
 - Dosis diaria: 15-60 mg/día.
 - Dosis máxima: 120 mg/día.

ANEXO 2. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA II (ARA-II)

- Olmesartán.
 - Dosis diaria: 10-40 mg/día.
 - Dosis máxima: 40 mg/día.
- Irbesartán.
 - Dosis diaria: 150-300 mg/día.
 - Dosis máxima: 300 mg/día.
- Valsartán.
 - Dosis diaria: 40-160 mg/día.
 - Dosis máxima: 320 mg/día.
- Candesartán.
 - Dosis diaria: 4-8 mg/día.
 - Dosis máxima: 32 mg/día.
- Losartán.
 - Dosis diaria: 12,5-50 mg/día.
 - Dosis máxima: 100 mg/día.
- Eprosartán.
 - Dosis diaria: 600 mg/día.
 - Dosis máxima: 600 mg/día.
- Telmisartán.
 - Dosis diaria: 20-40 mg/día.
 - Dosis máxima: 80 mg/día.

ANEXO 3. DOSIS EQUIVALENTES DE IECA Y ARA-II

ARA-II		IECA			
		Ramipril	Enalapril	Lisinopril	Captopril
Candesartán	4 mg	2,5 mg	5 mg	5 mg	75 mg
	8 mg	5 mg	10 mg	10 mg	150 mg
	16 mg	10 mg	20 mg	20 mg	300 mg
	32 mg		40 mg	40 mg	
Eprosartán	600 mg	10 mg	20 mg	10 mg	300 mg
Irbesartán	75 mg	2,5 mg	5 mg	5 mg	75 mg
	150 mg	5 mg	10 mg	10 mg	150 mg
	300 mg	10 mg	20 mg	20 mg	300 mg
Losartán	12,5 mg	1,25 mg	2,5 mg	2,5 mg	37,5 mg
	25 mg	2,5 mg	5 mg	5 mg	75 mg
	50 mg	5 mg	10 mg	10 mg	150 mg
	100 mg	10 mg	20 mg	20 mg	300 mg
Olmesartán	10 mg	5 mg	10 mg	10 mg	150 mg
	20 mg	10 mg	20 mg	20 mg	300 mg
	40 mg		40 mg	40 mg	
Telmisartán	20 mg	2,5 mg	5 mg	5 mg	75 mg
	40 mg	5 mg	10 mg	10 mg	150 mg
	80 mg	10 mg	20 mg	20 mg	300 mg
Valsartán	40 mg	2,5 mg	5 mg	5 mg	75 mg
	80 mg	5 mg	10 mg	10 mg	150 mg
	160 mg	10 mg	20 mg	20 mg	300 mg
	320 mg		40 mg	40 mg	

ANEXO 4. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

- Amlodipino:
 - Dosis diaria: 5 mg/día.
 - Dosis máxima: 10 mg/día.
- Barnidipino:
 - Dosis diaria: 10 mg/día.
 - Dosis máxima: 20 mg/día.
- Lercanidipino:
 - Dosis diaria: 10 mg/día.
 - Dosis máxima: 20 mg/día.
- Manidipino:
 - Dosis diaria: 10 mg/día.
 - Dosis máxima: 20 mg/día.
- Nitrendipino:
 - Dosis diaria: 5-10 mg/día.
 - Dosis máxima: 40 mg/día.
- Felodipino:
 - Dosis diaria: 2,5 (insuficiencia hepática grave) - 5 mg/día.
 - Dosis máxima: 10 mg/día.
- Lacidipino:
 - Dosis diaria: 2 mg/día.
 - Dosis máxima: 4 mg/día.
- Nicardipino:
 - Dosis diaria: 20 mg/día.
 - Dosis máxima: 40 mg/día.
- Nifedipino:
 - Dosis diaria: 30 (lib. Rápida) – 40 (lib. Retardada) mg/día.
 - Dosis máxima: 60 (lib. Rápida) – 120 (retardada y oros) mg/día.
- Nimodipino:
 - Dosis diaria: 90 mg/día.
 - Dosis máxima: 90 mg/día.

- Nisoldipino:
 - Dosis diaria: 10 mg/día.
 - Dosis máxima: 40 mg/día.
- Verapamilo:
 - Dosis diaria: 240 mg/día.
 - Dosis máxima: 480 mg/día.
- Diltiazem:
 - Dosis diaria: 60 – 90 (retardada) – 200 (ancianos) mg/día.
 - Dosis máxima: 480 – 240 (retardada) mg/día.

- Altizida:
 - Dosis habitual: 15 mg/día.
 - Dosis máxima: 30 mg/día.
- Clortalidona:
 - Dosis habitual: 25 mg/día.
 - Dosis máxima: 50 mg/día.
- Indapamida:
 - Dosis habitual: 2,5 mg/día; 1,5 mg/día (retardada).
 - Dosis máxima: 5 mg/día.
- Xipamida:
 - Dosis habitual: 10-20 mg/día.
 - Dosis máxima: 80 mg/día.

ANEXO 5. DIURÉTICOS

DIURÉTICOS DE ASA

- Furosemida:
 - Dosis habitual: 40-80 mg/ día (oral)
 - Dosis máxima:
 - » Oral: Dependiendo de la respuesta clínica.
 - » Parenteral: 250-1500 mg/ día.
- Torasemida:
 - Dosis habitual: 2,5-5 mg/día.
 - Dosis máxima: 10 mg/ día oral; 200 mg/día parenteral.

DIURÉTICOS TIACÍDICOS Y ANÁLOGOS

- Hidroclorotiazida:
 - Dosis habitual: 12,5-25 mg/día.
 - Dosis máxima: 50 mg/día.

ANEXO 6. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES (ARM)

- Espironolactona:
 - Dosis habitual: 25-100 mg/día.
 - Dosis máxima: 400 mg/día.

OTROS DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

- Amilorida:
 - Dosis habitual: 5 mg/ día.
- Triamtereno:
 - Dosis habitual: 100-200 mg/ día.
 - Dosis máxima: 300 mg/ día.

ANEXO 7. BLOQUEADORES DE RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS

CARDIOSELECTIVOS B1	D. habitual (mg/día)	D. máxima (mg/día)	Simpaticomimético
▪ <i>Atenolol</i>	50	100	No
▪ <i>Bisoprolol</i>	5	20	No
▪ <i>Metoprolol</i>	100	400	No
▪ <i>Nebivolol</i>	5	40	No
NO CARDIOSELECTIVOS			
▪ <i>Nadolol</i>	40	640	No
▪ <i>Propranolol</i>	80	640	No
BLOQUEADORES ALFA+BETA			
▪ <i>Carvedilol</i>	12,5	50	No
▪ <i>Labetalol</i>	100-200	800-1600	Sí

ANEXO 8. BLOQUEADORES DE RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS

- Doxazosina:
 - Dosis habitual: 1 mg/ día; 4 mg/día (liberación prolongada)
 - Dosis máxima: 16 mg/día; 8 mg/día (liberación prolongada)
- Prazosina:
 - Dosis habitual: 0,5 mg/12 h; 0,5 mg/día en insuficiencia renal.
 - Dosis máxima: 20 mg/día.
- Terazosina:
 - Dosis habitual: 1 mg/día.
 - Dosis máxima: 20 mg/día.