

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES EN SITUACIONES ESPECIALES Y COMPLICACIONES CRÓNICAS: GUÍAS DE RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA 2015. COMITÉ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

### *HYPERTENSION AND DIABETES IN SPECIAL SITUATIONS AND CHRONIC COMPLICATIONS: GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE 2015. COMMITTEE ON HYPERTENSION AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. ARGENTINE SOCIETY OF DIABETES*

Silvana Milrad<sup>1</sup>, Ángela M Luongo<sup>2</sup>, Eva López González<sup>3</sup>, Alicia Beatriz García<sup>4</sup>, Solange Houssay<sup>5</sup>, María Lidia Ruiz Morosini<sup>6</sup>, María Cristina Varela<sup>7</sup>, Alejandro Chertkoff<sup>8</sup>, Mabel Ferraro<sup>9</sup>, Blanca Ozuna<sup>10</sup>, Liliana Glatstein<sup>11</sup>, Natalia Basualdo<sup>12</sup>, Fabiana Calabria<sup>13</sup>, Guillermo Dieuzeide<sup>14</sup>, Julieta Méndez<sup>15</sup>, Alicia Elbert<sup>16</sup>, Alfredo Wassermann<sup>17</sup>, Alberto Villamil<sup>18</sup>, Ricardo Antonucci<sup>19</sup>, Mario Saravia<sup>20</sup>, Ramiro Sánchez<sup>21</sup>, Guillermo Burlando<sup>22</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** la hipertensión arterial (HA) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades de alta prevalencia y frecuentemente asociadas.

**Objetivo:** brindar los conocimientos para la práctica clínica que favorezca la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

**Metodología:** basándonos en la evidencia disponible, los grandes ensayos clínicos publicados en los últimos cuatro años y la adaptación de los recursos diagnósticos y terapéuticos de nuestro país, se elaboraron estas "Recomendaciones para la Práctica Clínica"; enfocando situaciones especiales como embarazo, niñez, adulto mayor y complicaciones crónicas.

**Conclusiones:** la HA aumenta la progresión y el desarrollo de las complicaciones crónicas micro y macrovasculares. El impacto del tratamiento de la HA es significativo en la reducción de la morbimortalidad de las personas con DM y en la aparición y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. En la mayoría de los adultos con HA y DM el objetivo es alcanzar una PA (presión arterial) <140/90 mmHg. Siendo las metas menos estrictas en los adultos mayores frágiles. En personas con trasplante renal, en RAC (relación albúmina/creatinina) >300 mg/g, en jóvenes, los objetivos podrían ser menores (<130-80 mmHg), si se logran sin efectos adversos asociados al tratamiento. Evitar PAD (presión arterial diastólica) <60 mmHg en personas mayores de 60 años.

La elección de fármacos dependerá de la edad, el momento biológico, si existe intolerancia o alguna contraindicación y acorde al objetivo terapéutico de cada complicación crónica. El tratamiento debe ser temprano y las metas terapéuticas deberán ser individualizadas según grupo etario, comorbilidades y daño de órgano blanco.

**Palabras claves:** diabetes, hipertensión arterial, nefropatía, enfermedad cardiovascular, adulto mayor.

#### ABSTRACT

**Introduction:** arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) are diseases of high prevalence which are frequently associated.

**Objective:** to provide useful information and relevant knowledge to support clinical practices that aim at optimizing the diagnosis and offering appropriate therapeutic decisions.

**Methodology:** these Guidelines for Clinical Practice were created based on the evidence available, large clinical trials published in the last years and adapted diagnostic and therapeutic resources in our country. The outcomes of our effort resulted in a set of recommendations, focusing on special situations such as pregnancy, childhood, the elderly, and chronic complications.

**Conclusions:** AH increases the progression and development of chronic micro and macro vascular complications related to DM. The impact of Hypertension treatment is highly significant in reducing morbidity and mortality in people with diabetes, and in the onset and progression of micro and macrovascular complications. In most adults with DM and HA the goal it is to achieve BP <140/90 mmHg. In more vulnerable elderly, targets are less tight. In people with kidney transplantation, ACR (albumin/creatinine ratio) >300 mg/g, young adults, objectives may be lower (<130-80 mmHg) if achieved without adverse events related to treatment. Avoid DBP <60 mmHg in people over 60 years.

The choice of treatment will depend on age, intolerance or any contraindication and according to the therapeutic target of each chronic complication. The treatment should be early and therapeutic goals should be individualized according to the age, comorbidities and target organ damage.

**Key words:** diabetes, hypertension, nephropathy, cardiovascular disease, elderly.

- <sup>1</sup> Hospital Manuel Rocca, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA), Argentina
- <sup>2</sup> Consultorios Médicos Pueyrredón, Banfield. Prov. Bs. As., Argentina
- <sup>3</sup> Consultorio de Nutrición y Diabetes Vicente López, Bs As., Argentina
- <sup>4</sup> Hospital Gral. Agudos E. Tornú, GCBA, Argentina
- <sup>5</sup> Hospital Gral. Agudos E. Tornú, GCBA, Argentina
- <sup>6</sup> Centro de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, CODIME, Argentina
- <sup>7</sup> Hospital Central de San Isidro, Dr. Melchor Posse, Bs As, Argentina
- <sup>8</sup> Hospital de Clínicas, Universidad Buenos Aires, CABA, Argentina
- <sup>9</sup> Hospital de Niños Pedro de Elizalde, CABA, Argentina
- <sup>10</sup> Hospital de Pediatría Juan P Garrahan, CABA, Argentina
- <sup>11</sup> Maternidad Provincial de Córdoba, Córdoba, Argentina
- <sup>12</sup> Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA, Argentina
- <sup>13</sup> Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA, Argentina
- <sup>14</sup> Hospital Ntra. Sra. del Carmen Chacabuco. Prov. Bs As., Argentina

#### **Integrantes de la "Guía de Recomendaciones para la Práctica Clínica"**

Coordinadora: Silvana Milrad

Secretaria: Ángela M. Luongo

Asesores: Guillermo Burlando, Ramiro Sánchez

#### **Comisiones de trabajo:**

Mesa 6: Situaciones especiales: niños y adolescencia. Embarazo. Adulto Mayor. Coordinadora: María Lidia Ruiz. Secretario: Alejandro Chertkoff.

Integrantes: Mabel Ferraro, Blanca Ozuna, Fabiana Calabria, Guillermo Dieuzeide

Mesa 7: Complicaciones crónicas: enfermedad renal, retinopa-

- <sup>15</sup> Hospital Vélez Sarsfield, GCBA, Argentina
- <sup>16</sup> Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Argentina
- <sup>17</sup> Hospital Municipal de Vicente López, Bs.As., Argentina
- <sup>18</sup> Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA, Argentina
- <sup>19</sup> Hospital de Clínicas de la Universidad Buenos Aires, CABA, Argentina
- <sup>20</sup> Hospital Universitario Austral, Prov. Bs As., Argentina
- <sup>21</sup> Fundación Favaloro, CABA, Argentina
- <sup>22</sup> Hospital Gral. Agudos E. Tornú, GCBA, Argentina

Contacto del autor: Silvana Milrad

E-mail:silvana@intramed.net

Correspondencia: Vera 42 3° piso depto. "A" (C1414AOB), CABA, Argentina

Tel.: (5411)-5000-1957

Fecha de trabajo recibido: 30/11/15

Fecha de trabajo aceptado: 21/03/16

tía diabética, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica.

Coordinadora: María Cristina Varela. Secretaria: Julieta Méndez Integrantes: Alicia Elbert, Alfredo Wassermann, Alberto Villamil, Ricardo Antonucci, Mario Saravia

#### **Conflicto de intereses:**

Alejandro Chertkoff: disertante de Laboratorios Craveri; Mario Saravia: consultor de Novartis Argentina, disertante y consultor de Bayer Argentina; Guillermo Burlando: disertante de Laboratorios Craveri, Servier, Gador, Elea y Merck, Sharp & Dohme. Los restantes autores no presentan conflictos de intereses en relación al tema tratado en el presente artículo.

## **INTRODUCCIÓN Y METODOLOGÍA**

### **1 Situaciones especiales: hipertensión arterial en pediatría**

- 1.1 Clasificación
- 1.2 Criterios diagnósticos
- 1.3 Metas terapéuticas
- 1.4 Tratamiento

### **2 Hipertensión arterial en embarazo**

- 2.1 Clasificación
  - 2.1.1 Hipertensión gestacional
  - 2.1.2 Preeclampsia
  - 2.1.3 Hipertensión crónica o preexistente
  - 2.1.4 Eclampsia
  - 2.1.5 Síndrome Hellp
- 2.2 Criterios diagnósticos
- 2.3 Evaluación de la gestante hipertensa
  - 2.3.1 Clínica
  - 2.3.2 Exámenes de laboratorio
  - 2.3.3 Ecografía obstétrica
  - 2.3.4 Eco doppler fetal
- 2.4 Metas terapéuticas

### 2.5 Tratamiento

- 2.5.1 No farmacológico
- 2.5.2 Farmacológico

### **3 Hipertensión arterial en el adulto mayor**

- 3.1 Clasificación
- 3.2 Criterios diagnósticos en el adulto mayor
- 3.3 Metas terapéuticas
- 3.4 Tratamiento
  - 3.4.1 Recomendaciones de tratamiento antihipertensivo en adultos mayores
  - 3.4.2 Recomendaciones de tratamiento de la hipertensión en adultos mayores frágiles

### **4 Complicaciones crónicas: hipertensión arterial en la nefropatía diabética**

- 4.1 Definición de hipertensión y objetivos terapéuticos
- 4.2 Tratamiento
- 4.3 Hipertensión en el tratamiento sustitutivo de la función renal

### **5 Hipertensión arterial en la retinopatía diabética**

- 5.1 Impacto de la HA en la retinopatía diabética
- 5.2 Beneficios del tratamiento de la HA en la evolución de la retinopatía diabética

## **6 Hipertensión arterial en la enfermedad coronaria**

- 6.1 Beneficios del tratamiento de la HA en las complicaciones macrovasculares.
- 6.2 Objetivos de PA en la persona con enfermedad coronaria
- 6.3 Tratamiento

## **7 Hipertensión arterial en DM con enfermedad vascular periférica**

- 7.1 Beneficios del tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad vascular periférica
- 7.2 Tratamiento

## **8 Hipertensión arterial y accidente cerebrovascular**

- 8.1 Impacto
- 8.2 Metas terapéuticas
- 8.3 Beneficios del tratamiento
- 8.4 Tratamiento

## **9 CONCLUSIONES**

## **10 BIBLIOGRAFÍA**

### **INTRODUCCIÓN**

La hipertensión arterial (HA) es un importante problema de Salud Pública por su elevada prevalencia y por ser la principal causa de mortalidad mundial. Uno de cada tres adultos en el mundo presenta HA, siendo el principal factor que contribuye a la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. En Argentina la prevalencia de diabetes (DM) aumentó de 8,4 a 9,8% del año 2005 al 2013, en tanto la HA se mantuvo estable en 34%, según datos de las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (2005/2009/2013)<sup>2-4</sup>. La medicina basada en la evidencia confirma que el descenso de las cifras tensionales en la persona con HA y diabetes disminuye la morbimortalidad micro y macrovascular.

La utilización de las guías de diagnóstico y tratamiento elaboradas en base a la evidencia científica y el conocimiento de expertos es una valiosa herramienta que facilita la optimización del diagnóstico y tratamiento de esta patología. Nos referiremos a situaciones especiales como el embarazo, la niñez, el adulto mayor, también la presencia de complicaciones crónicas que requieren un enfoque específico tanto para diagnóstico como en metas y tipo de tratamiento.

Ante las nuevas evidencias y las modificaciones publicadas en las últimas Guías y Consensos de las Sociedades Internacionales con respecto al manejo de la HA, el Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) realizó un encuentro de expertos en noviembre de 2014 para redactar la Actualización en "Hipertensión arterial y diabetes en situaciones especiales y complicaciones crónicas. Guías de Recomendaciones para la Práctica Clínica".

El objetivo de esta Guía es brindar información de utilidad para la práctica clínica que favorezca la toma de las decisiones diagnósticas y terapéuticas adecuadas a cada paciente, sin olvidar que estas recomendaciones son flexibles y orientativas, siendo el médico el responsable final de la toma de decisiones.

### **METODOLOGÍA**

Para redactar la presente actualización, el Comité de Hipertensión Arterial invitó a más de 20 médicos pertenecientes a los diversos Comités de la SAD y otras Sociedades incluyendo especialistas en Nutrición, Endocrinólogos, Cardiólogos, Nefrólogos, Epidemiólogos, Pediatras u Obstetras elegidos por sus antecedentes académicos, rigor científico y experiencia en el tema.

Se constituyeron siete mesas que trabajaron en forma independiente en los meses previos al encuentro. El 20 de noviembre de 2014 se realizó la reunión de todos los integrantes para consensuar las conclusiones de cada mesa.

Tomando como base la evidencia disponible, los grandes ensayos clínicos publicados en los últimos cuatro años y la adaptación de los recursos diagnósticos y terapéuticos de nuestro país, se elaboraron las recomendaciones finales.

El grado de consenso y el nivel de evidencia alcanzado se expresó según las Normatizaciones de Guías y Consensos de la European Society of Cardiology (ESC)<sup>5</sup>.

### **Recomendaciones:**

- Clase I: evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento.
- Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

- Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opini3n.

- Clase III: evidencia o acuerdo general de que el tratamiento m3todo/procedimiento no es 3til/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Niveles de evidencia:

- Nivel de evidencia A: evidencia s3lida, proveniente de m3ltiples estudios cl3nicos aleatorizados o metaan3lisis.

- Nivel de evidencia B: datos procedentes de un 3nico ensayo cl3nico aleatorizado simple o de grandes estudios no aleatorizados.

- Nivel de evidencia C: consenso de opini3n de expertos y/o de peque3os estudios retrospectivos.

## 1 Situaciones especiales: hipertensi3n arterial en pediatria

### 1.1 Clasificaci3n

El reconocimiento de la hipertensi3n arterial (HA) como patolog3a de ni3os y adolescentes ha aumentado en los 3ltimos a3os. La detecci3n y tratamiento de la hipertensi3n es indispensable para prevenir el da3o en 3rganos blanco (DOB) y la enfermedad cardiovascular cl3nica en el adulto<sup>6-7</sup>.

Hasta hace un tiempo la atenci3n en pediatria se dirigi3a hacia la identificaci3n y tratamiento de las formas secundarias de HA. La probabilidad de identificar una causa secundaria de HA est3 inversamente relacionada con la edad del ni3o y directamente relacionada con el grado de elevaci3n de la misma.

La valoraci3n de la presi3n arterial (PA) tiene que ser parte de la rutina del examen cl3nico en todo ni3o mayor de 3 a3os de edad. Su medici3n debe ser cuidadosa y puede generar ansiedad en el ni3o<sup>6-7</sup>.

### 1.2 Criterios diagn3sticos

La HA en ni3os y adolescentes se define como la presi3n arterial sist3lica (PAS) o presi3n arterial diast3lica (PAD) que en repetidas mediciones (tres o m3s) se encuentra por encima de P95 para sexo, edad y talla. Se considera pre-hipertensi3n la presi3n arterial entre P90 y P95.

Puede hacerse en posici3n sentada o acostada o en la falda de los cuidadores en caso de ni3os peque3os. Se debe tener en cuenta que el tama3o de manguito debe cubrir las dos terceras partes del brazo. La presi3n arterial aumenta de manera paulatina con la edad.

Se dispone de percentilos de PA de base po-

blacional espec3ficos de talla y edad para varones y mujeres de la Task Force<sup>7</sup> adoptadas tambi3n por la Sociedad Argentina de Pediatria<sup>8</sup>. La HA puede asociarse tanto a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pediatria (Tabla 1).

En ni3os, y particularmente adolescentes con DM1, el cambio de percentilo de PA puede asociarse al inicio de nefropat3a incipiente con elevaci3n del valor de excreci3n de albuminuria.

Hay que tener en cuenta que la albuminuria es frecuentemente transitoria en pediatria y la asociaci3n con cambios en la presi3n arterial puede ser un elemento altamente orientador de riesgo. La HA y las alteraciones del ritmo circadiano se han relacionado en adolescentes con DM1 con riesgo mayor de retinopat3a y nefropat3a diab3tica<sup>9</sup>.

En este grupo de pacientes la utilizaci3n del monitoreo de 24 hs podr3a ser de utilidad en adolescentes con DM para valorar la falta de descenso nocturno (*non dippers*) (I-C)<sup>10</sup>.

En DM2, la hipertensi3n es una comorbilidad frecuente por su asociaci3n con la obesidad. Alrededor del 36% de los adolescentes con DM2 la presenta<sup>11</sup>. En estos casos es importante investigar los trastornos del sue3o como apnea obstructiva en ni3os obesos con PA elevada ya que esta asociaci3n es muy frecuente.

- En el Search el 8% de los participantes ten3a HA<sup>12</sup>.

- En el TODAY en DM2 el 11,6% era hipertenso al inicio y el 33,8% al final del mismo (X 3,9 a3os)<sup>13</sup>.

### 1.3 Metas terap3uticas

La presi3n arterial debe tomarse en cada consulta m3dica como m3nimo una vez al a3o, de preferencia dos veces al a3o (I-C).

El objetivo es mantener una PA por debajo del P90. Si se encuentra entre P90 y P95 (prehipertensi3n) se debe iniciar tratamiento no farmacol3gico por tres meses. De no presentar mejor3a convendr3a iniciar tratamiento farmacol3gico.

Ante HA (mayor a P95) comenzar con tratamiento farmacol3gico tanto en DM1 como en DM2 insistiendo en el plan de alimentaci3n y la actividad f3sica adecuada<sup>14</sup>. Se debe considerar el tratamiento farmacol3gico si hay albuminuria o compromiso de 3rgano blanco como hipertrofia card3aca (Tabla 1).

## 1.4 Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas incluyen medidas no farmacológicas como plan de alimentación adecuado en calorías con aporte de sodio reducido y actividad física.

La terapia farmacológica es necesaria si hay HA sintomática o no se logra el descenso de la presión arterial con terapia no farmacológica. El tratamiento debe iniciarse con una única droga.

Las drogas para su uso en niños incluyen: inhibidores de la enzima convertidora (IECA), inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA II), bloqueantes beta (BB), calcioantagonista (CA) y diuréticos.

Los de indicación más precisa son los IECA. Su utilización ha sido segura y efectiva en estudios a corto plazo. El objetivo de la terapia es reducir la presión arterial a menos de Perc 90. Los IECA son medicaciones seguras que además tienen efecto beneficioso en el tratamiento de la albuminuria<sup>7,14</sup>.

Se debe comenzar con la dosis mínima recomendada y adecuarla según respuesta. La dosis del enalapril es 0,08/mg/kg/día hasta 5 mg/día como dosis inicial. La dosis máxima es 0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día. Entre los efectos adversos podemos citar: tos seca, más raramente hiperkalemia, hipoglucemia, aumento de la excreción de Zn, cefaleas, náuseas e hipotensión arterial severa en anestesia<sup>7</sup>.

Es importante considerar en adolescentes mujeres su teratogenicidad y garantizar la anticoncepción durante su utilización. Pueden provocar retraso de crecimiento intrauterino, hipoplasia de túbulos renales, déficit en la osificación, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar y ductus persistente en el feto. Si tiene efectos adversos se puede iniciar CA<sup>7,14</sup>.

Ante la presencia de HA es importante el seguimiento con el especialista en hipertensión o cardiólogo infantil (Tabla 1).

## 2 Hipertensión arterial en el embarazo

Los trastornos hipertensivos complican alrededor del 10% de los embarazos, de los cuales las formas severas constituyen el 4,4% de todos los nacimientos.

La preeclampsia (PE) complica el 3-14% de todos los embarazos, el 30% de las gestaciones múltiples, el 30% de los embarazos en mujeres con DM y el 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión arterial crónica. Sin embargo, dos tercios de todos los casos ocurren en embara-

zadas que, fuera de este desorden, son nulíparas sin otras complicaciones aparentes<sup>15</sup>.

En el año 2012, en Argentina, fue la segunda causa de muerte materna, con el 18,5% de todas las muertes<sup>15</sup>.

### 2.1 Clasificación<sup>16</sup>

#### 2.1.1 Hipertensión gestacional

Es la detección de valores de PA  $\geq 140/90$  mmHg en dos tomas separadas por 6 hs, descubierta por primera vez después de las 20 semanas de gestación. El diagnóstico de hipertensión gestacional o hipertensión inducida por el embarazo (HIE) se confirma si la PA ha retornado a valores normales dentro de las 12 semanas postparto.

#### 2.1.2 Preeclampsia

Es un desorden multisistémico, caracterizado por daño endotelial que se manifiesta, en general, a partir de las 20 semanas de gestación. Se diagnostica con valores de PA  $\geq 140/90$  mmHg asociado a daño de órgano blanco (los órganos que pueden afectarse son: hígado, riñón, SNC, placenta, sistema de la coagulación y cardiopulmonar; según la lesión que presentan y el número de órganos afectados determina la severidad de la misma).

Se puede subclasificar en:

- Preeclampsia leve: cuando los valores de PA son  $\geq 140/90$  mmHg, en dos ocasiones separadas por al menos 4 hs, con proteinuria igual o superior a 300 mg/24 hs y menor a 5 gr/24 hs.

- Preeclampsia grave: cuando los controles de PA son  $\geq 160/110$  mmHg o aún con valores menores, pero asociados a uno o más de los siguientes eventos clínicos o de laboratorio (indicativos de daño endotelial en órgano blanco): proteinuria:  $\geq 5g/24$  hs; alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas); epigastralgia persistente, náuseas, vómitos; dolor en cuadrante superior en el abdomen; alteraciones hematológicas (trombocitopenia (Rto. plaquetas  $<100.000/mm^3$ ), hemólisis, CID (coagulación intravascular diseminada); alteraciones renales: creatinina sérica  $>0,8$  mg/dl, oliguria (menos de 50 ml/hora); alteraciones neurológicas (hiperreflexia tendinosa, cefalea persistente, hiperexcitabilidad psicomotriz, depresión del sensorio); alteraciones visuales (visión borrosa, escotomas centellantes, fotofobia, diplopía, amaurosis fugaz o permanente); restricción del crecimiento intrauterino (oligoamnios); despren-

dimiento de placenta; cianosis, edema agudo de pulmón (sin cardiopatía preexistente).

Excepcionalmente podrá manifestarse antes de las 20 semanas si se asocia a enfermedad trofoblástica gestacional o síndrome antifosfolípido severo.

### 2.1.3 Hipertensión crónica o preexistente

Es la HA diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o HA que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no resuelve a las 12 semanas postparto.

### 2.1.4 Eclampsia

Desarrollo de convulsiones tónico-clónicas y/o de coma inexplicable durante el embarazo o el postparto, en personas con signos o síntomas de preeclampsia.

### 2.1.5 Síndrome Hellp

Grave complicación caracterizada por la presencia de hemólisis, disfunción hepática y trombocitopenia, que representa el mayor grado de daño orgánico de la HA en el embarazo.

## 2.2 Criterios diagnósticos<sup>15,16</sup>

Se diagnostica HA al registro de dos tomas de PA  $\geq 140/90$  mmHg separadas por 6 horas.

Se recomienda internación/observación (ambulatoria o diurna) a toda paciente embarazada con HA gestacional y PAD entre 90 y 99 mmHg para control de PA.

## 2.3 Evaluación de la gestante hipertensa

**2.3.1 Clínica:** anamnesis orientada a la patología, examen clínico completo.

**2.3.2 Exámenes de laboratorio:** función renal y hepática, estudios hematológicos.

### 2.3.3 Ecografía obstétrica

**2.3.4 Eco doppler fetal:** en embarazos de más de 26 semanas.

## 2.4 Metas terapéuticas<sup>17-19</sup>

La meta terapéutica es prevenir la eclampsia, las complicaciones severas cerebrovasculares, cardiovasculares y la muerte materna.

No es recomendable reducir la PAS  $< 120$  y la PAD  $< 80$  mmHg como objetivo del tratamiento farmacológico. Se recomienda<sup>16,17</sup>:

- Iniciar tratamiento farmacológico con PA  $\geq 150/100$  mmHg.

- Evitar el descenso brusco de la PA para no reducir el flujo útero-placentario que pueda comprometer la salud del feto.

- Interrumpir la gestación en pacientes con: eclampsia; HA no controlada; preeclampsia grave con deterioro progresivo de la función renal, hepática y cardíaca; retardo del crecimiento intrauterino con alteración de la vitalidad fetal y/o Doppler patológico (I-B).

En pacientes con HA leve a moderada ( $\geq 140/90$  a  $\leq 155/105$  mmHg), se podrá iniciar medicación antihipertensiva vía oral, con el fin de reducir el riesgo de desarrollar HA severa, aunque no disminuye el riesgo de progresión a preeclampsia, ni la aparición de complicaciones maternas y/o fetales.

El sulfato de magnesio debe utilizarse como droga de primera línea para la prevención de las convulsiones eclámpticas durante el embarazo, parto o puerperio en mujeres con preeclampsia grave. La exposición al sulfato de magnesio in útero no se asocia con riesgo de muerte o incapacidad para los niños a los 18 meses de seguimiento, ni para las madres en el seguimiento a los 2 años (I-A) (Tabla 1).

## 2.5 Tratamiento<sup>14,17,20</sup> (Tabla 1)

### 2.5.1 No farmacológico

Los cambios en el estilo de vida son parte del tratamiento no farmacológico. Como en todas las embarazadas, el uso de alcohol y tabaco se desaconseja. El consumo de alcohol puede empeorar la HA materna y el hábito de fumar se asocia a desprendimiento de placenta y RCIU.

No se recomienda la restricción de sodio en la dieta de pacientes con HA gestacional o preeclampsia.

La suplementación con calcio de al menos 1g/día reduciría el riesgo de preeclampsia en un 78% en las pacientes con alto riesgo (RR=0.22; 95% CI 0.12-0.42) y un 32% en mujeres con bajo riesgo (RR 0.68%, 95% CI 0.49-0.94). Se recomienda la suplementación con calcio con dosis por lo menos 1gr/día en aquellas mujeres con baja ingesta del mismo en su dieta habitual ( $< 600$  mg/día) (I-A).

### 2.5.2 Farmacológico<sup>16,17</sup>

La finalización del embarazo es la terapia apropiada para la madre pero puede no serlo para el feto y/o neonato.

Las drogas recomendadas son:

- Alfa metildopa: 250 a 2.000 mg/día, 250-500 mg en 2 a 4 tomas.
- Labetalol: 200 a 1.200 mg/día en 2 a 3 dosis.
- Nifedipina: 10 a 40 mg/día en 1 ó 2 dosis de liberación lenta.

Si la PA llega a valores de 170/110 mmHg, estamos frente a una emergencia hipertensiva y el tratamiento farmacológico recomendado es:

- Labetalol: 20 mg (1 ampolla) en bolo IV lento. Efecto máximo: a los 5 minutos, repetir de ser necesario, duplicando la dosis (40 mg=2 ampollas) a los 15 minutos, si persiste la HA, duplicar dosis (80 mg=4 ampollas). A los 15 minutos repetir dosis anterior (80 mg=4 ampollas) si no revierten cifras tensionales. Dosis máxima iv total: 220-300 mg u 80 mg por bolo (I-A).

- Nifedipina: 10 mg. Vía oral cada 20-30-40 minutos según respuesta hasta dosis máxima de 40 mg (sólo con paciente consciente) (I-A).

- Hidralazina: 5 mg IV, luego continuar con 5 a 10 mg IV cada 15-20 minutos hasta alcanzar una dosis total de 40 mg. Continuar con la dosis efectiva alcanzada cada 6 hs.

No se recomienda el uso de clonidina por su asociación con efecto hipertensivo al discontinuar: "efecto rebote"; hipotensión arterial brusca con reducción del flujo útero-placentario y depresión del SNC (somnolencia-confusión) que pueden confundir pródromos de eclampsia, ni prazosín o atenolol (se asoció a RCIU- I D) (SOGC, 2009).

Se deberá tener en cuenta que todas las drogas antihipertensivas atraviesan la placenta.

Se contraindican en el embarazo: IECA, ARA II por asociarse a RCIU, oligoamnios, muerte fetal y complicaciones renales del recién nacido (III-A).

### 3 Hipertensión en el adulto mayor

#### 3.1 Clasificación

La población mayor de 65 años va en aumento. Según datos del último Censo Nacional (2010, INDEC) en Argentina era 10,2%, proyectándose para 2025 a 13,5%. La prevalencia de HA en las personas adultas mayores con diabetes es alta, en algunas estadísticas ronda el 81%<sup>21-26</sup>.

Existen diferentes clasificaciones de adultos mayores para el tratamiento de HA: <sup>21,27,28</sup>

- Adulto mayor: entre 65 y 80 años.
- Adulto muy mayor: mayor de 80 años.

Otra clasificación considerada el estado funcional<sup>21</sup>:

- Sub-categoría 1: independiente. Pacientes independientes en actividades de la vida diaria (AVD) que requieren mínima asistencia.

- Sub-categoría 2: frágiles. Requieren asistencia en AVD (subcategoría A: descenso peso, fatiga; subcategoría B: trastornos cognitivos).

- Sub-categoría 3: etapa final. Expectativa de vida menor a 1 año.

Datos del Framingham Hearth Study indican que la mayoría de los adultos mayores desarrolla HA sistólica aislada. Esto sugiere una patogénesis diferente en hipertensos adultos mayores con HA que la diferencia de los individuos con HA clásica. Esto se debería a una notable ampliación de la presión de pulso (PP) en la HA, originando un remodelamiento y engrosamiento de todas las arterias elásticas. El mecanismo involucrado incluye fibrosis, hiperplasia e hipertrofia en las células del músculo liso vascular con pérdida de la contractilidad del mismo, depósitos de colágeno, fragmentación de la lámina de elastina, disfunción endotelial y calcificación arterial con disminución de las fibras elásticas, arterioesclerosis, llevando a cambios en la función vascular con una mayor rigidez arterial<sup>25</sup>.

También debemos tener en cuenta que con la edad se producen cambios a nivel de la masa renal; entre los 30 y 85 años hay una disminución del 20 al 25% de la misma con progresión de la esclerosis y fibrosis intersticial disminuyendo también el filtrado glomerular. Otras variables homeostáticas involucradas son una alteración de la ATP Na<sup>+</sup>- K<sup>+</sup> y el aumento del intercambio de Na<sup>+</sup>- Ca<sup>++</sup>, evidenciándose también una alteración del barorreflejo aórtico y carotideo.

Con respecto a la función cognitiva, la HA no controlada en edades medias de la vida es responsable de hasta un 60% de las demencias en adultos mayores. Diversos estudios, sugieren que el descenso de los niveles de PA brusco en adultos muy mayores contribuye a un deterioro cognitivo más rápido y severo<sup>29</sup>.

#### 3.2 Criterios diagnósticos en el adulto mayor<sup>21,27,28</sup>

Un diagnóstico de HA en persona adulta mayor con DM se establece al determinar PAS >140 y/o PAD >90 mmHg según los procedimientos estandarizados.

Debe considerarse la posibilidad de hipertensión arterial refractaria cuando presenta valores

elevados de presión arterial pese a la utilización de una combinación de tres drogas, a dosis máximas toleradas, una de las cuales debe ser un diurético.

### 3.3 Metas terapéuticas<sup>14,23</sup>

Estudios como el ACCORD y ADVANCE<sup>30,31</sup>, entre otros, incluyeron un porcentaje importante de adultos mayores otorgando evidencia para la meta de PA en este grupo etáreo.

- En el adulto menor de 80 años cuando la PAS es >160 mmHg, hay evidencia sólida para recomendar reducir la PAS entre 150-140 mmHg (I-A).
- En mayores de 65 años entrenados y/o independientes se puede buscar una meta de PAS <140 mmHg si es bien tolerada (II -B).
- En adultos mayores de 80 años con PAS inicial >160 mmHg reducirla a valores entre 140 a 150 mmHg en personas que estén en condiciones físicas y mentales buenas (I-B). Sólo se debe iniciar tratamiento en adultos mayores frágiles que presentan ACV (accidente cerebrovascular), IC (insuficiencia cardíaca) y/o PAS >180 mmHg (I-A) (Tabla 1).

### 3.4 Tratamiento<sup>14,17,21,27,29,32</sup>

Tanto las guías internacionales como las nacionales recomiendan incluir, en primer lugar, el tratamiento no farmacológico y posteriormente el tratamiento farmacológico.

Se debe enfatizar el descenso de peso, reducir el consumo de sodio, el aumento de la actividad física aeróbica y la cesación tabáquica.

Al iniciar el tratamiento farmacológico debemos recordar que la farmacocinética de las drogas es diferente en este grupo etáreo por presentar:

- Alteraciones en la absorción: menor producción gástrica de ácido clorhídrico y disminución en la motilidad gastrointestinal.
- Alteraciones en la distribución: disminución en la masa corporal total con aumento de la grasa corporal y disminución de la albúmina plasmática.
- Alteraciones en el metabolismo: disminución de la masa y el flujo hepático alterando su capacidad metabólica.
- Alteraciones en la excreción: por la disminución del filtrado glomerular y flujo renal.

Ya desde la década de 1990 con los estudios SHEP, SYSTEUR, SYST-CHINA y STOP 2 quedó demostrado que el tratamiento farmacológico es efectivo disminuyendo la morbilidad CV, la ECV, el ACV y mortalidad.

En mayores de 65 años el uso de drogas de

clase específica es similar al recomendado en la población general.

En personas hipertensas adultas mayores con PP aumentada, la PAS se debe descender lentamente y los descensos de PAD puede aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) con lo cual se debe evaluar cuidadosamente todo signo o síntoma, en especial los causados por IAM o insuficiencia cardíaca (IC). En personas con PAD elevada y enfermedad arterial coronaria (EAC) con evidencia de isquemia miocárdica, la PA deberá ser descendida lentamente y evitar disminuir la PAD a <60 mmHg en personas mayores de 60 años (II-C)<sup>29</sup> (Tabla 1).

#### 3.4.1 Recomendaciones de tratamiento antihipertensivo en adultos mayores<sup>21,23,28</sup>

- Todos los agentes antihipertensivos son recomendados (I-A).
- En el adulto mayor con DM los fármacos de primera elección son IECA o ARA II (I-A)<sup>21</sup>.
- Se prefieren los CA y diuréticos en HAS aislada en personas sin diabetes (I-A).
- En mayores de 80 años con buen estado general no deben utilizarse más de dos fármacos con excepción de una PAS >180 mmHg (I-A).

#### 3.4.2 Recomendaciones de tratamiento de la hipertensión en adultos mayores frágiles<sup>21,23,28</sup>

- Sólo se debe iniciar tratamiento en adultos mayores frágiles que presentan ACV, IC y/o PAS >180 mmHg (I-A).
- En adultos mayores frágiles la decisión terapéutica debe adaptarse a la tolerancia individual (I-C).

Hipertensión arterial en pediatría <sup>7,8,10,14</sup>	Recomendación y nivel de evidencia
La HA en niños y adolescentes se define como la PAS o PAD que en repetidas mediciones (tres o más) se encuentra por encima de Per c 95 para sexo, edad y talla	(I-A)
La utilización del monitoreo de 24 hs podría ser de utilidad en adolescentes con DM para valorar la falta de descenso nocturno ( <i>non dippers</i> )	(I-C)
La PA a un niño debe tomarse en cada consulta médica como mínimo una vez al año, de preferencia dos veces al año	(I-C)
Los de indicación más precisa son los IECA. Su utilización ha sido segura y efectiva en estudios a corto plazo	(II-B)

Hipertensión arterial en pediatría <sup>7,8,10,14</sup>	Recomendación y nivel de evidencia
Es importante considerar en adolescentes mujeres teratogenicidad y garantizar la anti-concepción durante utilización de IECA	(I-A)
Con efectos adversos de IECA se puede iniciar CA	(I-C)
Hipertensión arterial en el embarazo <sup>15-20</sup>	
Se diagnostica hipertensión arterial al registro de dos tomas de presión arterial igual o mayor a 140/90 mm Hg, separadas por 6 hs	(I-A)
- Iniciar tratamiento farmacológico con PA $\geq 150/100$ mmHg - Evitar el descenso brusco de la PA para no reducir el flujo útero-placentario - Interrumpir la gestación en pacientes con: eclampsia, HTA no controlada, preeclampsia grave con deterioro de la función renal, hepática y cardíaca, retardo de crecimiento intrauterino, alteración de vitalidad fetal y/o doppler patológico	(I-B)
No se recomienda la restricción de sodio en la dieta de pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia	(I-C)
Las drogas recomendadas: alfa metildopa, labetalol, nifedipina	(I-A)
Contraindicados: IECA y ARA II	(III-A)
Hipertensión arterial en el adulto mayor <sup>14,21,23,27,28,29</sup>	
En mayores de 65 años entrenados y/o independientes se puede buscar una meta de PAS < a 140 mmHg si es bien tolerada	(II-B)
En mayores de 80 años independientes en adecuadas condiciones físicas y mentales con PA >160 mmHg reducir la PAS entre 150-140 mmHg	(I-A)
Sólo debe iniciarse tratamiento en adultos mayores frágiles que presentan ACV, IC y/o PAS >180 mmHg	(I-A)
Todos los agentes antihipertensivos son recomendados; en adulto mayor con DM los fármacos de primera elección son IECA o ARA II	(I-A)
En mayores de 80 años no deberían utilizarse más de dos fármacos con excepción de una PAS >180 mmHg	(I-A)
En adultos mayores frágiles la decisión terapéutica se debe adaptar a la tolerancia individual	(I-C)
Evitar descender la PAD a <60mmHg en personas >de 60 años en particular en aquellos con EAC	(II-C)

**Tabla 1:** Situaciones especiales.

#### 4 Complicaciones crónicas: hipertensión arterial en la nefropatía diabética

La DM constituye la etiología más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC), superando el tercio de los pacientes incidentes en hemodiálisis

en Europa, Estados Unidos y varios países de América Latina incluyendo Argentina<sup>32</sup>. La HA está frecuentemente asociada a la DM2 desde su diagnóstico<sup>13,33</sup>. La prevalencia de HA en la DM duplica la de la población general, constituyendo el factor de mayor impacto en la progresión de la nefropatía por diabetes (NFD). El aumento de la PA incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) y de progresión de la ERC, en tanto el tratamiento antihipertensivo disminuye el RCV y es el factor más importante para retardar la progresión de la ERC. El 40% de los pacientes con DM2 tiene NFD y el 20% de ellos progresará a la ERC terminal. Para clasificar los estadios de ERC se recomienda estimar el FGe por la fórmula del MDRD-4, y medir la relación albúmina/creatinina (RAC) en una muestra espontánea de orina, evitando la recolección de orina de 24 hs que constituye una fuente de error muy frecuente<sup>34</sup>.

#### 4.1 Definición de hipertensión y objetivos terapéuticos

Se considera HA: PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg<sup>27-35-36</sup> aunque la relación con el RCV y la ERC es creciente y continua a partir de 115/75 mmHg. Las recomendaciones recientes consideran que los objetivos para el tratamiento de la HA son PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg (I-A). Los estudios incluyeron principalmente individuos mayores de 60 años y con RCV elevado, en tanto no disponemos evaluaciones en otros grupos. Cuando el paciente presenta RAC >300 mg/g los objetivos podrían ser menores (<130/80 mmHg) (IIb-C). Los estudios clínicos randomizados demostraron beneficios micro y macrovasculares asociados con menores niveles de PA, menor progresión del daño renal y disminución de la albuminuria, de la inflamación vascular y el RCV. El incremento de la rigidez vascular relacionado con la edad incrementa la PP principalmente a partir de los 55-60 años, con mayor RCV y renal cuando supera los 60 mmHg<sup>37,38</sup>. Algunos estudios han observado una curva en J de asociación entre PAD y eventos coronarios<sup>30</sup>. La prevención de la progresión de la NFD podría requerir niveles menores de PA que la de los eventos coronarios (EC). En adultos mayores con presión de pulso elevada podría considerarse nivel objetivo de PAS más elevado (140-150 mmHg) (I-B).

El objetivo para el nivel de PA debería considerarse individualmente teniendo en cuenta la edad,

la salud vascular general, los antecedentes coronarios o cerebrovasculares y la persistencia de albuminuria (I-C).

## 4.2 Tratamiento

Todos los pacientes con DM deberían recibir consejo para adoptar hábitos de vida saludables para alcanzar los niveles deseados de PA (I-B)<sup>39</sup>. La ingesta de Na debería ser <2.300 mg/día; ingestas mayores se asocian a incremento de la PA, alteración hemodinámica renal y proteinuria, efectos incrementados por el sobrepeso. Inversamente, las dietas bajas en Na producen beneficios sobre la estructura y función cardíaca y renal, disminuyendo la incidencia de HVI, ACV, proteinuria y progresión del daño renal. En los pacientes con PA<130-85 mmHg y albuminuria persistente debería optimizarse el control glucémico, restringir la ingesta de Na a <2.000 mg/día y la proteica a 0,8 g/kg peso ideal, ya que ambas se asocian con hiperfiltrado y proteinuria<sup>40</sup>.

El tratamiento antihipertensivo disminuye la velocidad de declinación del FG en pacientes con y sin DM. Las drogas que mostraron mayor efectividad para disminuir la progresión de la NFD son los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) (I-B)<sup>40</sup>. Tanto los IECA como los ARAll mostraron disminuir similarmente la progresión de la NFD en DM1 y DM2, especialmente en pacientes con proteinuria persistente. En pacientes con albuminuria podrá indicarse un ISRAA como nefroprotector, aún sin HA en DM2, estando más controvertido en DM1<sup>41</sup>. El 20% de los beneficios de los ISRAA en pacientes con DM se relaciona con la mayor reducción de la proteinuria, en tanto su persistencia se asocia a peor pronóstico renal; dosis mayores de un ISRAA o la asociación con otro ISRAA no mejoró la sobrevida renal, observándose incremento de los eventos cardiovasculares principalmente secundarios a hipotensión e hiperkalemia<sup>42-44</sup>, por cuanto estas asociaciones para incrementar el efecto antiproteinúrico o antihipertensivo se encuentran actualmente desaconsejadas (III-B)<sup>27,35,36</sup>. La indicación de un diurético actúa sobre la sodio-sensibilidad, disminuye los niveles de PA y previene la hiperkalemia inducida por ISRAA, incrementando además el efecto antiproteinúrico<sup>45</sup>. La clortalidona demostró ventajas comparativas con respecto a la hidroclorotiazida<sup>46</sup>. En pacientes con FGe <40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deben preferirse los diuréticos de

asa. La mayor parte de los hipertensos refractarios tiene expansión de volumen que podría resolverse ajustando la ingesta de sodio y la indicación de diuréticos.

Los BB sólo deberían utilizarse en pacientes con antecedentes coronarios o IC, prefiriéndose los de 3° generación como carvedilol por la actividad  $\alpha\beta$ -bloqueante y el efecto vasodilatador, en tanto carvedilol y nebulolol incrementan la producción de óxido nítrico. Los CA serían una elección preferible en la mayoría de los pacientes, mientras otras drogas podrían indicarse en HA refractaria<sup>45</sup>. La mayoría de los pacientes requerirá asociar 2 ó 3 drogas antihipertensivas (I-A). La asociación con antagonistas de la aldosterona (AA), espironolactona y eplerenona mostró mayor reducción de la proteinuria y protección renal, aunque la utilización de estas drogas en pacientes con nefropatía puede producir incremento de la kalemia y la creatininemia dependiendo de los niveles previos<sup>47</sup>. No disponemos aún estudios clínicos en pacientes con enfermedad renal avanzada. La creatininemia y kalemia deben controlarse en los pacientes que reciben diuréticos o ISRAA a los 7-15 días de realizar un ajuste de dosis o cada 3-6 meses en pacientes con tratamiento estable<sup>13</sup>. Al administrar un ISRAA se puede observar reducción inicial del FG de hasta el 30% relacionada con disminución del hiperfiltrado pero sin deterioro estructural (I-A).

## 4.3 Hipertensión en el tratamiento sustitutivo de la función renal

El 80-90% de los pacientes incidentes tanto en tratamiento con hemodiálisis como con diálisis peritoneal presenta HA<sup>48</sup>. La sobrecarga de volumen y otras alteraciones metabólicas y estructurales incrementan la PA más allá de la etiología que causó la enfermedad renal<sup>49</sup>. El paciente debe alcanzar el peso más adecuado ("peso seco") antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo. En el tratamiento de hemodiálisis no existe acuerdo para determinar el valor más representativo (pre, intra o postdialítico) para diagnosticar HA o para iniciar el tratamiento antihipertensivo. Algunos estudios sugieren que este valor surge del MAPA (monitoreo ambulatorio de la presión arterial) o de la presión domiciliaria. Las guías KDOQI consideran de utilidad los niveles pre y postdiálisis, estableciendo como valores recomendables <140/90 mmHg y 130/80 mmHg respectivamente. Múltiples estudios muestran una curva en J o U relacionando la PA con la morbi-

mortalidad CV, valores prediálisis <110 mmHg, así como de 150-159 mmHg mostraron aumento en la mortalidad<sup>50</sup>. No existe evidencia sobre la superioridad de alguna clase de antihipertensivos en la morbimortalidad de estos pacientes.

En los pacientes trasplantados renales la HA está presente en el 60-80%, alcanzando objetivos con el tratamiento sólo en un 5-10%, implicando un enorme desafío para la evolución del injerto, la ECV y la mortalidad. Las guías KDIGO establecen que los pacientes trasplantados con PA>130/80 mmHg deberían ser tratados para alcanzar un objetivo de PA≤130/80 mmHg independientemente del nivel de albuminuria (IIa-C)<sup>51</sup> (Tabla 2).

## **5 Hipertensión arterial en la retinopatía diabética**

La retinopatía diabética (RD) afecta a una de cada tres personas con DM y es la principal causa de pérdida visual en personas en edad laboral. Quienes padecen RD tienen una menor calidad de vida y son afectados física, emocional y socialmente, consumiendo más recursos para la salud<sup>52,53</sup>.

Existe consenso en relación a que la duración de la DM condiciona el daño microvascular retinal, tanto en su aparición como en la progresión a estadios más severos de la RP, una vez que ésta ha comenzado.

Las características fenotípicas del daño microvascular en la DM son la oclusión vascular progresiva (ésta promueve la neovascularización reactiva aberrante, que causa la retinopatía proliferativa -RP-) y el aumento de la permeabilidad vascular que produce engrosamiento de la retina, el cual es clínicamente significativo cuando afecta la mácula.

### **5.1 Impacto de la hipertensión arterial en la retinopatía diabética**

La barrera hematorretinal (que separa la luz vascular del intersticio retinal, neuronas y células de la glía) es la más hermética del organismo, más que la barrera hemato-encefálica, y depende de la salud del endotelio. La DM y la HA dañan el endotelio vascular, aumentando las secuelas visuales cuando ambas se asocian.

### **5.2 Beneficios del tratamiento de la HA en la evolución de la retinopatía diabética**

El UKPDS demostró una reducción de la progresión de dos niveles en la escala de severidad de retinopatía en el 35% de los pacientes en el

grupo con control estricto de PA: 144/82 mmHg vs tratamiento convencional PA: 154/87 mmHg. La forma estandarizada de medir agudeza visual se basa en un tablero de optotipos utilizado en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) que consiste en varias líneas de letras de tamaños decrecientes. Cuando el paciente deja de ver tres líneas con respecto a un control de base, se considera pérdida visual severa. A nueve años de seguimiento, los pacientes con control estricto de PA mostraron un 47% menos de pérdida visual severa comparados con el grupo sin control estricto<sup>54</sup>. La elevación de la PAS y PAD son factores que aceleran en forma lineal la aparición de retinopatía en pacientes con DM1. Un aumento de 10 mmHg en la PAS y PAD incrementa la incidencia en 3 a 20% y de 2 a 30% respectivamente<sup>55</sup>.

El estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation trial (ADVANCE) realizado en pacientes con DM2, no mostró beneficios significativos del control farmacológico de PA con respecto a la aparición y progresión de RD, aunque sí fue significativa la disminución de incidencia de edema macular<sup>56</sup>.

La intervención sobre el ISRAA resulta de interés ya que su actividad aumenta a nivel retinal incrementando el VEGF. Desde 1998 el estudio EURODIAB que utilizó lisinopril no mostró diferencias significativas en la aparición de retinopatía pero sí una reducción en la progresión de su severidad. Del análisis de ese estudio, la reducción de la progresión ocurrió también en los pacientes normotensos, lo que hizo presumir que los IECA podrían tener una acción benéfica intrínseca<sup>57</sup>.

El estudio DIRECT, que evaluó al candesartan (ARA II) pudo demostrar una reducción del 18% en la aparición de RD en el grupo tratado. Sin embargo no tuvo efectos significativos sobre la progresión, aunque en los casos con RD de reciente comienzo se pudo observar una regresión (dos niveles en la escala de severidad)<sup>58,59</sup>.

El estudio RASS comparó la eficacia de un IECA (enalapril) o un ARA II (losartán) vs placebo. La progresión fue significativamente menor en los grupos tratados con ambas drogas vs el grupo placebo. También demostró que la elevación de la PAD nocturna aumenta el riesgo de progresión de RD. Esto se atribuye en el estudio a la disfunción del SNA propio de la DM<sup>60</sup>. Algunos autores atribuyen la acción intrínseca de IECA y ARA II al control de la PAD nocturna de estas drogas<sup>61</sup>.

Por otra parte, en el estudio ACCORD -en el que evaluaron control glucémico, PA reduciéndola de 140 a 120 mmHg y dislipemia intervenida con fenofibratos- se observó que hubo beneficios en los grupos de control glucémico y fenofibratos pero no en el de reducción de la PAS menor de 120 mmHg<sup>62</sup>. No se encontró en este estudio mejoría en la progresión de la severidad de la RD.

El edema macular (EM), que constituye la forma de RP discapacitante más frecuente, se presenta en el 10% de las personas con DM; disminuye la agudeza visual y se asocia con la PA. Esto se debe a que la pérdida temprana de pericitos desactiva el control neurovascular del flujo capilar, por lo tanto cualquier incremento de la presión hidrostática sistémica se reflejará en los capilares, cuyo endotelio está dañado, aumentando el flujo neto de filtración y el edema en la mácula<sup>63,64</sup>.

En prevención primaria de la retinopatía diabética se recomienda HbA1c <7% y PA <140/90 mmHg (I-A).

#### *Prevención y tratamiento*

En la prevención de progresión de la RP (retinopatía proliferativa) se recomienda realizar tratamiento multifactorial (I-B) y la reducción de lípidos para disminuir la progresión de la RP y la necesidad de tratamiento con láser y vitrectomía (IIa-B)<sup>65</sup>.

En RP se recomienda la fotocoagulación con láser panretiniano (I-A)<sup>66</sup> y se deberá considerar el tratamiento intravítreo con antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial para pacientes con pérdida de visión y edema macular clínicamente significativo que afecte a la fovea (I-A)<sup>67,68</sup>.

## **6 Hipertensión arterial en la enfermedad coronaria**

La HA es el FRCV más importante implicado en la morbimortalidad de las personas con DM. Las personas con HA y DM presentan una tasa de incidencia de coronariopatía aterosclerótica sintomática tres veces mayor que en los diabéticos normotensos y mayor mortalidad durante el evento<sup>69</sup>.

### **6.1 Beneficios del tratamiento de la HA en las complicaciones macrovasculares**

El tratamiento precoz de la HA es particularmente importante en los pacientes diabéticos para prevenir las ECV (I-A).

La evidencia se ha establecido a partir de múltiples ensayos, incluyendo UKPDS<sup>54</sup>, HOT<sup>70</sup> y ADVANCE<sup>30</sup>.

- *Estudio UKPDS<sup>54</sup>*: (n:1.148 DM2 con HA) demostró que un control más estricto (PA 144/82 mmHg) vs tratamiento convencional (PA 154/87 mmHg), reduce un 32% las muertes relacionadas con la DM (24 frente a 35%) y se observa un 44% menos de ACV.

- *Ensayo HOT<sup>70</sup>*: (n:18.790 hipertensos) en él se asignaron en forma aleatoria a tres grupos de PAD, ≤90, ≤85 ó ≤80 mmHg. Entre los 3.000 pacientes con DM, el RR de un ECV se redujo significativamente en el grupo ≤80 mmHg en comparación con el grupo ≤90 mmHg (RR 0,49)<sup>71</sup>. El análisis del subgrupo de DM fue post-hoc y sólo el 8% de la población del estudio tenían DM<sup>72</sup>.

- *Estudio ADVANCE<sup>30</sup>*: (n:11.140 DM2 de larga data con alto riesgo de ECV) comparó el uso de una combinación fija de perindopril-indapamida vs placebo. Los promedios alcanzados de PA fueron de aproximadamente 134,5/74 y 140/76 mmHg. Se obtuvieron diferencias significativas con menor tasa de eventos macrovasculares o microvasculares (15,5 vs 16,8%) y una menor tasa de mortalidad CV (3,8 vs 4,6%) y mortalidad global (7,3 vs 8,5%).

### **6.2 Objetivos de PA en la persona con enfermedad coronaria**

La meta de PA en pacientes DM con EAC es <140/90 mmHg<sup>27,35</sup>. Se sugiere no reducir la PA <130/80 mmHg (IIa-B); en estudios controlados se ha observado que valores menores no brindan beneficio adicional al tiempo que se incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares fatales o no.

En personas con DM, mayores de 60 años con PAD elevada y evidencia de isquemia coronaria, la PA deberá descenderse lentamente y evitar reducir la PAD a <60 mmHg (IIa-C) porque esto disminuye la perfusión coronaria y empeora la isquemia.

El ensayo clínico ACCORD BP<sup>30</sup> asignó aleatoriamente a 4.733 pacientes con DM2 que tenían ECV o al menos dos FRCV adicionales a tratamiento intensivo (PAS <120 mmHg) o estándar (PAS <140 mmHg). Se logró una PAS media de 119,3 y 133,5 mmHg respectivamente. En el seguimiento medio de 4,7 años no se obtuvo diferencia significativa en el resultado primario (muerte CV, IAM o ACV no fatal) entre los grupos de tratamiento intensivo frente al estándar (1,87 vs 2,09%, HR 0,88). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad global. Sí hubo reducciones significativas en la incidencia de ACV, pero es necesario tratar a 89 pacientes durante 5 años intensivamente para evitar

un ACV. Los eventos adversos graves atribuibles a los medicamentos antihipertensivos (hipotensión, síncope, bradicardia o arritmia, hiperpotasemia, angioedema e insuficiencia renal) ocurrieron significativamente con más frecuencia en el grupo de terapia intensiva frente a la estándar (3,3 vs 1,3%). La terapia intensiva también se asoció con aumento significativo en la creatinina. Otros metaanálisis<sup>73,74</sup> también mostraron los mismos.

El estudio INVEST<sup>75</sup>, que enroló a 22.576 pacientes con el objeto en el tratamiento intensivo de PAS <130 mmHg y PAD <85 mmHg, demostró que la mortalidad en EAC tiene una curva en J con respecto a los niveles de tensión arterial; es decir, que la HA aumenta el riesgo, pero el descenso de la PA por debajo de ciertos valores también lo incrementa. En el análisis del subgrupo<sup>76</sup> de 6.400 diabéticos con EAC se observa coincidentemente la curva J. Otros estudios también sugieren la existencia de una curva en J entre PA y ECV<sup>77</sup>. Por lo tanto, no hay evidencia de efectos beneficiosos al disminuir la PAS <130 mmHg y PAD <80 mmHg en sujetos coronarios, con o sin diabetes.

### 6.3 Tratamiento

La evidencia proveniente de estudios en poblaciones diabéticas o en subgrupos de diabéticos en poblaciones generales sostiene el concepto de que la eficacia de los fármacos antihipertensivos es similar. Dado que el RCV de los diabéticos es mayor, el beneficio del tratamiento también lo es y el número necesario a tratar para evitar un evento CV es menor.

En pacientes coronarios y post IAM, se recomienda el uso de BB y de IECA, iniciándose el tratamiento durante la hospitalización con síndrome coronario agudo, o bien durante el seguimiento crónico en aquellos diabéticos que muestran baja fracción de eyección (<40%), HA asociada o ERC<sup>78</sup>. También se debe considerar el uso de IECA en pacientes con DM y cardiopatía isquémica estable (I-A)<sup>62</sup>.

Los BB mejoran los síntomas de isquemia miocárdica y el pronóstico<sup>79</sup>, tanto en los diabéticos con cuadros agudos como con coronariopatía crónica, reduciendo el re-infarto, la muerte súbita y las arritmias ventriculares.

Si los BB están contraindicados o producen efectos colaterales, deberá usarse un CA no dihidropiridínico como diltiazem o verapamilo, luego de descartar disfunción VI (IIa-B).

Los BB con propiedades vasodilatadoras<sup>80</sup> (bloqueadores duales  $\beta$  y  $\alpha$  adrenérgicos como el carvedilol y labetalol o bien el nebivolol) pueden tener menores efectos metabólicos adversos, pero no se dispone de estudios específicos que demuestren reducción de la morbimortalidad en relación a los BB tradicionales.

Está indicado el tratamiento con estatinas y AAS para pacientes con DM y EAC para reducir el riesgo de eventos CV (I-A).

## 7 Hipertensión arterial en DM con enfermedad vascular periférica

DM e HA aumentan 2-4 veces el riesgo de aterosclerosis en arterias de miembros inferiores y carótidas, y son equivalentes de riesgo coronario.

La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestra una asociación entre HA y enfermedad arterial de miembros inferiores, grado de isquemia y aparición de los síntomas.

La enfermedad vascular periférica (EVP) comparte factores de riesgo y se asocia con la EAC y aumenta el riesgo de amputaciones en DM en 10 a 20%<sup>72</sup>. El 50% de las personas con diabetes que ha sufrido una amputación morirá a los 3 años y el 80% a los 5 años, en el 75% de los casos por ECV<sup>81</sup>.

### 7.1 Beneficios del tratamiento de la hipertensión arterial en la EVP

La reducción de la PA en personas con DM y EVP se asoció con disminución de la morbimortalidad por ECV aún en pacientes con síntomas leves de claudicación intermitente<sup>82</sup>. Se recomiendan fármacos antihipertensivos EVP para lograr un objetivo <140/90 mmHg por su alto riesgo de IAM, ACV, ICC y muerte CV (I-A)<sup>83</sup>.

Un metaanálisis de cuatro estudios demostró que el efecto de los IECA sobre la distancia recorrida a pie es incierto. El tratamiento con ramipril en el estudio HOPE y con telmisartán en el ONTARGET redujeron significativamente los ECV en un 25% en pacientes con EVP sintomática sin fracción de eyección baja o IC<sup>84,85</sup>.

Los BB en un metaanálisis de 11 estudios controlados y aleatorizados demostraron que no afectan negativamente la capacidad de deambulación o síntomas de claudicación intermitente en pacientes con EVP de leve a moderada intensidad (IIb)<sup>62</sup>. Luego de 32 meses de seguimiento de 490 pacientes con EVP y antecedentes de IAM se vio que los BB causaron un descenso relativo del 53% de

aparición de nuevos episodios coronarios<sup>86</sup>, terapia antiplaquetaria, estatinas y abandono del tabaco están recomendados en EVP y DM (I-A).

## 7.2 Tratamiento

La elección del fármaco es menos importante que el control de la PA en pacientes con EVP. Un metaanálisis reciente enfatizó el objetivo de reducir la PA sobre la elección del fármaco; el control adecuado requiere tratamiento combinado con inhibidor del SRAA con antagonistas cálcicos y diuréticos. El estudio ACCOMPLISH demostró la superioridad del uso de CA (amlodipina) con IECA en reducción de eventos primarios vs hidroclorotiazida con IECA en pacientes con alto riesgo cardiovascular<sup>87</sup>.

## 8 Hipertensión arterial y accidente cerebrovascular

### 8.1 Impacto

La HA es el factor de riesgo modificable de mayor peso en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular y el factor de riesgo principal para el ACV isquémico y la hemorragia cerebral. El uso de agentes antihipertensivos se asocia a una reducción del 35 al 44% de la incidencia de ACV<sup>88</sup>.

### 8.2 Metas terapéuticas

Los objetivos de PAS/PAD son <140/90 mmHg. Es incierto si un objetivo más bajo tiene beneficios adicionales (I-A). En adultos mayores con antecedentes de ACV o AIT el objetivo puede ser algo mayor (IIb-B)<sup>89,90</sup>.

### 8.3 Beneficios del tratamiento

Aunque en el HOT no hubo diferencias en las tasas de ACV entre grupos de hipertensos con PAD de 85-83 y 81 mmHg, los estudios Syst-Eur y SHEP mostraron la importancia del control de la PAS aislada en adultos mayores, con reducción del 42 y 36% en la incidencia de ACV.

- *Estudio UKPDS*<sup>54</sup>: demostró que un control más estricto (PA 144/82 mmHg) vs menos estricto (PA 154/87 mmHg) reduce un 32% las muertes relacionadas con la diabetes (24 frente a 35 %) y se observa un 44% menos de ACV.

- *ACCORD BP*<sup>30</sup>: en el tratamiento intensivo (PAS <120 mmHg) o estándar (PAS <140 mmHg) en el seguimiento medio de 4,7 años hubo reducciones significativas en la incidencia de ACV, pero es necesario tratar a 89 pacientes durante 5 años intensivamente para evitar un ACV.

## 8.4 Tratamiento

Todas las drogas se recomiendan para prevenir el ACV si son efectivas en reducir la PA (I-A)<sup>91</sup>. Cinco clases de agentes antihipertensivos -diuréticos, BB, IECA, ARAII y CA- han sido utilizadas en los ensayos clínicos aleatorizados que demostraron que reducir la PA disminuye significativamente los eventos cardio-cerebro-vasculares y la afectación renal en pacientes hipertensos con y sin diabetes<sup>92</sup>.

En aterosclerosis carotídea, prescribir CA o IECA por ser eficaces en retrasar la progresión de la ATE más que diuréticos y BB (IIa-B).

No se recomienda intervenir con fármacos antihipertensivos durante la primera semana después de ACV, aunque algún ajuste deberá hacerse si la PA es muy alta<sup>93,94</sup> (III-B).

El tratamiento antihipertensivo se recomienda para la prevención de ACV recurrente y otros eventos vasculares en personas que han tenido un ACV o AIT y se encuentran más allá del período hiperagudo (I-A).

Se sugiere tratamiento antihipertensivo en personas con antecedentes de ACV o TIA, aún si la PAS es entre 140-159 mmHg<sup>95,96</sup> (I-B).

En prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica se deben asociar AAS 50 a 325 mg/día y estatinas (I-A).

La elección de fármacos específicos debe ser individual teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, como enfermedad oclusiva extracraneal, IRC, enfermedad cardíaca y DM (IIa-B) (Tabla 2).

El MAPA durante 24 hs se considera una herramienta útil para optimizar la evaluación clínica de los pacientes hipertensos de edad avanzada en quienes se observa una caída nocturna anormal de la PA y oleadas de aumento matutino de la PA, comportamiento que se asocia con mayor riesgo de enfermedad CV<sup>97,98</sup>.

Hipertensión arterial y nefropatía	Recomendación y nivel de evidencia
El objetivo para el TTO de la HA en DM2 con NfD es PAS<140 mmHg y/o PAD<90 mmHg <sup>36</sup>	(I-A)
Cuando el paciente presenta RAC >300 mg/g los objetivos podrían ser menores (<130-80 mmHg) <sup>41</sup>	(IIb-C)
El TTO antihipertensivo disminuye la velocidad de declinación del FG en pacientes con y sin DM. Las drogas que mostraron mayor efectividad para disminuir la progresión de la NfD son los ISRAA <sup>40</sup>	(I-B)

Hipertensión arterial y nefropatía	Recomendación y nivel de evidencia
Dosis elevadas de un ISRAA o la asociación con otro ISRAA no mejoran la sobrevida renal, observándose incremento de los eventos cardiovasculares principalmente secundarios a hipotensión e hiperkalemia por cuanto estas asociaciones para incrementar el efecto anti-proteinúrico o antihipertensivo se encuentran actualmente desaconejadas <sup>36</sup>	(III-B)
Los pacientes transplantados con PA >130-80 mmHg deberían ser tratados para alcanzar un objetivo de presión arterial ≤130-80 mmHg independientemente del nivel de albuminuria <sup>51</sup>	(IIa-C)
La creatinemia y kalemia deben controlarse en los pacientes que reciben diuréticos o ISRAA a los 7-15 días de realizar un ajuste de dosis o cada 3-6 meses en pacientes con tratamiento estable. Al administrar un ISRAA se puede observar reducción inicial del FG de hasta el 30% relacionada con disminución del hiperfiltrado pero sin deterioro estructural <sup>13</sup>	(I-A)
Hipertensión y retinopatía	
Se recomienda HbA1c <7% y PA <140/90 mmHg para la prevención primaria de la RP relacionada con diabetes <sup>55</sup>	(I-A)
Se puede considerar la reducción de lípidos para disminuir la progresión de la RP y la necesidad de tratamiento con láser y vitrectomía <sup>64</sup>	(IIa-B)
Tratar la RPP con fotocoagulación con láser panretiniano <sup>65</sup>	(I-A)
Se debe considerar el tratamiento intravítreo con antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial para pacientes con pérdida de visión y edema macular clínicamente significativo que afecte a la fovea <sup>67,68</sup>	(I-A)
Hipertensión y enfermedad arterial coronaria <sup>71</sup>	
El tratamiento precoz de la HA es particularmente importante en los pacientes diabéticos para prevenir las ECV	(I-A)
La meta de PA en pacientes DM con EAC <140/90 mmHg Se sugiere no reducir la PA <130/80 mmHg	(IIa-B)
Se debe considerar los BB para reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con DM y SCA	(IIa-B)
En personas con diabetes, >de 60 años con PAD elevada, EAC y evidencia de isquemia coronaria, la PA deberá descenderse lentamente y evitar reducir la PAD a <60mmHg porque disminuye la perfusión coronaria y aumenta la isquemia	(IIa-C)
Están indicados los IECA o alternativamente los ARA-II para pacientes con DM y ECV para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	(I-A)
Esta indicado el tratamiento con estatinas y AAS para pacientes con DM y EAC para reducir el riesgo de eventos CV	(I-A)
Hipertensión y EVP <sup>71</sup>	
La evidencia demuestra que es razonable reducir la PA en diabetes hasta <140/90mmHg	(I-A)

Hipertensión y EVP <sup>71</sup>	
Una reducción adicional puede llevar a efectos adversos graves, sobre todo en adultos mayores y mayor antigüedad de la diabetes	(III-B)
En pacientes con HA y velocidad de onda del pulso (VOP) <10m/s se pueden considerar todos los antihipertensivos para lograr una PA <140/90mmHg	(IIa-B)
Aunque se requiere un seguimiento estricto, los BB se pueden considerar para el TTA de la HA en pacientes con EVP desde que su uso no exacerba los síntomas de EVP	IIb
La terapia antiplaquetaria está recomendada en enfermedad vascular periférica de miembros inferiores y diabetes	I
Abandono del hábito de fumar	I
Exploración anual y determinar ITB para detecta EAP	I
Hipertensión y ACV <sup>88-98</sup>	
No se recomienda intervenir con fármacos antihipertensivos durante la primera semana después de ACV, aunque algún ajuste deberá hacerse si la PA es muy alta <sup>93,94</sup>	(III- B)
Se recomienda tratamiento antihipertensivo en personas con antecedentes de ACV o TIA aún si la PAS es entre 140-159 mmHg <sup>86,87</sup>	(I-B)
Se recomienda PAS <140mmHg en pacientes con ACV o TIA	(IIa-B)
En adultos mayores con antecedentes de ACV o AIT el objetivo puede ser algo mayor <sup>32</sup>	(IIb- B)
Todas las drogas se recomiendan para prevenir el ACV si son efectivas en reducir la PA	(I- A)
El objetivo de la PA <140/90mmHg	(I-A)
El tratamiento antihipertensivo se recomienda para la prevención de ACV recurrente y otros eventos vasculares en personas que han tenido un ACV o AIT y se encuentran más allá del período hiperagudo	(I-A)
En prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica deben asociarse AAS 50 a 325 mg/día y estatinas	(I-A)
En los pacientes con ACV previo los datos disponibles avalan el uso de diuréticos con IECA	(I-A)
La elección de fármacos específicos debe ser individual teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, como enfermedad oclusiva extracraneal, IRC, enfermedad cardíaca y DM	(IIa-B)

**Tabla 2:** Complicaciones crónicas.

## 9 CONCLUSIONES

El impacto del tratamiento de la HA es significativo en la reducción de la morbimortalidad de las personas con DM y en la aparición y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. En la mayoría de los adultos con HA y DM el objetivo es alcanzar una PA <140/90 mmHg, siendo las metas menos estrictas en los adultos mayores frágiles. En trasplante renal, en RAC (relación albúmina/creati-

nina) >300 mg/g, en jóvenes, los objetivos podrían ser menores (<130-80 mmHg) si se logran sin efectos adversos asociados al tratamiento. Evitar PAD <60 mmHg en personas mayores de 60 años. El tratamiento debe ser temprano y las metas terapéuticas deberán ser individualizadas según grupo etario, comorbilidades y daño de órgano blanco.

## ANEXOS

Ver en página Web: [www.diabetes.org.ar/espacio-para-el-profesional/opiniones-y-recomendaciones](http://www.diabetes.org.ar/espacio-para-el-profesional/opiniones-y-recomendaciones).

## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. OMS 2013. A global brief on hypertension. Hypertension: the basic facts. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf)
2. ENFR 2005. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/encuesta\\_factores\\_riesgo\\_2005\\_completa.pdf](http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/encuesta_factores_riesgo_2005_completa.pdf).
3. ENFR 2009. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/segunda\\_encuesta\\_nacional\\_de\\_factores\\_de\\_riesgo\\_2011.pdf](http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/segunda_encuesta_nacional_de_factores_de_riesgo_2011.pdf).
4. ENFR 2013. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000544cnt-2014-09\\_3er-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000544cnt-2014-09_3er-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf).
5. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC) Recommendation for Guidelines production. A document for Task Force Members Responsible for the Production and Updating of ESC Guidelines: Disponible en: [http://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf](http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf).
6. The Forth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Task Force. Pediatrics 2004; 114:555-576.
7. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. Arch. Argent. Pediatr 2005; 103(4):348-366.
8. Donaghue K, Wadna R, Dimaglio L, et al. Micro and macrovascular complications in children and adolescents. Ispad Clinical Practice Consensus Guidelines. Pediatric Diabetes 2014; 15(20):257-26.
9. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 1 Diabetes in children and adolescents. Can J. Diabetes 2013; 37:S153-S162.
10. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 2 diabetes in children and adolescents. Can J. Diabetes 2013, 37:S163-S167.
11. Rodríguez B, Mayer Davis E, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. Children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2009; 29(8):1891-1896
12. Group Today Study. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes. The Today Clinical Trial. Diabetes Care 2013; 36:1735-1741.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care 2015; 38 (S1):1-90.
14. Di Marco I, Basualdo MN, Paladino S, et al. GPC estados hipertensivos del embarazo. 2010. Disponible : [www.sarda.org.ar/Profesionales/Publicaciones/Revista\\_Sarda/2011/Guia\\_de\\_practica\\_clinica\\_estados\\_hipertensivos\\_del\\_embarazo\\_2010](http://www.sarda.org.ar/Profesionales/Publicaciones/Revista_Sarda/2011/Guia_de_practica_clinica_estados_hipertensivos_del_embarazo_2010).
15. SOGC. Clinical Practice Guideline N° 206: diagnosis, evaluation, and management of hypertensive disorders of pregnancy. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. JOGC S1S48, 2008.
16. Majul C, Bendersky M, Diaz M, y col. Consenso de Hipertensión Arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" Rev. Arg. Cardiol 2013; 81(Suppl 2):1-72.
17. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2012.
18. WHO. WHO recommendation for prevention and treatment of preeclampsia-eclampsia. 2011.
19. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. 2010. Disponible en: [www.msal.gov.ar](http://www.msal.gov.ar).
20. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Global Guideline. Disponible en: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf>.
21. Franklin SS, Gustin W. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 96:308-315.
22. Muller M. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty. Hypertension 2014; 63:433-441.
23. Welton, PK. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-1888
24. Zekry D, Frangos E, Graf C, Michel JP, et al. Diabetes, comorbidities and increases long term mortality in older patients admitted for geriatric inpatient care. Diabetes Metabolism 2012; 38(2):149-55.
25. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult to control hypertension. New Engl. J. Med. 2006; 355:385-392.
26. Clinical Practice Guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J of Hypertension 2014; 32:33-15.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013; 34:2159-2259.
28. Rosendorff C, Lackland D, Aronow W, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology and American Society of Hypertension. Disponible en: [http://hyper.ahajournals.org/by guest on April 22, 2015](http://hyper.ahajournals.org/by%20guest%20on%20April%2022%202015).
29. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). Lancet 2007; 370: 829-840.
30. ACCORD Study group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2010; 362:1575-1585.
31. Curb D, Sara L, Pressel Jeffrey A. Effect of diuretic based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276(23):1886-1892.
32. [www.san.org.ar/docs/INFORME-PRELIMINAR-REGISTRO-2009-2010\\_VERSION-ESPANOL.pdf](http://www.san.org.ar/docs/INFORME-PRELIMINAR-REGISTRO-2009-2010_VERSION-ESPANOL.pdf). Último acceso: 10 de noviembre de 2014.
33. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2007; 49 (Suppl 2):S12-S154.

34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3:1-150.
35. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520.
36. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;64:510-33 and *Diabetes Care* 2014; 37:2864-2883.
37. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2011; 5:259-352.
38. De Galan B, Perkovic V, Ninomiya T. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20:883-892.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-1252.
40. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2011;18:28-41.
41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:851-860.
42. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:2204-13.
43. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2011; 54: 2978-2986.
44. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:1892-90
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. CG127. 2011. [http://guidance.nice.org.uk/CG127/ Guidance/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/CG127/Guidance/pdf/English). Último acceso: 16 de noviembre de 2014.
46. Wassermann A. ¿Hay que abandonar la hidroclorotiazida como diurético de elección en la hipertensión arterial? *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología.* 2011; 77:152-5.
47. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86:444-456.
48. Stern A, Sachdeva S, Kapoor R, et al. High blood pressure in dialysis patients: cause, pathophysiology, influence on morbidity, mortality and management. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014 Jun; 8(6):ME01-4.
49. Gutiérrez-Adrián OA, Moraes MEA, Almeida AP, et al. Pathophysiological, cardiovascular and neuroendocrine changes in hypertensive patients during the hemodialysis session *Journal of Human Hypertension.* 23 October 2014 Doi:10.1038/jhh.2014.93
50. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN, Kerr PG, Morgenstern H, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2012; 82(5):570-80
51. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Blood pressure management in kidney transplant recipients (CKDT). *Kidney International Supplements* 2012; 2:370-371.
52. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376 (9735): 124-136.
53. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Archives of Ophthalmology* 2004; 122 (4): 552-563.
54. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes. *BMJ* 1998; 317:703-13.
55. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a918.
56. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52 (10): 2027-2036.
57. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1998; 351 (9095): 28-31.
58. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9647): 1385-93.
59. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT -Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372 (9647): 1394-1402.
60. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (1): 40-51.
61. Klein R, Moss SE, Sinaiko AR, et al. The relation of ambulatory blood pressure and pulse rate to retinopathy in type 1 diabetes mellitus: the renin-angiotensin system study. *Ophthalmology* 2006; 113 (12): 2231-2236.
62. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (17): 1575- 1585.
63. Saravia M. Persistent diffuse diabetic macular edema. The role of the internal limiting membrane as a selective membrane: the oncotic theory. *Med Hypotheses* 2011; 76 (6): 858-860.
64. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233-244.
65. Fong DS, Aiello L, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 226-229.
66. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298 (8): 902-916.
67. Brown DM, Nguyen QD, Marcus D, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120 (10): 2013-2022.

68. Massin P, Bandello F, Gandner TW, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema. RESOLVE study. A 12 month randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-2405.
69. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
70. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118):1755-1762.
71. Grupo de Trabajo de Diabetes. Prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes. Prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev. Esp. Cardiol.* 2014; 67(2): 136. e1-e56.
72. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520.
73. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observation from traditional and Bayesian random-effects meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799-2810.
74. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1296-1303.
75. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(12):884-893.
76. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304(1): 61-68.
77. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular event in the PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction (PROVE-IT TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010, 122: 2142-215.
78. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33:2569-2619.
79. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006;27:1341-1381.
80. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26:615-629.
81. Malcolm A. Peripheral vascular disease and reconstruction. In: *The foot in diabetes*. Fourth Edition, edited by AJM Boulton, Cavanagh P, Rayman G. John Wiley & Sons, Ltd. England, p.251-273, 2008.
82. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366, 1721-1725.
83. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253-1169.
84. Shahin Y, Mazri F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? *Int. J. Surg.* 2011; 9: 209-213.
85. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. The ONTARGET Investigators telmisartan ramipril or both in patients at high risk for vascular events: N. *Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547-59.
86. Guía de práctica de ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades periféricas. Grupo de trabajo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. Sociedad Europea de Cardiología ESC. *Rev. Esp. Cardiol.* 2012; 65 (2); 172 e1-e57.
87. Weber MA, Bakris CL, Amerson K, et al. Cardiovascular events during differencing therapies in patients with diabetes. *J. AM. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 77-85.
88. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-785.
89. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J. Hypertens.* 2009; 27:923-934.
90. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management. A European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27:2121-2158.
91. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
92. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:1410-1419.
93. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377:741-750.
94. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke, latest evidence and clinical implication. *Ther Adv. Chronic. Dis.* 2012; 3:163-171.
95. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens* 2006; 24:1201-1208.
96. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensive. *Hypertension* 2001; 38: 852-857.
98. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-1406.