

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTERIOR A TRATAMIENTO DE
QUIMIOTERAPIA AGOSTO - SEPTIEMBRE 2020



Monografía presentada por Luis G. Abramson y Rafael E. Pinales para optar por el
título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO

Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen y palabras claves	
Abstract and keywords	
I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco teórico	16
IV.1. Hipertensión arterial	16
IV.1.1. Historia	16
IV.1.2. Definición	20
IV.1.3. Etiología	20
IV.1.4. Clasificación de la hipertensión arterial	22
IV.1.5. Epidemiología	26
IV.1.6. Diagnóstico de la hipertensión arterial	27
IV.1.7. Aspectos terapéuticos	28
IV.1.8. Prevención	32
IV.2. Quimioterapia	33
IV.2.1. Historia	33
IV.2.2. Definición	37

IV.2.3. Administración de fármacos antineoplásicos	37
IV.2.4. Vía de administración	38
IV.2.5. Agentes antineoplásicos	39
IV.2.6. Quimioterapia y sus efectos adversos	47
IV.3. Hipertensión arterial a causa de la quimioterapia	50
IV.3.1. Drogas inhibidoras de la angiogénesis e hipertensión arterial	50
IV.3.2. Modalidades de usos de las drogas inhibidoras de la angiogénesis	51
IV.3.3. Magnitud del efecto pro hipertensivo de las drogas inhibidoras de la angiogénesis	52
IV.3.4. Manejo de la hipertensión arterial en el paciente con cáncer	53
IV.3.5. Recomendaciones básicas	53
V. Conclusiones	55
VI. Recomendaciones	56
VII. Referencias	57
VIII. Anexos	61
VIII.1. Cronograma	61
VIII. 2. Costos y recursos	62
VIII.3. Evaluación	63

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a nuestra alma mater Universidad Nacional Pedro Enriquez Ureña y todo su equipo por habernos enseñado todo lo que sabemos, por brindarnos su ayuda y sobre todo ser una guía para nosotros en todo este largo capítulo de la vida.

A nuestros más queridos amigos, Lester Tavarez, Marcos Calzado, Ronald Medina, Adonis Pilarte, Victor de los Santos, Oscar Gonzales, Gonzalo Gonzales, Luis Martinez Genesis de la Rosa, Shelby Rojas, Aide Rodriguez, Pamela Rodriguez, Katia Perdomo, Lissa Colombo, Jose Gabriel Mafoud, Karen Romero, Laura Sanchez, Amelia Vilorio, Anderson Brito, Cesar Balbuena, Angel Ramirez, Daniel Matos, Marlenne Martinez, Pilar Contreras, Rafelina Mendez, Elianny Rosario, Abdulay Espinosa, Nilsa Espinoza, Jatna Vidal, Oliver Tejeda, Cesar Zorrilla, Diana Peña, Jose Rafael Pardo, Arianna Almonte, Hilda Ceballos, Franmy Vasquez, Maite Ferreras, Jennifer Burgos, Tatiana Gomez, Yaritza Montes De Oca, Kleineas Frías, Rosaura Castillo, Dannelina Vicioso y Triana Maria Abel por las risas, consejos, alientos, por los buenos y malos momentos que superamos todos, gracias.

Luis Abramson y Rafael Pinales

DEDICATORIA

Primero quiero dedicarle este trabajo a Dios quien se que ha acompañado en cada momento, en cada decisión, en cada proceso que he tenido que afrontar para llegar hasta aquí.

A mis padres Eduardo Pinales Paniagua y mi madre Mary Suero Mora por haberme brindado todos los recursos necesario para poder realizar este trabajo, y por su tan apreciado apoyo incondicional que siempre me han brindado en las buenas y en las malas.

A mi tia Juaquina Pinales y mi Prima Kendra Montilla porque brindarme un hogar y esa ayuda que tanto necesitaba al momento de desplazarse a la ciudad de Santo Domingo para cursar con mi carrera de medicina

A mis familiares mi abuela Aurora Mora, abuelo Manuel Suero que descanse en Paz, hermana Mariela Pinales, mis primos Pedro Minalla, Rosady Cedano, Francis Cedano, Auris Cedano, Oliver Figuereo, Jean Carlos Figuereo, Jose Arlem Palin, mis tíos Beato Suero, Juana Suero, Fredy Cedano, Fermin Pinales, Felipa Pinales y muchos otros que estuvieron cada día en cada dificultad ya sea para ayudarme con lo más mínimo como con lo más complejo de todo este proceso.

A mi novia Gabriela Nadal, por haber estado conmigo siempre en las celebraciones de los buenos momentos y por su apoyo y consejos en los momentos más difíciles.

A mis Asesores el Dr. Ramón Gautreaux y Rubén Darío, por ser una guía, brindarnos tan invaluable lecciones que nos ayudaron para la realización y posterior culminación de este arduo trabajo y por no habernos dicho que no y darnos esa mano amiga que muchos no nos dieron.

Rafael Pinales

Agradezco a mis padres Joselinne De los Milagros Taveras Tatis y Angel Sabino Abramson Rafael que me dieron todo su apoyo y proporcionaron los recursos para poder cursar la carrera.

A mi tia Ohanda Maximina Taveras Tatis quien me recibió en su casa y tambien me dio apoyo para seguir en la lucha.

A mi hermana Tara Abramson Taveras por estar ahí en ciertos momentos.

A mi novia Minoska Altagracia Frias Sosa por toda la paciencia que ha tenido conmigo y por todo el soporte que me ha brindado .

A mis Asesores el Dr. Ramón Gautreaux y Rubén Darío, por ser una guía, brindarnos tan invaluable lecciones que nos ayudaron para la realización y posterior culminación de este arduo trabajo y por no habernos dicho que no y darnos esa mano amiga que muchos no nos dieron.

Luis Abramson

RESUMEN

Se describió la hipertensión arterial y sus diferentes tipos de causas destacando entre ellas la causada por fármacos, más específicamente los agentes quimioterapéuticos de los cuales identificamos sus diferentes efectos secundarios dependiendo de sus diferentes mecanismo de acción. Entre los grupos de estos fármacos cuyo mecanismo de acción tienden a desarrollar hipertensión arterial están los antiangiogénicos y los inhibidores de la tirosin quinasa, quienes afectan de manera indirecta o directa respectivamente en la vía del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual tiene una importante participación en la producción de óxido nítrico quien es el agente vasodilatador más potente, ocasionando así el predominio de los agentes vasoconstrictor y como consecuencia de esto la hipertensión arterial.

Palabras claves: Hipertensión Arterial, quimioterapéuticos, antiangiogénicos, Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), óxido nítrico, vasodilatador, vasoconstrictor.

ABSTRACT

Hypertension and its different types of causes were described, highlighting among them that caused by drugs, more specifically chemotherapeutic agents of which we identified their different side effects depending on their different mechanism of action. Among the groups of these drugs whose mechanism of action tends to develop arterial hypertension are antiangiogens and tyrosine kinase inhibitors, which indirectly or directly affect, respectively, the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway, which has an important participation in the production of nitric oxide, which is the most powerful vasodilator agent, thus causing the predominance of vasoconstrictor agents and as a consequence, arterial hypertension.

Key words: Arterial Hypertension, chemotherapeutics, antiangiogens, Vascular endothelial growth factor (VEGF), nitric oxide, vasodilator, vasoconstrictor.

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión (o tensión arterial alta) es un trastorno grave que incrementa de manera significativa el riesgo de sufrir cardiopatías, encefalopatías, nefropatías y otras enfermedades. Se estima que en el mundo hay 1130 millones de personas con hipertensión, y la mayoría de ellas (cerca de dos tercios) vive en países de ingresos bajos y medianos. En 2015, 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 5 mujeres tenían hipertensión. Apenas 1 de cada 5 personas hipertensas tiene controlado el problema. La hipertensión es una de las causas principales de muerte prematura en el mundo. Una de las metas mundiales para las enfermedades no transmisibles es reducir la prevalencia de la hipertensión en un 25 por ciento para 2025 (con respecto a los valores de referencia de 2010).¹

Dentro de las principales causas de la hipertensión arterial encontramos las primarias, de las cuales no se encuentra un origen aparente, también podemos señalar causas secundarias como la genética, hipertensión neurogénica, hormonal, nefrogénica y farmacológica, dentro de esta última siendo de mayor interés para este tema los agentes quimioterapéuticos, los cuales interfieren con el sistema cardiovascular de manera directa o indirecta.

Los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos sobre el sistema cardiovascular son diversos, siendo el más común la falla cardíaca con disfunción sistólica ventricular seguida de la hipertensión arterial, la enfermedad tromboembólica, el compromiso pericárdico, las arritmias y la isquemia miocárdica.²

Anteriormente, la principal asociación entre la toxicidad en el sistema cardiovascular y los quimioterapéuticos fue con las antraciclinas, específicamente con dosis acumuladas >550 mg/m². La administración repetida de estos medicamentos se asociaba a daño celular e intersticial permanente. Con los nuevos medicamentos, también se amplió el espectro de los cardiotóxicos. Ciertos medicamentos que actúan sobre los receptores de tirosin kinasa o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico Her2/neu presentan efectos clínicos no deseados sobre el sistema cardiovascular que a diferencia de las antraciclinas no es asociada al uso de dosis acumuladas.²

La evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a quimioterapia, el análisis del riesgo, la prevención y la mitigación de la lesión cardíaca, el monitoreo

de la función cardiovascular durante y después de la terapia, el avance en los medicamentos utilizados, la prevención y el tratamiento de la toxicidad del sistema cardiovascular, son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente y facilitar una evolución adecuada.²

I.1. Antecedentes

Tewari K., Sill M., et al, realizaron un estudio en el 2014, en Massachusetts General Hospital, de la ciudad de Boston, Estados Unidos, con el propósito de evaluar la efectividad de bevacizumab y nonplatino en quimioterapia combinada en pacientes con cáncer cervical recurrente, persistente o metastásico. Para esto se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el cual el método utilizado fue un diseño factorial de 2 por 2, asignando al azar a 452 pacientes a quimioterapia con o sin bevacizumab a una dosis de 15 mg por kilogramo de peso corporal.³

Los resultados arrojados fueron que, con los datos de los dos regímenes de quimioterapia combinados, la adición de bevacizumab a la quimioterapia se asoció con una mayor supervivencia general (17,0 meses frente a 13,3 meses) y mayores tasas de respuesta (48% frente a 36%, $P = 0,008$). Bevacizumab, en comparación con la quimioterapia sola, se asoció con una mayor incidencia de hipertensión de grado 2 o superior (25% frente a 2%), eventos tromboembólicos de grado 3 o superior (8% frente a 1%) y fístulas gastrointestinales de grado 3 o superior (3% vs. 0%). Tewari y Sill concluyeron que la adición de bevacizumab a la quimioterapia combinada en pacientes con cáncer cervical recurrente, persistente o metastásico se asoció con una mejora de 3,7 meses en la mediana de supervivencia global.³

Cairo Sáez G., Batista N., Peñate F., Torre A., realizaron una investigación en el 2017, en el Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau, en la ciudad de Villa Clara, Cuba, con el propósito de caracterizar la cardiotoxicidad en las mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Se realizó una investigación descriptiva y prospectiva usando como método electrocardiograma y ecocardiograma a todas las mujeres estudiadas, antes de iniciar el tratamiento y entre 60 y 90 días después de terminado el mismo. Cuyos resultados arrojaron que

los factores de riesgo estudiados en la hipertensión fueron los más frecuente (41,9%), seguido de la obesidad (29%); la media de la fracción de eyección y de acortamiento circunferencial del ventrículo izquierdo disminuyó significativamente pero dentro de límites normales. Los parámetros evaluados indican que las dosis de antraciclina utilizadas fueron seguras en relación a la aparición de toxicidad precoz.⁴

Ruiz E., Ayala L., Burgos J., Pacheco C., realizaron un estudio en el 2017, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de la ciudad de Lima, Perú, con el propósito de Reportar la frecuencia de los efectos adversos a nivel cardiovascular producida por la quimioterapia en los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el período 2012-2016. Para esto se realizó un estudio de tipo no experimental, descriptivo y retrospectivo, que como método se tomaron pacientes oncológicos que han recibido por lo menos una dosis de quimioterapia oral o parenteral, referidos por presentar alguna molestia cardiovascular.⁵

Los resultados sobre los efectos adversos de la terapia farmacológica antineoplásica a nivel del aparato cardiovascular, arrojaron que las arritmias cardíacas fueron las de mayor frecuencia (41,2%), y en segundo lugar los episodios de angina de pecho con un 18,7 por ciento. La insuficiencia cardíaca sintomática estuvo presente en un 4,9 por ciento. Los eventos adversos que se han diagnosticado con mayor frecuencia en las mujeres son las arritmias cardíacas, el derrame pericárdico y la insuficiencia cardíaca, mientras que en los varones se presentaron con mayor frecuencia la angina de pecho, la hipertensión arterial y la trombosis venosa.⁵

Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T., realizaron una investigación en el 2018, en el Hospital General de Toronto Peter Munk, en la ciudad de Toronto, Canadá, con el objetivo de evaluar la hipótesis de que la guía global de la tensión longitudinal (GLS) de la terapia cardioprotectora mejoraría la función cardíaca de los pacientes en riesgo sometidos a quimioterapia potencialmente cardiotoxica, en comparación con la atención habitual.⁶

Se realizó un estudio aleatorizado prospectivo en el cual se usó un método donde los pacientes que tomaron quimioterapia cardiotoxica con al menos 1 factor de riesgo fueron asignados aleatoriamente a estrategias guiadas por GLS y fracción de eyección. Todos los participantes fueron seguidos para el punto final primario

(cambio en la fracción de eyección tridimensional) y otros puntos finales secundarios.⁶

Los resultados que arrojó fue que entre los primeros 185 pacientes (edad 54 ± 13 años; 93 por ciento mujeres) de 23 sitios internacionales, el 88 por ciento tenía cáncer de mama, el 9 por ciento tenía linfoma y el 3 por ciento tenía otros tipos de cáncer. Los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca fueron prevalentes: el 34 por ciento tenía hipertensión y el 10 por ciento tenía diabetes mellitus. El régimen de quimioterapia más común durante este estudio fue la combinación de antraciclina y trastuzumab. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo tridimensional basal fue de 61 ± 4 por ciento, y el GLS fue de 20.3 ± 2.5 por ciento.⁶

Genao S., realizó un estudio en el 2014, en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana, con el objetivo de determinar la incidencia de pacientes previamente sin enfermedad cardíaca que, luego de recibir diferentes regímenes terapéuticos para contrarrestar una enfermedad oncológica de base, desarrollan una enfermedad cardíaca específica cómo es la insuficiencia cardíaca con conservación de la fuerza sistólica o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Para esto se realizó un estudio retrospectivo y analítico, en el cual se usó un método donde se revisaron 314 records de la muestra buscando las evaluaciones cardiovasculares y los reportes ecocardiográficos, además de la información de sus respectivos tratamientos antineoplásicos.⁷

Evidenciaron que de un total de 314 pacientes que fueron tratados con quimioterapia o radioterapia o una combinación de ambas, encontramos que 37 pacientes fueron positivos para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca con conservación de la función sistólica o disfunción diastólica, lo cual representa el 11.18 por ciento de la muestra estudiada, el restante 89.2 por ciento fue descartado, debido a que no presentaba patología cardiovascular, no desarrolló la patología a estudiar o no desarrollo otra patología cardíaca.⁷

I.2. Justificación

La quimioterapia se usa para curar el cáncer, evitar que este se propague, matar células malignas, desacelerar el crecimiento de la neoplasia y aliviar los síntomas causados por el cáncer, características que les confieren un alto nivel de importancia en su uso con los pacientes oncológicos, siendo así en la mayoría de los casos una alternativa casi indispensable para sus tratamientos.⁸

Es de suma importancia tener conocimientos de las comorbilidades que presentan los pacientes sometidos a tratamiento quimioterapéutico, en especial aquellas enfermedades que pueden perdurar aún después de la culminación del tratamiento tales como insuficiencia cardíaca, diabetes, aplasia medular, hipertensión arterial afectando la calidad de vida de vida del paciente aun después de haber sido resiliente de una enfermedad como el cáncer.⁹

De igual modo la evolución clínica posterior de los pacientes que sobreviven al cáncer, ha convertido a esta condición en una enfermedad crónica comparable con la cronicidad de la hipertensión arterial o a la diabetes mellitus, así que en realidad están en mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares que por el cáncer.¹⁰

En esta monografía vamos a estudiar los efectos adversos cardiovasculares, en especial la hipertensión arterial que tienen los agentes quimioterapéuticos, la cual llevará a implementar acciones preventivas como el efecto cardioprotector de algunos medicamentos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer está basado hasta el día de hoy fundamentalmente en la administración de quimioterapia. Esta terapia se elige tomando en cuenta muchos factores como el estadio de la enfermedad, tipo localización del tumor, la patología concomitante y edad del paciente. Es muy difícil atacar una enfermedad como el cáncer sin producir efectos adversos indeseables; aunque se tenga como objetivo eliminar células cancerosas sin afectar a las sanas, muchas veces se llega a comprometer tejidos y órganos sanos ya que dicha terapia va actuar de manera indiscriminada sobre todas las células, alterando su capacidad de renovación.¹¹

Obtener los beneficios de la quimioterapia antineoplásica tiene un alto costo para el paciente que no es solo económico, sino incluye una serie de reacciones secundarias indeseables que se pueden presentar a corto o largo plazo conllevando a la suspensión del tratamiento. Por ello los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose efectos tóxicos o adversos. En la gran mayoría de los casos se trata de efectos citotóxicos, es decir efecto tóxico del fármaco sobre las células sanas.¹¹

Entre los efectos adversos que desarrollan los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia se encuentra la hipertensión, es una enfermedad que está muy presente después de este tipo de tratamiento contra el cáncer.¹¹

Queda demostrado mediante el artículo de Horacio Vásquez para la revista de cardiología de Uruguay titulado Hipertensión arterial y tratamiento del cáncer que los medicamentos utilizados para la quimioterapia son desarrolladores de HTA como efecto adverso destacando de entre estos medicamentos los agente quelantes como el cisplatino, los inhibidores de la tirosin kinasa como el Sorafenib y los medicamentos antiangiogénicos como el Bevacizumab, este se realizó con una muestra de 25,000 pacientes con diferentes tipos de cáncer donde un tercio los pacientes desarrolló algún grado de hipertensión arterial, la mayoría desarrolló una hipertensión arterial moderada, sin embargo, queda registrado que 12,59 por cada 100 pacientes desarrollaron una presión sistólica entre 160 mmHg y 180 mmHg, otro 2,79 de cada 100 pacientes registran una presión sistólica mayor a 180 mmHg.¹²

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Examinar por qué algunos pacientes que reciben quimioterapia desarrollan hipertensión arterial.

III.2. Específicos:

1. Describir la hipertensión arterial.
2. Identificar los quimioterápicos causantes de hipertensión arterial.
3. Definir el proceso por el cual algunos fármacos producen hipertensión arterial.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Hipertensión Arterial

IV.1.1. Historia

Como antecedentes de la presión arterial el primer aporte fue hecho por Galeno en el siglo II quien observó el líquido que llamamos sangre y que este circula por las arterias.

Este médico griego afirmó que la sangre se formaba en el hígado y pasaba al ventrículo derecho del corazón tras la diástole, el aire de los pulmones llegaba de los pulmones a través de la vena pulmonar, durante la sístole la sangre pasaba por comunicaciones interventriculares al ventrículo izquierdo que la enviaba a los pulmones por la arteria pulmonar, en el ventrículo izquierdo se formaba el espíritu vital. Este concepto y el de los cuatro humores (el rojo, verde, amarillo y negro) influenciaron la ciencia de la época y la de la naciente edad media.

En el siglo XIII la medicina árabe seguía desarrollándose, Ibn an-Nafis, describió la circulación pulmonar negando el concepto de la comunicación entre los dos ventrículos.

En el siglo XVI Andreas Vesalio (1514- 1564), profesor de anatomía en Lovaina a la edad de 18 años, médico Carlos I y Felipe II de España, rebatió a Galeno y publicó en 1543 de Corporis Humani Fabrica, un libro detalladamente ilustrado que corregía muchos de los errores de Galeno sin explicaciones textuales, excepto la omisión de los capilares que unen las arterias y las venas. Concepto que tardó más de un siglo en reconocerse. Miguel Servet (1511-1553) publicó un libro de teología en el que escribió: la unión entre las cavidades del corazón no se establece a través del tabique central del corazón, sino un camino maravilloso que conduce la sangre que corre, dando un largo rodeo desde la derecha del corazón hasta el pulmón, donde es sometida a su acción y la hace roja en el momento de la dilatación (diástole) llegando a la cavidad del corazón. Comentario que le valió la persecución de Calvino. No obstante, estas ideas se ganaron la colaboración de Realdo Colombo y Andrea Cisalpino que corroboraron lo que decía Servet.

El punto culminante de la investigación de la anatomía circulatoria lo hizo William Harvey, quien estudió en Cambridge y de allí se trasladó a Padua, que era el centro de conocimiento anatómico del renacimiento. Al regresar a Londres publicó el libro

Exercitatio Anatómica Motu Mordes et Sanguinis in Animalibus que en la actualidad es un dechado de claridad y precisión. No solo estableció conceptos claros de anatomía sino también de función. Así comprobó que el corazón actuaba como una bomba que se contrae en sístole y que la sangre, desde el ventrículo derecho, llega a los pulmones por la arteria pulmonar, mientras que también la en la sístole el ventrículo izquierdo la envía a través de la aorta al resto del organismo.

Introdujo el concepto de que las aurículas no son reservorios pasivos y se contraen en fase junto con los ventrículos, confirmó la ausencia de agujeros entre los ventrículos y que la sangre circula en un circuito cerrado.

Marcelo Malpighi (1628-1694) valiéndose de un microscopio descubrió los capilares que unen las arterias pulmonares con las venas, los alvéolos pulmonares y estudió la piel y el hígado, descubrió el glomérulo, que lleva su nombre y que en la actualidad se reconoce como punto de inicio de la hipertensión en muchos casos. Malpighi fue el primero en describir los glóbulos rojos de la sangre y planteó que eran los que le daban su color.¹³

Reconocimiento y medida de la presión arterial.

El reconocimiento y la medida de la presión arterial lo inicia el reverendo Stephen Hales que luego de ligar la arteria crural de un caballo viejo, le introdujo a esta un tubo de cobre en forma de pipa, en el extremo colocó un tubo de cristal vertical de 9 pies de largo y 1/6 pulgadas de diámetro, desató la ligadura dejando pasar la sangre que según él subió 8 pies y 3 pulgadas. De acuerdo al diámetro y a la altura de la columna se puede calcular que el caballo tendría unos 190 mmHg de presión sistólica que es semejante a la que se encuentra en manómetros actualizados en un caballo que forcejea.

Con este mismo método el Hales midió la presión venosa yugular del caballo obteniendo 12 pulgadas en reposo y 52 pulgadas en un estado de excitación. Además, calculó el gasto cardiaco, así como la velocidad y la resistencia al flujo de la sangre en los vasos. Planteó que la frecuencia del pulso era más rápida en los animales pequeños y que la presión arterial era proporcional al tamaño del animal.

A principios del siglo XIX Jean Marie Poiseuille introdujo la medida de presión arterial en milímetro de mercurio (mmHg), también concibió el empleo de un tubo corto en vez de un tubo largo como Hales y la conexión de la arteria se hacía con una cánula rellena de carbonato de potasio que evita la coagulación.

Karl Ludwig, considerado el padre de la fisiología renal moderna, se rodeó de un grupo de un grupo de investigadores en el instituto de fisiología de Leipzig, entre ellos Otto Frank creador del modelo Windkessel, así como de leyes de la contracción y la de la hemodinámica cardiovascular. Ludwig ideó un manómetro de mercurio en forma de U que adoptó un quimógrafo en el que grabó las oscilaciones de la presión arterial. En el instituto se estudió por primera vez el corazón aislado de rana que sirvió de base para determinar la influencia de la presión de llenado en la amplitud de contracción, se descubrió la ley de todo o nada del corazón el periodo refractario de las fibras la influencia del metabolismo oxidativo en la contracción cardíaca y la transmisión nerviosa parasimpática por la acetilcolina descubierta por Otto Levi.

En su tesis de graduación, Ludwig enunció el principio de ultrafiltración glomerular, así como la diferencia entre la presión hidrostática y la oncótica de la sangre en los capilares pulmonares. El problema fundamental fue la invasividad de registros con todos los aparatos descubiertos hasta ese momento, era necesario introducir una cánula o tubo en la arteria lo que lo hacía de escasa utilidad para medidas seriadas en el humano.¹³

Nacimiento del esfigmomanómetro.

Karl Von Vierordt planteó en 1885 que se podía calcular la presión necesaria para obstruir el exterior de la arteria. Un año antes había creado un esfigmómetro que transmitía el movimiento del pulso desde una palanca muy larga hacia un quimógrafo con papel ahumado, si bien no tuvo éxito en su equipo, logró dejar la idea del registro no invasivo calculando la presión necesaria para obliterar la arteria, que fue la base de todos los aparatos que empleamos para medir la presión arterial.

Vierordt ideó un método exacto para contar glóbulos rojos y también inventó el neumotacómetro que mide la velocidad de la sangre.

Usando como medio de registro el quimógrafo de Ludwig en Francia, Etienne Jules Marey, inventor de la cámara de cine, registró el pulso y la presión sistólica con un ingenioso aparato basado en un pequeño tambor o cilindro hueco cubierto en un extremo por una delgada membrana de hule. El tambor tenía una entrada por la cual pasaba el aire o líquido a presión y hacía oscilar la membrana. El equipo recibió el nombre de esfigmomanómetro de Marey y fue empleado durante años por los investigadores de su época.

En las décadas de los 60 y 70 del siglo XIX empleando el esfigmomanómetro de Marey, Ludwig Traube y antes William Krikes describieron la relación entre los riñones, el corazón y la apoplejía, esta última la atribuyeron a la ruptura de pequeños vasos cerebrales. Krikes enunció:

Creo que la afección de los riñones es la causa primaria, ellas tienen entre sus más frecuentes y permanentes acompañantes a la hipertrofia del ventrículo izquierdo de las varias explicaciones de este hecho patológico, la más probable quizás, es aquella que se refiere a la sangre alterada en su constitución, la manera de moverse con menos facilidad por los capilares sistémicos y por tanto requerir mayor presión y, consecutivamente, un incremento del crecimiento del ventrículo izquierdo para efectuar su transmisión. Unos años después Akbhar Mahomed y Clifford Allbut en Inglaterra le llamaron a esa mayor presión mencionada por Krikes hiperpirexia. Finalmente, en 1889, Huchard introdujo el término hipertensión.¹³

Hipertensión y procesos patológicos.

Todos estos investigadores clínicos llegan al concepto de hipertensión como manifestación de un proceso patológico primario definido, es decir, la hipertensión es el resultado de una enfermedad, generalmente renal, que causa el trastorno vascular, cardíaco y como resultado apoplejía. Este concepto se mantuvo hasta la década de los 30 en el siglo XX. Con el tiempo la facilidad de registrar la presión arterial elevada y a que en la mayoría de los hipertensos es muy difícil encontrar la causa que eleva las cifras de presión, ocasionó que se creara el concepto de hipertensión esencial, idiopática o primaria.¹³

IV.1.2. Definición

La Hipertensión, también conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a los vasos, que llevan la sangre a todas las partes del cuerpo. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón. Cuan más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear.¹⁴

IV.1.3. Etiología

Hipertensión arterial esencial cuando no existen causas fisiológicas de origen conocido.

Hipertensión secundaria se debe a una gran variedad de causas. Se trata de una manifestación de otra patología.

Según la enfermedad, los mecanismos que contribuyen a la patogenia de la HTA varían desde efectos hormonales sobre la musculatura lisa vascular a cambios en la Hemodinámica. En la mayoría de los casos la hipertensión secundaria se debe a enfermedades renales o tiene su origen en trastornos endocrino-metabólicos con alteración en la producción de hormonas como la estimulante del tiroides, tiroides, aldosterona, glucocorticoides o mineralocorticoides. Según el grado de actividad de renina plasmática

- HTA con actividad de renina plasmática baja.
- HTA con actividad de renina plasmática normal.
- HTA con actividad de renina plasmática elevada.

La HTA puede ser debida a diversas causas y multitud de factores se han relacionado con la patogenia y agravamiento de la hipertensión. A la hora de clasificar la HTA desde un punto de vista etiológico, a grandes rasgos se puede hablar de HTA renal, endocrina, genética, neurogénica y pendiente de renina.

En la hipertensión renal las alteraciones en la hemodinámica intrarrenal contribuyen a la patogenia de la HTA, y cualquier oclusión en las arterias renales produce un aumento en la presión arterial. La nefroesclerosis, la glomerulonefritis, la

nefropatía diabética, infartos renales, trombosis renales, tumores, etc. pueden provocar HTA. Otro mecanismo por el cual la enfermedad renal posee un papel en la patogenia de la hipertensión está relacionado con la capacidad que tiene el riñón para excretar sal y agua. Un aumento en la retención de sodio y líquidos produce un incremento de la presión arterial.

En la hipertensión endocrina la aldosterona provoca HTA como consecuencia de un aumento en la retención de sodio. Esta hormona es secretada por la zona glomerular de la corteza suprarrenal, y en el aldosteronismo primario la velocidad de secreción aumenta y se vuelve autónoma. La hipertensión resultante es consecuencia del aumento en la retención de sodio y en el volumen plasmático. Los esteroides también poseen un efecto mineralocorticoide, por lo que en el síndrome de Cushing es característica la HTA. También la hiperplasia adrenal congénita se acompaña de un exceso de mineralocorticoides e hipertensión.

Hipertensión genética: Los sujetos procedentes de progenitores con HTA padecen la enfermedad con mayor frecuencia que aquellos cuyos padres no la padecieron, demostrándose que la hipertensión puede tener una base genética. En la actualidad ya es un hecho, constatado mediante estudios epidemiológicos, que existe una mayor incidencia de la HTA en familiares de sujetos con patología establecida, fenómeno denominado como «agrupación familiar».

Hipertensión neurogénica: En las regiones laterales y posteriores del hipotálamo hay centros presores que producen aumentos agudos de la presión arterial, por lo que la lesión cerebral de estructuras que controlan la actividad simpática puede inducir HTA crónica. El sistema nervioso constituye el mecanismo de control más rápido de la presión. Un aumento de la actividad nerviosa simpática modifica la liberación de renina y de aldosterona, alterando la capacidad renal para excretar sodio y agua, al mismo tiempo que provoca vasoconstricción arteriolar.

La hipertensión dependiente de la renina el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede participar en la patogenia de la HTA. La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I por acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), siendo un potente vasoconstrictor. Además, la ECA inhibe la formación de cininas, que actúan como sustancias vasodilatadoras.¹⁵

IV.1.4. Clasificación de la hipertensión arterial

Los riesgos a la salud atribuibles al incremento en las cifras de presión arterial en adultos son continuos y comienzan a partir de 115/75 mm Hg. Las definiciones han sido establecidas basadas en dichos riesgos y en la demostración de los beneficios de la reducción de la presión arterial.

Tanto la Asociación Norteamericana del Corazón en el Séptimo Reporte del Comité Nacional Conjunto de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC7, por sus siglas en inglés), así como Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología han mantenido la definición de hipertensión comenzando a partir de 140/90 mm Hg para adultos de 18 años o mayores.

La clasificación del JNC 7 está basada en el promedio de ≥ 2 medidas de la presión arterial en posición sentado, correctamente realizadas con equipos bien mantenidos, en cada una de ≥ 2 visitas médicas. De acuerdo a esto han dividido a la Hipertensión en estadios 1 y 2. El JNC7 ha definido la presión sanguínea normal como < 120 y < 80 mmHg. Los niveles intermedios, 120 a 139 y 80 a 89 mmHg, están definidos ahora como prehipertensión, un grupo que ha venido incrementando los riesgos de la salud y desde el cual definitivamente se progresa al de hipertensión arterial. A su vez, la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Internacional de Hipertensión y la Sociedad Europea de Hipertensión / Sociedad Europea de Cardiología, en su publicación del 2007 consideran similarmente que la hipertensión arterial se diagnostica a partir de 140/90 mmHg (inclusive), aunque a diferencia del JNC, consideran 3 categorías en los niveles menores a 140/90 mm Hg, con un nivel óptimo similar a lo que considera el JNC como normal y 2 categorías: normal y normal alta entre 120/80 y 139/89 mmHg. Estas asociaciones también dividen el estadio 2 de la clasificación del JNC 7, con un estadio 3 que comienza en ≥ 180 y ≥ 110 mm Hg.¹⁶

Hipertensión Sistólica Aislada.

A medida que se envejece, la presión sistólica tiende a aumentar y la diastólica tiende a disminuir. Cuando el promedio de presión sistólica es ≥ 140 mmHg y la

presión diastólica es < 90 mmHg, el paciente es clasificado en el grupo de hipertensión sistólica aislada. La incrementada presión del pulso (sistólica-diastólica) y la presión sistólica predice riesgo y determinan tratamiento.¹⁶

Hipertensión Sistólica Aislada de los jóvenes

En niños mayores y jóvenes adultos, frecuentemente masculinos, la combinación de crecimiento rápido en altura y arterias muy elásticas acentúan la normal amplificación de la onda de presión entre la aorta y las arterias braquiales, resultando en una alta presión sistólica en la arteria braquial, aunque con presiones diastólicas y medias normales. La presión sistólica aórtica es normal. Esto puede ser sospechado del análisis de la onda de pulso o por mediciones de la presión intra-aórtica.¹⁶

Hipertensión Diastólica Aislada

Más comúnmente visto en algunos adultos jóvenes, la hipertensión diastólica aislada se define con una presión sistólica < 140 mmHg y una diastólica ≥ 90 . Aunque la presión diastólica se piensa es la mejor predictora del riesgo en pacientes menores de 50a, algunos estudios prospectivos de hipertensión diastólica aislada han indicado que el pronóstico puede ser benigno. Este tópico permanece como controversial.¹⁶

Hipertensión de Bata-Blanca o Hipertensión aislada de consultorio.

En 15 por ciento a 20 por ciento de las personas con hipertensión estadio 1, la presión arterial puede ser sólo elevada persistentemente en presencia de un trabajador de la salud, particularmente un médico. Cuando es medida en cualquier otro lugar, incluso durante el trabajo, la presión arterial no es elevada. Cuando este fenómeno es detectado en pacientes que no están tomando medicación antihipertensiva, es denominado hipertensión de bata blanca. La definición comúnmente utilizada es una presión promedio persistentemente elevada en el

consultorio de $>140/90$ mm Hg y un promedio de lecturas ambulatorias estando despierto de $< 135/85$ mm Hg.

Aunque esto puede ocurrir a cualquier edad, es más común en hombres y mujeres mayores. El fenómeno responsable de esto es definido como la diferencia entre las presiones en el consultorio y las presiones ambulatorias durante el día; esto está presente en la mayoría de los pacientes hipertensos. Su magnitud puede ser reducida (aunque no eliminada) con el uso de dispositivos automáticos que determinan y analizan una serie de presiones arteriales durante 15-20 minutos, con el paciente en un ambiente tranquilo en el consultorio. También es de gran ayuda para su diagnóstico la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Otros factores de riesgo para la salud están frecuentemente presentes y deben ser tratados de acuerdo al caso.

En algunos pacientes la hipertensión de bata blanca puede progresar a hipertensión definitiva sostenida y debe ser seguida con mediciones en el consultorio y ambulatorias de la presión arterial. El tratamiento con drogas antihipertensivas puede bajar las presiones determinadas en el consultorio, aunque no cambie las medidas ambulatorias. Este patrón de hallazgos sugiere que el tratamiento farmacológico de este fenómeno es menos beneficioso que el de la hipertensión arterial sostenida.¹⁶

Hipertensión Enmascarada o Hipertensión Ambulatoria Aislada

Una condición menos frecuente que la anterior, aunque más problemática para detectar, es la condición inversa de presión sanguínea normal en el consultorio y hogar. El estilo de vida puede contribuir con esto, por ejemplo, el consumo de alcohol, tabaco, café y la actividad física. El daño a los órganos blanco se relaciona a elevaciones más prolongadas en la presión arterial fuera del consultorio médico y la presencia de tales alteraciones con una presión normal durante el examen puede ser una pista para seguir. Hay también evidencia que tales pacientes están en un riesgo cardiovascular elevado. En esta situación también es de gran utilidad en el diagnóstico la monitorización ambulatoria de la presión arterial. La presión sanguínea es elevada en cualquier otro lugar.¹⁶

Hipertensión provocada por fármacos.

Hipertensión inducida por fármacos y drogas: Es la primera causa de hipertensión secundaria. Se estima que suponen el 30 por ciento de las hipertensiones secundarias.

A- Sustancias esteroideas: los glucocorticoides aumentan la retención de sodio y agua, lo cual conlleva un aumento en el volumen plasmático y en el gasto cardiaco. Los 9alfa fluorados elevan la presión arterial por estímulo del receptor de mineral corticoides y se encuentran en gran cantidad de pomadas, como las antihemorroidales; su acción es múltiple aumentando la retención de sodio y agua y las resistencias periféricas. Los anabolizantes actúan reteniendo fluidos e inhibiendo la acción de la 11-beta hidroxilasa lo que conlleva un aumento de la 11-DOCA.

B- Anticonceptivos hormonales: Debido a su contenido estrogénico se produce un aumento de angiotensinógeno, aumentando la retención de sodio y agua y provocando vasoconstricción periférica. En algunas ocasiones, la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y progestágenos pueden elevar los valores de presión arterial, aunque en la mayoría de las mujeres los reduce.

C- Sustancias con actividad adrenérgica: Entre estos encontramos la fenilefrina, pseudo efedrina, oximetazolina, fenilpropanolamina, etc. que se encuentran en gran número de gotas oftálmicas, inhaladores para uso nasal, anorexígenos y antigripales.

D- Ciclosporina: El mecanismo es debido a nefrotoxicidad directa y a la producción de vasoconstricción renal. Tiene una elevada capacidad para inducir hipertensión, siendo el factor principal para el desarrollo de hipertensión en el postrasplante.

E- Eritropoyetina: su efecto es secundario al aumento de la viscosidad sanguínea y aumento de la respuesta a catecolaminas y angiotensina, así como disminución de la vasodilatación inducida por la hipoxia.

F- AINE: Elevan la presión arterial en hipertensos y bloquean la actividad hipotensora (de IECA, ARA II) por inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE₂).

G- Miscelánea: bromocriptina, ergotamínicos, antidepresivos tricíclicos, litio. Múltiples drogas como la cocaína, plomo, paratión. La nicotina y el alcohol. Tras

suprimir el agente causal es variable la duración del efecto hipertensor, siendo mayor para los anticonceptivos que puede durar hasta 3 meses, aunque lo frecuente en el resto es que la elevación de la PA desaparezca en días.

H- Es un efecto de clase de todos los inhibidores de la angiogénesis, tanto de los anticuerpos monoclonales como los inhibidores de la Tirocin-Kinasa. La hipertensión grado 3-4 (según el criterio de toxicidad de la NCICTC), producida por Bevacizumab, se estima, en un 8-18 por ciento, siendo la incidencia de hipertensión grado 4 secundaria a Bevacizumab menor al uno por ciento.¹⁶

IV.1.5. Epidemiología

La hipertensión es una de las principales enfermedades en seres humanos a nivel general. En todo el mundo, cada año causa 7.6 millones de fallecimientos (13 a 15% del total); en el año 2001 se le atribuyen casi 92 millones de años-vida de discapacidad.

Duplica el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que incluyen cardiopatía coronaria (CHD), insuficiencia congestiva cardíaca (CHF), enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, insuficiencia renal y arteriopatía periférica. Suele acompañarse de otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares e incrementa la carga total de los factores de riesgo. El tratamiento antihipertensivo aminora claramente los riesgos de enfermedad cardiovascular y renal, pero grandes segmentos de la población de hipertensos no reciben tratamiento o son tratados de manera inadecuada. Factores como las cifras de presión arterial, el incremento de la presión arterial relacionado con la edad y la prevalencia de hipertensión, varían con el país y la subpoblación dentro del mismo. La hipertensión está presente en todas las poblaciones, salvo en un pequeño número de sujetos que viven en países desarrollados. En sociedades industrializadas, la presión arterial aumenta en forma lenta y sostenida en los primeros dos decenios de la vida. En niños y adolescentes acompaña al crecimiento y la maduración. La presión arterial aumenta en forma gradual con el transcurso del tiempo en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En Estados Unidos, la presión arterial sistólica promedio es mayor en varones que en mujeres en los comienzos de

la edad adulta, aunque en sujetos de mayor edad, el ritmo de incremento de la presión arterial relacionado con el envejecimiento es más marcado en mujeres. En consecuencia, en personas de 60 años y mayores, las tensiones sistólicas son mayores en mujeres que en varones. En adultos, la presión diastólica también aumenta en forma progresiva hasta que la persona alcanza unos 55 años, límite a partir del cual tiende a disminuir. La consecuencia es que se ensancha la presión diferencial o del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica) después de los 60 años.¹⁷

IV.1.6. Diagnóstico de la hipertensión arterial.

La mayoría de las recomendaciones relacionadas con el diagnóstico, así como con el tratamiento, se han actualizado y publicado recientemente por las sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología en sus Guías de práctica clínica para el manejo de la HTA. El primer paso es la medida de las cifras de la PA y una vez confirmada la existencia de la HTA, complementará la evaluación diagnóstica con la historia clínica y una exploración física que excluya causas secundarias, incluyendo los estudios necesarios para identificar como factores de riesgo y estimar el riesgo cardiovascular global.

Debido a la variación espontánea de la PA, el diagnóstico de HTA debe basarse en múltiples medidas tomadas en distintos días. La determinación de la PA puede realizarse en la consulta clínica o de enfermería, o en el domicilio del paciente, mediante auto medida o por monitorización ambulatoria (MAPA) que se realiza automáticamente según el método que se utilice, las cifras diagnósticas difieren.

Presión arterial en consulta: El paciente debe estar sentado con la espalda apoyada, relajado por unos minutos previamente a la medición y debe evitar el ejercicio físico y el consumo de café o tabaco en los 30 minutos previos. Se debe efectuar al menos dos medidas en cada visita y se debe utilizar un manguito adecuado a la circunferencia del brazo del paciente y mantenerlo a la altura del corazón.

En la primera visita debe medirse la presión arterial en los dos brazos y tomar como referencia el valor más alto. La PA corresponde al punto en el que se

empiezan a oír los ruidos de Korotkoff. Se recomienda medir la presión arterial también en bipedestación en los pacientes con síntomas o riesgos de hipotensión ortostática.

La generalización de su uso tiene claras ventajas tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente hipertenso. Pues aporta una información más real y reproducible y mejora el cumplimiento terapéutico, pero también hay algunas limitaciones, entre las que destacan que no permite efectuar tomas durante el sueño y que no todos los pacientes deben utilizarlo, en ocasiones por no estar preparados y en otras por favorecer la automedicación.

La automedida de la presión arterial (AMPA) se realiza en el domicilio por el propio paciente u otra persona mediante dispositivos homologados. Debe obtenerse medidas por duplicado e incluir tomas por la mañana y por la tarde, descartando las del primer día de la fase. Se realizarán 3 medidas por la mañana (entre las 6:00 y las 9:00 horas) y 3 por la tarde (entre las 18:00 y 21:00 horas) durante 5 días laborables. Se desprecian la primera medida de la mañana y de la tarde y se calcula la media de todas las demás.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial: Para la MAPA se utilizan dispositivos validados que permiten realizar medidas automáticas de la PA a intervalos prefijados, durante las 24 horas, tanto por el día como por la noche. Además de su utilidad diagnóstica, también proporciona información pronóstica. Valorando el perfil circadiano que clasifica a los pacientes hipertensos en dipper (comportamiento normal de la presión arterial con descenso nocturno) y non-dipper. Estos últimos presentan más factores de riesgos y mayor índice de complicaciones cardiovasculares. Los valores de la presión arterial considerados normales depende del momento del día.¹⁷

IV.1.7. Aspectos terapéuticos

En todos los pacientes hipertensos la estrategia terapéutica va dirigida a reducir la morbimortalidad derivada de las complicaciones clínicas de la HTA, no solo disminuyendo las cifras tensionales, sino también actuando sobre riesgo cardiovascular global. Además del control de todos los FRCV, es importante decidir

cuándo y cómo debe iniciarse el tratamiento antihipertensivo, basándose en la gravedad de la HTA y en el riesgo global estimado.

Aunque era habitual la existencia de objetivos diferentes según las características clínicas, hay una tendencia a simplificar las recomendaciones respecto al nivel de PA a alcanzar con el tratamiento antihipertensivo y las más recientes aconsejan un objetivo < 140/90 mmHg en la mayoría de los casos.

Como excepción están los pacientes diabéticos, en los que el objetivo de la presión arterial diastólica baja a < 85 mmHg, y los ancianos, en los que se consideran aceptables cifras de presión arterial sistólica entre 140-150 mmHg, aunque, en función del estado de salud física y mental y de tolerancia al tratamiento, puede mantenerse < 140 mmHg. Curva en J: Parece claro que, en el tratamiento de la HTA, respecto al nivel de presión arterial a alcanzar, no se puede mantener la idea de que "cuanto más bajo mejor" debido a la existencia de una curva en J en relación con las cifras de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica y la aparición de eventos clínicos. Hace tiempo que se describió la asociación de eventos isquémicos con bajos niveles de presión arterial diastólica, que se explicaría porque la perfusión coronaria se realiza durante la diástole. Más recientemente se ha demostrado también que la reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se acompaña de un aumento de eventos clínicos cardiovasculares, a excepción del ictus. Así, parece sensato establecer un límite inferior de PA a lograr con el tratamiento de alrededor de una presión arterial sistólica de 130 mmHg y una presión arterial diastólica 80 mmHg, evitando valores inferiores de 120/70 mmHg.¹⁶

Estrategia terapéutica: La estrategia terapéutica a seguir para abordar la HTA en un paciente se podría dividir en tres bloques:

- Cambios en el estilo de vida.
- Tratamiento farmacológico.
- Otros procedimientos terapéuticos.

Cambios en el estilo de vida: Este debe estar en la base del manejo de la HTA, aunque sin retrasar el inicio del tratamiento farmacológico en las situaciones en que exista indicación, y han de mantenerse cuando se asocian a fármacos, estos cambios incluyen:

Recomendaciones dietéticas. Entre las que destaca la restricción de sal para lo que es necesario la existencia de políticas de salud pública dirigidas a reducir la sal en los alimentos, con la participación de gobiernos, industria alimentaria y población general.

Consejos sobre dieta mediterránea. Con frutas y verduras diario y pescado al menos dos veces por semana, así como moderación en la ingesta de bebidas alcohólicas. La combinación de una dieta equilibrada con la práctica del ejercicio físico regular debe perseguir un peso ideal y evitar la obesidad abdominal.

Es imprescindible la abstinencia absoluta del tabaco, por su efecto vasoconstrictor, que favorece el desarrollo de HTA y también interfiere con el efecto de algunos agentes antihipertensivos.

Tratamiento farmacológico: En los casos en que existe indicación de tratamiento farmacológico desde el principio o en aquellos en que los cambios del estilo de vida, durante las semanas o meses recomendados, no logran las cifras de PA deseadas, según las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología puede administrarse cualquier fármaco de una de las principales Clases de antihipertensivos: Las principales características de estos grupos farmacológicos son:

Diuréticos: su efecto antihipertensivo se debe a la excreción de sodio y reducción del volumen extracelular y la disminución de resistencias periféricas. Potencian la acción de los demás hipotensores, por lo que es muy frecuente su uso en combinación, los diuréticos de elección son hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida, quedando relegados los diuréticos de asa para los hipertensos con IR o IC.

Betabloqueantes: ejercen su efecto por bloqueo de los receptores beta adrenérgicos; pueden actuar sobre los receptores beta, y a nivel cardíaco producirán un efecto inotrópico y cronotrópico y en las células yuxttaglomerulares disminución de la secreción de renina y sobre los receptores beta₂, produciendo broncoconstricción y disminución de la liberación de insulina, entre otros efectos. Algunos compuestos son alfa bloqueantes y betabloqueantes, por lo que tienen además efecto vasodilatador otros fármacos antihipertensivos en la reducción de ictus. Probablemente por su menor acción a nivel de la PA central.

Calcio antagonista: reducen la presión arterial por su capacidad para bloquear los

canales de calcio tipo L a nivel vascular provocando vasodilatación. Los más utilizados son los dihidropiridínicos, entre ellos amlodipino y nifedipino. Los no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) tienen también efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos porque además actúan en células del miocardio y del tejido de conducción.

IECA: Al bloquear la formación de AT-II (potente vasoconstrictor que además estimula la secreción de aldosterona e induce la proliferación celular). Tienen efecto vasodilatador, más acusado cuanto más activado esté el SSRA. También inhiben la degradación de bradicinina, que potenciará el efecto vasodilatador pero puede provocar el efecto adverso más frecuente que es la tos.

ARA-II: También bloquean el SRA, pero inhibiendo de forma competitiva a la unión de la AT-II al receptor de AT1, responsable de su acción vasoconstrictora, proliferativa, inflamatoria y de estímulo de la aldosterona. Su eficacia antihipertensiva es similar a la de los IECA, pero se toleran mejor, por lo que son ampliamente prescritos; debido a su mayor coste, algunas sociedades aconsejan reservarlos para los pacientes que no toleren los IECA.

Hay otros fármacos antihipertensivos no considerados de primera línea que pueden utilizarse en combinaciones múltiples en los casos en que no se consiga un control adecuado. Entre ellos están los anti aldosteronismo, que han mostrado ser eficaces en la HTA resistente, y los alfabloqueantes, que se han estudiado menos, pero con un buen perfil metabólico. Entre los antihipertensivos de acción central destaca la alfametildopa, que se utiliza casi exclusivamente en el embarazo. El inhibidor directo de la renina aliskiren, único comercializado de este grupo, y también el único antihipertensivo nuevo de los últimos años, no se incorporan a las recientes recomendaciones, pues los datos disponibles son únicamente de eficacia antihipertensiva y de efecto favorable sobre marcadores de daño orgánico, pero no de morbimortalidad cardiovascular o renal. En ocasiones puede ser una buena alternativa comenzar con una combinación de dos fármacos antihipertensivos se aconseja recurrir a esta estrategia terapéutica en los casos de marcada elevación de las cifras de PA y cuando existe riesgo cardiovascular añadido alto y muy alto. Existen algunas combinaciones que han demostrado ser más beneficiosas, principalmente las basadas en diuréticos, en fármacos que bloquean el SRAA y en

calcio antagonistas. Se han comercializado combinaciones fijas con dos o tres antihipertensivos en el mismo comprimido, a diferentes dosis, que facilitan la cumplimentación y adherencia al tratamiento, por tanto, logran mejor control tensional.¹⁸

IV.1.8. Prevención

Los cambios de estilo de vida han demostrado efectividad en la disminución de la presión arterial. En aquellos casos que por sí solo no ha ocurrido, favorecen, pues disminuyen el número y dosificación de medicamentos hipotensores para lograr los niveles adecuados.

Los aspectos más importantes a tener en cuenta son:

- Control del peso corporal, disminuyendo la obesidad.
- Incremento de la actividad física, disminuyendo el sedentarismo.
- Eliminación o disminución a niveles no dañinos de la ingestión de alcohol.
- Reducir la ingesta de sal.
- Lograr una adecuada educación nutricional sobre una ingesta con equilibrio energético y proporcionadora de micronutrientes favorecedores para la salud.
- Eliminación del hábito de fumar.

Control del peso corporal: La persona debe mantener un peso adecuado. Para el peso se recomienda usar:

Índice de masa corporal (IMC)= _____ Peso en KG

Talla (En metros al cuadrado) Ej. 65 Kg.

1.60 ms.= Al cuadrado 2,56. Sería: 65/2,56= 25,3 El IMC

Se considera adecuado entre 20 y 25. Cifras por encima de 27 han sido relacionadas con aumentos de la presión arterial y otras enfermedades asociadas como la diabetes mellitus, dislipidemias y enfermedad coronaria.

Es conocido que una actividad física aeróbica sistemática favorece el mantenimiento o la disminución del peso corporal con un consiguiente bienestar físico y psíquico del individuo.

Las personas con presión arterial normal con una vida sedentaria incrementan el riesgo de padecer presión arterial elevada entre un 20 por ciento a un 50 por ciento.

La hipertensión arterial puede disminuirse con una actividad física moderada acorde al estado de salud de cada individuo, aunque la mayoría de la población puede practicarla sin necesidad de una evaluación médica. Se recomiendan ejercicios aeróbicos (correr, montar bicicletas, trotes, natación). De 30 a 45 minutos al día, de 3 a 6 veces por semana. Puede también indicarse la caminata rápida 100 mts (una cuadra), 80 pasos por minuto, durante 40 a 50 minutos.

Ingestión de Alcohol: Se ha demostrado el daño de la excesiva ingesta de alcohol y su asociación en la aparición o complicación de diversas enfermedades. Las bebidas alcohólicas proporcionan energía desprovista de otros nutrientes (Energía vacía). Es muy poco el beneficio potencial que puede producir el alcohol, vinculado con pequeños aumentos de los niveles de HDL-Colesterol, en relación con sus efectos negativos.

En individuos que consumen alcohol debe eliminarse si es necesario, o limitarse a menos de 1 onza de etanol (20 ml). El equivalente diario puede ser: 12 onzas (350 ml) de cerveza o 5 onzas (150 ml) de vino o 1 1/2 onzas (50 ml) de ron. Tener presente que en las mujeres y en personas de bajo peso el consumo debe limitarse a menos de 15 ml por día, pues son más susceptibles a los efectos negativos del mismo.¹⁸

IV.2. Quimioterapia

IV.2.1. Historia

Los descubrimientos de Pasteur dejaron pronto bien sentado que los microbios tenían intervención en muchas de las enfermedades que azotaban a la humanidad. Esto se vio confirmado, poco después, por otros descubrimientos, como los de Roberto Koch con el bacilo del ántrax y el de la tuberculosis. No es de extrañar que, en estas condiciones, la sífilis, el gran azote de la humanidad desde hacía tanto tiempo, fuera objeto de atención, por parte de numerosos investigadores.

Lo primero que se imponía era aislar el microorganismo causante de la enfermedad. Fue en 1905 cuando dos médicos alemanes publicaron el descubrimiento del agente causante. Schaudinn y Hoffmann afirmaron por sus

experimentos que el agente causante era un espirilo del tamaño de una milésima, o milésima y media, de milímetro.

El problema había cambiado completamente de aspecto, porque era posible combatir a un enemigo al que ya se conocía. Se ensayaron vacunas, sueros y otros remedios del campo biológico, pero el resultado fue desalentador en todos los casos. Surgió entonces la idea de combatir a este enemigo con armas químicas, en vez de las usadas hasta el momento.²⁰

Paul Ehrlich es una de las figuras más notables en el mundo de la ciencia. Considerado por muchos como el padre de la quimioterapia, sus aportes al campo de la inmunología lo hicieron acreedor al premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 1908. El presente escrito reseña algunos de sus hallazgos más importantes, incluyendo aquellos que lo llevaron a idear sus famosas «balas mágicas», inspiradoras de la concepción de los agentes quimioterapéuticos actuales.

Una centuria después de haber sido galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina, las teorías propuestas por Paul Ehrlich, lejos de ser rebatidas, han sido refinadas y consolidadas, de modo que bajo su influjo, campos de la ciencia médica como la quimioterapia y la seroterapia han logrado avances inmensurables. No es gratuito entonces que Paul Ehrlich se considere figura central en el nacimiento de la quimioterapia y la inmunología, aparte de genio y mesías de la medicina, entre muchos de los atributos que se le han endilgado. Hijo de Rosa Weigert e Ismar Ehrlich, quien oficiaba como administrador de una oficina de loterías, Paul Ehrlich nació en Strehlen, territorio de la actual Polonia, antes Prusia Oriental.

A su paso por las universidades de Breslau, Estrasburgo, Friburgo y Leipzig, el joven estudiante de medicina desarrolló un creciente interés por utilizar colorantes químicos, con el objeto de teñir células y tejidos animales. Intrigado en forma particular por el hecho de que ciertos tipos de células captan determinados colorantes y excluían otros, en su interior probablemente se gestaba el concepto de «afinidad específica», fundamento de las teorías que más adelante postularía sobre la respuesta inmune y la terapéutica experimental. Su tesis doctoral, llevada a cabo en la Universidad de Leipzig (1878) y titulada «Contribuciones a la teoría y práctica

de la coloración histológica. Parte I. El concepto químico de la coloración. Parte II. Conceptos químicos, tecnológicos e histológicos de los colorantes de anilina».

Aunque siempre tuvo a su disposición laboratorios y fondos económicos, esta relación fue determinante en la realización de los 606 ensayos efectuados en ratones, conejillos de indias y conejos, que culminaron con la comprobación de que el derivado del arsénico por él llamado Salvarsan (que salva por medio del arsénico) era eficaz contra la temible espiroqueta causante de la sífilis o *Treponema pallidum*, descubierta tiempo atrás por Schaudinn y Hoffmann en Berlín. Aunque en las primeras pruebas efectuadas Ehrlich había descartado el compuesto utilizado en el ensayo 606 debido a su aparente ineficacia, decidió probarlo de nuevo. En esta decisión influyó Kitasato, antiguo colega suyo, así como su discípulo Hata, quien había desarrollado un método para infectar conejos con la espiroqueta, lo que llamó la atención de Ehrlich e hizo que lo evaluara esta vez en los conejos infectados. Si bien el compuesto #606 demostró elevada efectividad contra el *Treponema pallidum*, Ehrlich, cauteloso con su hallazgo, trató en forma infructuosa, aún en contra de su socia Farbwerke-Hoechst, de restringir el acceso al nuevo medicamento, pues consideraba que antes de permitir su uso general, era necesario llevar a cabo un mayor número de ensayos clínicos. No obstante la eficacia del Salvarsan o #606 y del subsiguiente Neosalvarsan o #914.

Para aquel entonces, Ehrlich ya había utilizado la expresión «balas mágicas» (del inglés «magic bullets»), para referirse a los compuestos que en forma específica actuaban contra los microorganismos causantes de enfermedad. Él comparaba estas sustancias químicas con verdaderos proyectiles que, en razón de su especial afinidad por los patógenos, tenían poder destructor sobre ellos. Según Ehrlich, las «balas mágicas» debían presentar una máxima toxicidad contra los parásitos y una mínima contra el huésped, propiedad que él mismo se encargaba de explicar en términos de diferencias relativas en la afinidad química por el protoplasma celular. Esto lo llevó a clasificar dichas sustancias en «parasitotrópicas» y «organotrópicas».

Ehrlich pensaba que este aparente sesgo hacía que la contribución de la farmacología a la búsqueda de medicamentos verdaderamente curativos fuera muy pobre, sin tener en cuenta que gracias a la investigación en este campo se habían

descubiertos fármacos como antipiréticos, analgésicos e hipnóticos, de importancia en el tratamiento sintomático.

No estuvo pues el nacimiento de la nueva ciencia de la quimioterapia exento de controversia. Sin embargo, esto no fue obstáculo para que sus seguidores continuarán adelante con el desarrollo de sus propias «balas mágicas», en acuerdo tácito con la decisión tomada tiempo atrás por Paul Ehrlich, en el sentido de llevar los colorantes desde el campo de la histología hasta la quimioterapia, tal como lo había hecho con el azul de metileno, el rojo tripano y el Salvarsan 5,10 (que aunque no era en realidad un colorante, tenía una tonalidad amarilla característica). Algunos de los más renombrados seguidores de Ehrlich fueron, Edgar Lederer (1908-1988) del CNRS de Francia, creador de «balas mágicas» consistentes en dipéptidos de muramilo que estimulaban la respuesta inmune contra virus, bacterias, protozoos parásitos, así como contra antígenos tumorales; Reid Hunt (1870-1948), jefe del Laboratorio de Higiene del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, entidad precursora del NIH y su estudiante Carl Voegtlin (1879-1960), ardientes defensores de la quimioterapia contra las enfermedades infecciosas por encima de las vacunas o el suero; y los premios Nobel 1988 George Hitchings y 1967 Manfred Eigen también se dedicaron al desarrollo de nuevas «balas mágicas».

Es evidente que en los hallazgos efectuados por Ehrlich en el campo de la terapéutica se encuentra la simiente que inspiró el diseño de los agentes farmacológicos sintéticos que se utilizan en la investigación y la terapia médica actuales. Las «balas mágicas» de Salvarsan para el tratamiento de la sífilis, en el que observó su principio de «afinidad selectiva» (eliminar al germen causante de enfermedad sin lesionar al organismo), le significaron la gloria y condujeron al ulterior desarrollo de medicamentos como las sulfamidas, los antibióticos y en forma más reciente, los medicamentos antitumorales que incluyen a los péptidos recombinantes, así como también a agentes citotóxicos o radioactivos que pueden ser marcados en forma selectiva con anticuerpos monoclonales. La demostración de su carácter perseverante fue su insistencia en que sus discípulos y colaboradores repitieran una y otra vez las pruebas que los habían conducido a un determinado resultado, antes de que éste fuese publicado. Siempre interesado en el bienestar de sus asistentes, no perdió su sencillez ni su proverbial afabilidad, no obstante los

múltiples reconocimientos y honores académicos que recibió a lo largo de su existencia. En adición al premio Nobel de Fisiología y Medicina, obtuvo doctorados honoris causa en las universidades de Oxford, Gottingen y Chicago, los premios Cameron de la Universidad de Edimburgo, Honorífico de los Químicos de Alemania y Honorífico del Congreso de Medicina de Lisboa, además de condecoraciones de varios países del orbe y membresías honorarias de asociaciones y academias de ciencia. Fumador empedernido, su salud se resintió después varios años de supervisar la entrega en gran escala de Salvarsan y suero al ejército alemán durante la Primera Guerra Mundial hasta que, en estado de agotamiento físico y mental, murió de un ataque al corazón en 1915 .²¹

IV.2.2. Definición

La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Como las células cancerosas suelen crecer y dividirse más rápido que las células normales, la quimioterapia tiene mayor efecto en las células cancerosas. Sin embargo, los fármacos utilizados para la quimioterapia son fuertes y pueden dañar a las células sanas de todos modos.²²

IV.2.3. Administración de fármacos antineoplásicos

Por lo general, la dosificación de la quimioterapia se basa en la superficie corporal; para algunos fármacos, la dosis se determina por peso corporal y debe ser ajustada cuando ésta se modifica. Antes de cada ciclo de quimioterapia, se debe evaluar el estado patológico del paciente, determinar los efectos colaterales del tratamiento previo y practicar una biometría hemática. Por lo general, las dosis de los fármacos se deben ajustar en caso de: (1) neutropenia, (2) trombocitopenia, (3) estomatitis, (4) diarrea o (5) capacidad metabólica limitada para el fármaco. El asesoramiento de un oncólogo y el cumplimiento estricto del plan terapéutico son imperativos, debido al bajo índice terapéutico de los agentes antineoplásicos.²³

IV.2.4. Vía de administración

A. La administración oral de fármacos se puede acompañar de náuseas y vómitos, y puede requerir tratamiento antiemético. La absorción oral de algunos agentes es errática y se prefiere la administración parenteral.

B. La administración IV de fármacos debe estar a cargo de personal experimentado. Se debe tener cuidado de asegurar flujo libre de líquido a la vena y se debe verificar el retorno adecuado de sangre antes de instilar el medicamento. Las infusiones se deben practicar a través de una vena de grueso calibre de la extremidad superior. De ser posible, se deben evitar las venas de la fosa antecubital, la muñeca, el dorso de la mano y el brazo homolateral a una disección de ganglios linfáticos axilares. En pacientes con escaso acceso venoso periférico o aquellos que requieren muchas dosis de quimioterapia, se deben considerar catéteres venosos permanentes.

C. Se administra quimioterapia intratecal para el tratamiento de la carcinomatosis meníngea o para profilaxis del SNC. Los efectos colaterales son aracnoiditis aguda, disfunción motora subaguda y deterioro neurológico progresivo. En los niños, se ha observado disminución de la función cognoscitiva. El deterioro de la función cognoscitiva y la leucoencefalopatía son más frecuentes cuando se combina quimioterapia IT con radiación cerebral total. Se diluye metotrexato, 10-12 mg, en 5 ml de solución isotónica no bacteriostática libre de conservantes. Antes de la administración, se debe permitir que drenen de 5 a 10 ml de LCR; después se inyecta Metotrexato en el conducto raquídeo en 5-10 minutos. Para reducir el riesgo de aracnoiditis, los pacientes deben permanecer en decúbito dorsal durante 15 minutos después de finalizar la infusión. Para evitar los efectos generales del metotrexato, se deben administrar ocho dosis de leucovorina, 5-10 mg VO cada 6 h, a partir de las 1224 horas post tratamiento IT. Se puede administrar de manera similar citarabina de liberación lenta, 50 mg, o citosina arabinósido, 50-100 mg en 5-10 ml de diluyente.

D. La instilación intracavitaria de quimioterapia puede ser útil en algunas circunstancias. Se suele instilar tiotepa, 30-60 mg, en la vejiga para tratar el carcinoma de vejiga. Se ha administrado doxorubicina y cisplatino a través de un catéter peritoneal implantado para el tratamiento de metástasis peritoneales.

E. Se propugna la quimioterapia intraarterial como método para alcanzar altas concentraciones de fármaco en determinadas localizaciones tumorales. Si bien ofrece una ventaja teórica, no hay indicaciones absolutas para administrar quimioterapia por esta vía.²³

IV.2.5. Agentes antineoplásicos

A. Los anti metabolitos ejercen actividad antitumoral al actuar como pseudo sustratos de reacciones enzimáticas esenciales. Su mayor toxicidad corresponde a los tejidos que se replican activamente (p.ej. mucosa GI, células hematopoyéticas).²⁴

5-FU (5-Fluorouracilo) es un antimetabolito que inhibe el timidilato sintasa y, por lo tanto, interfiere con la síntesis del RNA y del DNA.

Durante el tratamiento con 5-fluoruracilo sistémico son frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, representadas por náuseas y vómitos, diarrea y anorexia. Estos efectos secundarios, se observan con carácter moderado hasta en el 30 por ciento de los pacientes manteniéndose 2 o 3 días después de la discontinuación del tratamiento.

La administración intra-arterial del 5-fluoruracilo está asociada a hepatitis, ictericia colestásica y esclerosis biliar, además de mucositis y diarrea. Los tratamientos sistémicos con 5-fluoruracilo pueden producir neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia, aunque todos estos efectos son usualmente reversibles.²⁵

El Metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa y tiene numerosos efectos tóxicos. La mucositis es limitante de la dosis.

a. Reabsorción prolongada. El metotrexato es poliglutamato, y estos metabolitos se acumulan en los derrames y pueden provocar toxicidad importante. En los pacientes con derrames que requieren metotrexato, se debe drenar el líquido antes de recibir el medicamento o se debe disminuir sustancialmente la dosis.

b. Puede haber neumonitis intersticial, que no se relaciona con la dosis acumulada y se asocia con eosinofilia periférica. Se la debe tratar con glucocorticoides (p.ej., prednisona, 1 mg/kg/día VO o equivalente) e impide volver a administrar metotrexato.

c. Se puede observar hepatitis en caso de administración oral a largo plazo, pero

también puede sobrevivir después de una sola dosis alta.

d. El metotrexato en alta dosis se puede asociar con nefropatía por cristales e insuficiencia renal. Se debe alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio para minimizar este riesgo. Se indica leucovorina para "rescatar" el tejido normal después de altas dosis de metotrexato. La dosis de leucovorina depende de la dosis de metotrexato empleada, pero la dosificación habitual es de 5-25 mg IV o VO cada 6 h, por 8-12 dosis, o hasta que la concentración sérica de metotrexato desciende por debajo de 50 nm.²⁴

La 6-mercaptopurina es un análogo de la purina, parcialmente metabolizado por la xantina oxidasa. 6 mercaptonuria Los efectos adversos relacionados con el tratamiento con AZA/MP se pueden dividir en dos grandes grupos: los de origen alérgico y los no alérgicos. Las reacciones de tipo alérgico suelen aparecer en las primeras 3-4 semanas y los más frecuentes suelen ser: pancreatitis aguda (siempre leve), fiebre, dolores articulares intensos, erupción cutánea, malestar o náuseas. Estas reacciones son independientes de la dosis y suelen reaparecer si se vuelve a tomar la medicación. El otro gran grupo son las reacciones no alérgicas, que son dependientes de la dosis administrada. Lo habitual es que ocurran más tardíamente, tras meses o años de haber comenzado con el tratamiento. Entre estos efectos se incluye: disminución de leucocitos (leucopenia) o de plaquetas (trombocitopenia), anemia, infecciones, algunos casos de hepatitis o, muy raramente, tumores. En muchas ocasiones estos efectos secundarios pueden solucionarse al ajustarse la dosis y es poco frecuente que obliguen a la retirada del fármaco.²⁶

B. Los agentes alquilantes son útiles en diversos tumores malignos. Estos fármacos dan origen a enlaces covalentes y rupturas de las cadenas de ADN. La mayoría de los agentes alquilantes son citotóxicos para las células en reposo y en división. Se debe informar a los pacientes que el tratamiento con agentes alquilantes puede provocar esterilidad irreversible. Se ha atribuido al clorambucilo, la ciclofosfamida, el melfalán y la mecloretamina la aparición de leucemia mieloide aguda y mielodisplasia a los 3-10 años del tratamiento.²⁴

El busulfano puede provocar neumonitis intersticial y ginecomastia, y la administración oral diaria a largo plazo puede causar un síndrome reversible semejante a la enfermedad de Addison.

Efecto tóxico limitante de la dosis. Las tres estirpes celulares se afectan por igual. En casos raros puede ocurrir pancitopenia retrasada o resistente, también agranulocitosis. Son comunes náuseas/vómitos y diarrea (> 80% de los pacientes), pero por lo general leves con dosis estándar. Es frecuente la anorexia. • La mucositis está relacionada con la dosis y puede, en algunos casos, requerir interrupción del tratamiento. Hiperpigmentación de la piel, especialmente en los pliegues de las manos y en los lechos ungueales. Se observa exantema cutáneo y prurito.²⁷

El clorambucilo es un fármaco derivado de la mostaza nitrogenada que actúa mediante el entrecruzamiento de la hélice del ADN interfiriendo en la replicación. La administración de clorambucilo asociado a corticoides no demostró ser superior al clorambucilo en monoterapia en la tasa de respuestas obtenida, ni en la supervivencia de los pacientes. Además se observó una mayor incidencia de infecciones con el uso combinado.²⁸

La ciclofosfamida puede causar cistitis hemorrágica (véase <<Complicaciones del tratamiento>>, secc. I.E). Se debe lograr hidratación adecuada para mantener la diuresis mientras se administra el fármaco. La ciclofosfamida oral se debe administrar en las primeras horas del día para garantizar la hidratación adecuada. Se indica ciclofosfamida en alta dosis como agente de preparación para el trasplante de células madre; en estas dosis, puede sobrevenir miocarditis hemorrágica.²⁴

Mostaza nitrogenada tópica (mecloretamina): altera las interacciones entre queratinocitos, células de Langerhans y linfocitos T. A concentraciones del 0,01 por ciento a 0,02 por ciento en solución acuosa o ungüento se ha obtenido respuesta completa en hasta 72 por ciento de pacientes en etapas tempranas, con remisiones prolongadas solo ocasionalmente. Los principales efectos secundarios son ardor, prurito y dermatitis de contacto (tanto irritativa como alérgica).²⁹

El melfalán es un agente quimioterápico muy efectivo, con uso limitado por la toxicidad sistémica que genera. La quimioterapia intraarterial permite la liberación selectiva en la arteria oftálmica, lo que limita la toxicidad sistémica. Esta combinación de eficacia, seguridad y precisión la hacen una alternativa terapéutica atractiva para el manejo del retinoblastoma.³⁰

Las nitrosoureas (carmustina [BCNU] y lomustina [CCNU]) son liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica. Por lo general, se administra BCNU en una solución de etanol y el vehículo puede causar efectos tóxicos, como vahídos, rubefacción y flebitis. Como hay mielosupresión tardía a las 6-8 semanas post tratamiento y puede ser acumulativa, estos agentes se suelen administrar con intervalos de 8 semanas.²⁴

Los antibióticos antitumorales se intercalan entre nucleótidos adyacentes de ADN, lo que interrumpe la replicación y la transcripción, y provoca ruptura de la cadena; todos son cicloinespecíficos. Los antibióticos tetraciclínicos se asocian con miocardiopatía que causa ICC intratable y arritmias. Con la doxorubicina, se observa esta complicación en alrededor del 2 por ciento de los casos tratados con 550 mg/m², pero la incidencia aumenta de manera sustancial con dosis acumuladas más altas. La ciclofosfamida concomitante o la irradiación torácica previa pueden potenciar esta toxicidad. A medida que la dosis acumulada se acerca a 450-550 mg/m², se debe practicar ventriculografía isotópica seriada y suspender la antraciclina, si hay compromiso de la función ventricular izquierda.

La lesión miocárdica se relaciona con la concentración sérica pico y la dosis acumulada; las infusiones más prolongadas (96 horas) han posibilitado dosis acumuladas más altas.

Estos agentes también pueden provocar un efecto posradiación, que consiste en toxicidad aguda por campos de radiación previos, habitualmente cardíacos, GI o pulmonares. El cardioprotector dexrazoxano disminuye la incidencia y la gravedad de la miocardiopatía asociada con doxorubicina.²⁴

a. Se indica daunorubicina para el tratamiento de la leucemia aguda. Es previsible la supresión de la médula ósea, y el efecto tóxico limitante de la dosis suele ser la mucositis. El fármaco y sus metabolitos pueden colorear de rojo la orina.

b. La Doxorubicina es un glicósido con carácter anfótero ya que por un lado posee grupos fenólicos del anillo que le aportan carácter ácido y por otro lado presenta una función básica en el anillo de aminoazúcar.²⁴

La Doxorubicina (DOX) bloquea la síntesis de ARN y ADN. Las células en fase S son más sensibles a este agente debido a que en esta fase se sintetiza el ADN de la

célula hija y cuando la DOX se une, la célula no puede continuar el ciclo celular ni dividirse.

Inicialmente si hay extravasación aparecen náuseas/vómitos, diarrea, signos de irritación local, estomatitis, y alopecia. Durante la segunda semana la mielosupresión alcanza su mayor grado, afectando en mayor proporción la serie blanca que la roja o las plaquetas.³¹

c. La mitoxantrona es estructuralmente similar a la doxorubicina y la daunorubicina, pero se asocia con menos toxicidad cardíaca. La mucositis y la mielosupresión son limitantes de la dosis; se puede observar coloración azulada de la orina y las escleróticas.²⁴

d. La idarubicina es captada por las células con más rapidez que las otras antraciclinas. La toxicidad es similar a la de la daunorubicina.²⁴

e. La doxorubicina liposómica está indicada en el sarcoma de Kaposi y su perfil de toxicidad es similar al de la doxorubicina.²⁴

f. La Bleomicina es usualmente usada en el tratamiento de distintos tipos de tumores principalmente de células germinales, incluyendo cáncer testicular, cáncer ovárico y tumores del sistema nervioso central y también en linfoma de Hodgkin. En dermatología es usada en el tratamiento de verrugas recalcitrantes y en el manejo de cicatrices queloides e hipertróficas.³²

g. La Mitomicina C es un antibiótico antitumoral de consistencia líquida que se activa en los tejidos comportándose como un agente alquilante que desorganiza el ADN de las células cancerosas impidiendo su crecimiento. Actúa inhibiendo la división celular de las células cancerígenas interfiriendo en la biosíntesis del ADN. Está indicada en múltiples cánceres, es el caso del cáncer de útero, mama, páncreas, estómago, ano y pulmón entre otros; nos vamos a ceñir en su aplicación en el cáncer superficial de vejiga mediante la administración de 40 mg de MMC intravesical disueltos en 40 ml de agua de inyección.³³

h. La 2-desoxicoformicina (pentostatina) se aísla de *Streptomyces* y actúa como inhibidor de la adenosina desaminasa. El principal efecto tóxico es la mielosupresión.

D. Los alcaloides de plantas son bases nitrogenadas naturales. La mayoría inhibe la división celular por inhibición de la formación del huso mitótico.

El fármaco vincristina, se utiliza como agente quimioterapéutico en la fase de inducción y mantenimiento de la LLA-T. La vincristina se dirige a la subunidad β -tubulina de los microtúbulos e induce citotoxicidad en las células de cáncer para interrumpir la dinámica del huso mitótico. Para las líneas celulares de leucemia humana, la vincristina provoca la muerte celular apoptótica que aumenta con el tiempo de exposición y la fracción de células en mitosis.

Debido a la afinidad de la vincristina a los microtúbulos, también afecta los microtúbulos que son componentes importantes de las fibras nerviosas, causando neuropatía sensorial y motora progresiva.³⁴

La vinblastina es menos nefrotóxica que la vincristina, y suele ser limitada por la mielosupresión. En dosis altas, puede provocar mialgias, obstipación y hepatitis transitoria.

Es menos neurotóxico que la Vinca. Dentro de los efectos cardiovasculares tenemos: infarto agudo al miocardio, antecedentes cerebrovasculares y fenómeno de Raynaud. Gastrointestinales: náuseas y vómitos, estreñimientos, mucositis, diarrea, anorexia, rectorragia, megacolon tóxico, íleo paralítico. Dermatológicas: alopecia, fotosensibilidad cutánea y reacciones locales.³⁵

Etopósido se encuentra dentro del arsenal de primera línea para el tratamiento de TCa (cáncer testicular) según la histología y riesgo que exista. Se utiliza en ciclos en conjunto con Bleomicina y Cisplatino.³⁶

E. Los agentes con platino actúan como intercaladores y causan rupturas de la cadena única y doble de ADN.

El cisplatino desde el punto de vista de la química inorgánica, concretamente desde la química de la coordinación, es un complejo de coordinación, en el que el átomo metálico central es el platino (II) rodeado de dos ligandos aniónicos (Cl⁻, cloruro) y dos ligandos neutros (NH₃, amoníaco). El índice de coordinación de este complejo es 4 y la geometría que adopta es plano cuadrada. Es importante la disposición espacial en la que se encuentran dichos ligandos, dado que según la conformación se modifican sus propiedades.³⁷

El carboplatino es un análogo del cisplatino con menor neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que este; el efecto tóxico limitante de la dosis es la mielosupresión.

F. Otros agentes Se indica hidroxiurea, un agente oral que inhibe la ribonucleótido reductasa, para el manejo de la fase crónica de la LMC y otras enfermedades mieloproliferativas. La dosis se ajusta según el recuento de neutrófilos y plaquetas en sangre periférica.

La L-asparaginasa hidroliza la asparagina, lo que agota a las células de un sustrato esencial para la síntesis de proteínas. Puede provocar reacciones alérgicas o anafilácticas.

Otros efectos tóxicos son pancreatitis hemorrágica, insuficiencia hepática con declinación de los factores de coagulación y encefalopatía.

La procarbazina es un agente oral que inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Es un inhibidor de la monoaminoxidasa y, por lo tanto, se deben evitar los antidepresivos tricíclicos, los agentes simpaticomiméticos y los alimentos con tiramina. La procarbazina ejerce un efecto tipo disulfiram y, por ende, no se debe ingerir etanol, mientras se recibe este medicamento.

El topotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I, cuyo efecto limitante de la dosis es la mielosupresión.

El irinotecan tiene un mecanismo de acción similar al de topotecan. Puede provocar diarrea grave, que se trata con atropina y loperamida.

G. Los agentes hormonales carecen de citotoxicidad directa. Por lo general, provocan unos pocos efectos adversos graves. En la enfermedad diseminada, se debe prever la eventual resistencia a agentes hormonales.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los RE. Actúa como antagonista de los RE en algunos tejidos, como mamá, y como agonista de los RE, en otros. La dosis habitual es de 10 mg VO, 2 veces/día. Después de 7-14 días de tratamiento, alrededor del 5 por ciento de las mujeres con cáncer de mama RE positivos y metástasis óseas presenta una exacerbación hormonal (dolor óseo, eritema e hipercalcemia crecientes). Los síntomas desaparecen en 7-10 días y el 75 por ciento de estas pacientes responde al tamoxifeno.

Se recomienda controlar el dolor y la hipercalcemia y continuar con el fármaco. La administración a largo plazo de tamoxifeno no se asocia con efecto antiestrogénico general (atrofia vaginal, osteoporosis, ni mayor riesgo de cardiopatía), pero sí con

ciertos efectos de los estrógenos (cáncer de endometrio y trombosis venosa profunda).

Agonistas de las gonadotropinas. Se indican dos agonistas de LHRH en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. El acetato de leuprolide y el acetato de goserelina se pueden administrar en inyecciones SC de depósitos mensuales y el primero también se presenta en una formulación para inyección diaria. Las primeras semanas de tratamiento se pueden asociar con una exacerbación inicial de los síntomas tumorales, dolor óseo, retención de líquidos, tuforadas, sudoraciones e impotencia. Se deben controlar cuidadosamente los síntomas de disfunción neurológica o de obstrucción urinaria. Agentes progestacionales. Se ha indicado acetato de megestrol, 40 mg VO, 4 veces/día y medroxiprogesterona, 10 mg/día VO, en el tratamiento de diversas neoplasias. Los principales efectos tóxicos son aumento de peso, retención de líquido, bochornos y hemorragia vaginal al suspender el tratamiento. Ambos agentes se han utilizado para tratar la caquexia asociada con cáncer y SIDA.

Antiandrógenos. La flutamida y la bicalutamida pueden provocar náuseas, vómitos, ginecomastia y dolor mamario. En el cáncer de próstata avanzado, la suspensión de la flutamida induce regresión del tumor en el 25 por ciento de los casos.

H. Inmunoterapia. Los agentes inmunoterapéuticos pueden ser selectivos o inespecíficos.

Los agentes selectivos son anticuerpos monoclonales, la mayoría de los cuales son parcialmente humanizados.

a. Se debe añadir trastuzumab (4 mg/kg en 90 minutos durante la semana 1 y 2 mg/kg en 30 minutos semanalmente) a la quimioterapia de primera línea del cáncer de mama metastásico que sobreexpresan her2, determinado por amplificación génica o expresión proteica. Su uso se asocia con mejor supervivencia. Como agente único, tiene modesta actividad y su mecanismo de acción es diferente del de la quimioterapia.

b. Rituximab, un anticuerpo no conjugado dirigido contra CD20, se administra

semanalmente durante un mes para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de bajo grado CD20 positivos. Los efectos tóxicos son escalofríos y fiebre durante la administración y raras reacciones de hipersensibilidad.

c. Campath es un anticuerpo humanizado contra CD52 (presente en células B y T normales), que se ha indicado para tratar la LLC. Dada la alta incidencia de infecciones oportunistas, que obedecen a inmunodeficiencia, se recomienda profilaxis con antimicóticos y antivirales.²⁴

IV.2.6. Quimioterapia y sus efectos adversos

La toxicidad de los quimioterapéuticos es un aspecto muy importante a tratar, principalmente por los efectos negativos que esta ejerce sobre la calidad de vida en los pacientes, los efectos adversos son los factores que más preocupa a los pacientes los cuales la mayoría son muy soportables, sin embargo, en algunos casos estos efectos se pueden cronificar y empeorar desarrollándose en nuevas enfermedades que requieren nuevos tratamientos adyacente a las terapias oncológicas, la toxicidad suele ser evaluada de acuerdo a su severidad frecuencia y duración.

Los efectos secundarios más comunes son los que aparecen de manera inmediata o precoz: Caída del cabello (Alopecia), Náuseas y vómitos, Cansancio, Anemia, Infección, Dermatitis, Acné, Aparición de hematomas, Disminución del apetito y pérdida de peso, Llagas en la boca (Mucositis), Sequedad de piel, Cansancio (Astenia), además de enfermedades Cutáneas y cardiovasculares de estas se destacan la insuficiencia cardíaca, cambios en el electrocardiograma e hipertensión arterial sistémica.³⁸

Entre los quimioterapeutas que desarrollan hipertensión arterial sistémica como efecto adverso se encuentran los agentes antiangiogénicos diseñados para afectar el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, las angiopoyetinas y proteínas adhesivas evitando que los nutrientes lleguen al tumor por medio de la sangre. Entre estos se encuentran:

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido a todas las formas de VEGF-A; este anticuerpo inhibe la unión de VEGF-A a VEGFR

ocasionando inhibición de la señalización de VEGF; inhibe la permeabilidad vascular tumoral; incrementa el flujo sanguíneo tumoral y el suministro de fármacos. El bevacizumab está autorizado por la FDA como tratamiento de primera opción del cáncer colorrectal metastásico en combinación con cualquier esquema que contengan fluoropirimidina intravenosa y en la actualidad también está aprobado en combinación con quimioterapia para los cánceres metastásicos NSCLC y de mama. Una ventaja potencial de este anticuerpo es que no parece exacerbar los efectos secundarios que suelen observarse con quimioterapia citotóxica. Los principales problemas de seguridad inherentes al bevacizumab son hipertensión, una mayor frecuencia de complicaciones tromboembólicas arteriales (isquemia cerebral transitoria, apoplejía, angina de pecho e infarto del miocardio), complicaciones en la cicatrización de las heridas, perforación del tubo digestivo y proteinuria.

Ziv-aflibercept es una proteína de fusión recombinante elaborada de porciones de dominios extracelulares de receptores humanos de VEGF (VEGFR) 1 y 2 fusionados con las porciones de las moléculas de IgG1 humana. Este inhibe la unión de VEGF-A, VEGFB y PIGF a VEGF, ocasionando inhibición de la liberación de VEGF; inhibe la permeabilidad vascular tumoral; incrementa el suministro de sangre al tumor y el suministro de fármacos.

Este fármaco ha sido aprobado por la FDA en combinación con el régimen FOLFIRI para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que progresaron con quimioterapia con oxaliplatino. Los principales efectos secundarios son hipertensión arterial, eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de la herida y complicaciones hemorrágicas.

El sorafenib es una molécula pequeña que inhibe a múltiples receptores de tirosina cinasa (RTK), sobre todo VEGF-R2 y VEGF-R3, factor de crecimiento derivado de las plaquetas ~ (PDGFR- β) y la cinasa raf. Al principio fue aprobado para el tratamiento del adenocarcinoma renal avanzado y en fechas recientes recibió autorización para el tratamiento del cáncer hepatocelular avanzado. Este fármaco Inhibe múltiples RTK, lo que incluye la cinasa de raf, VEGF-R2, VEGF-R3 y PDGFR- β , lo que ocasiona inhibición de la angiogénesis, invasión y metástasis.

El sunitinib es similar al sorafenib porque inhibe a múltiples RTK, aunque los tipos específicos son un poco diferentes; éstos incluyen PDGFR-a y PDGFR- β , VEGF-R1,

VEGF- R2, VEGF- R3 y e-kit. Está autorizado para el tratamiento del adenocarcinoma renal avanzado y para tratar los tumores del estroma digestivo (GIST) después de la evolución de la enfermedad o cuando hay intolerancia al imatinib.

El pazopanib es una pequeña molécula que inhibe a múltiples RTK, sobre todo VEGFR2 y VEGF-R3, PDGFR-~ y la cinasa raf este fármaco oral está aprobado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado.

Los efectos adversos más frecuentes que se observan con estos fármacos (Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib) son hipertensión, complicaciones hemorrágicas y fatiga. Con respecto al sorafenib, se observa exantema y el síndrome de mano y pie hasta en 30 a 50 por ciento de los pacientes. En el caso del sunitinib, también hay un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, la cual puede dar lugar en algunos casos a insuficiencia cardíaca congestiva.³⁹

Durante la última década, han surgido una serie de complicaciones vasculares, como hipertensión de reciente aparición o empeoramiento, en pacientes a los que se les administraron nuevos tratamientos contra el cáncer para varios tipos de cáncer que antes no se podían tratar. La hipertensión se está convirtiendo en uno de los efectos adversos más comunes de la terapia con inhibidores de la angiogénesis. Los inhibidores de molécula pequeña de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular se asocian con una alta proporción de pacientes con hipertensión. Los mecanismos subyacentes al desarrollo de la hipertensión no se conocen bien, aunque parece haber varios mecanismos. La fisiopatología de la hipertensión implica anomalías en la función endotelial y la angiogénesis. Varias características de los pacientes hipertensos son un número reducido de arteriolas y capilares, alteraciones de la red microvascular, disminución de la distensibilidad y flexibilidad de la pared vascular, reducción de la bioactividad del óxido nítrico y aumentos del factor de crecimiento endotelial vascular plasmático. El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) se asocia con un aumento significativo y sostenido de la presión arterial. Sospechamos que los inhibidores de la tirosina quinasa ejercen sus efectos hipertensivos directamente a nivel de la red microvascular a través de procesos como enrarecimiento vascular, disfunción endotelial y/o metabolismo alterado del óxido nítrico. Este estudio muestra las

complicaciones vasculares del tratamiento con un TKI, sunitinib (SU11248), con especial énfasis en la hipertensión.⁴⁰

IV.3. Hipertensión arterial a causa de la quimioterapia

Varios agentes utilizados en quimioterapia tienen potencial pro hipertensivo. Desde hace más de 20 años las drogas alquilantes, principalmente el cisplatino, que tiene potencial nefrotóxico, y más raramente la ciclofosfamida, han sido relacionadas a una mayor prevalencia de HTA durante y después del tratamiento oncológico. Sin embargo, pese a que son extensamente utilizadas en varios tipos de cáncer, existen escasos reportes sobre la verdadera incidencia e importancia de la hipertensión asociada a su uso.

La introducción y uso creciente de las drogas inhibidoras de la angiogénesis (sinónimo de antiangiogénicas o inhibidoras de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF, por su sigla en inglés]) ha resaltado la importancia de la HTA durante el tratamiento del cáncer, pues como grupo son capaces de inducir con una frecuencia que ha sido estimada variablemente entre el 17 por ciento y el 80 por ciento de los casos en diferentes estudios.¹²

IV.3.1. Drogas inhibidoras de la angiogénesis e hipertensión arterial

El desarrollo de vascularización en los tumores sólidos es un paso limitante para su crecimiento y diseminación. Las células tumorales producen sustancias activadoras de la angiogénesis o pro angiogénicas, pues la neovascularización es imprescindible para el desarrollo de tumores mayores de 2 o 3 mm. El VEGF está sobreexpresado en la mayoría de los cánceres sólidos, por lo que la inhibición de esta vía de señalización (signalling pathway) pro-angiogénica se ha convertido en un objetivo preciso para suprimir el crecimiento tumoral. El VEGF no solamente estimula la angiogénesis sino que es un factor de supervivencia del endotelio vascular y promueve un fenotipo de vasos sanguíneos anormales dentro de los tumores.

El mecanismo por el que estas drogas producen HTA no está completamente aclarado y probablemente sea multifactorial. La vía de señales del VEGF también está presente en el endotelio vascular normal jugando un papel fisiológico en su funcionamiento y en la síntesis de óxido nítrico, por lo que su bloqueo compromete la vasodilatación. Además de la disminución del óxido nítrico se han propuesto otros mecanismos como incremento de endotelina 1, rarefacción microvascular, activación del sistema renina angiotensina, estrés oxidativo, daño glomerular renal y aumento de la rigidez arterial de los grandes vasos. Es frecuente que, junto con la HTA, las drogas inducen algún grado de proteinuria, aunque es raro que por sí solas afecten sostenidamente la función renal.

Lo cierto es que el mecanismo de acción pro hipertensivo es un efecto de clase y está directamente relacionado a su acción antitumoral, por lo que el incremento de la PA, paradójicamente, puede ser un marcador de la efectividad del tratamiento oncológico. Ha sido documentado que los pacientes que desarrollan HTA tienen mejor respuesta al tratamiento con estas drogas y mayor sobrevida. En una serie retrospectiva de casi 5.000 pacientes tratados con sunitinib para carcinoma de células renales en etapa metastásica, los que desarrollaron HTA tuvieron una sobrevida promedio cuatro veces mayor (30,9 meses contra 7,2 meses). Afortunadamente el control de la PA con drogas antihipertensivas no parece afectar la efectividad del tratamiento oncológico.¹²

IV.3.2. Modalidades de uso de las drogas inhibidoras de la angiogénesis

El lugar principal de los agentes IA se encuentra en la etapa metastásica del cáncer, pero la respuesta no es igual en todos los tipos de tumores. Hay dos tipos de fármacos en amplio uso clínico que están apuntados a esta vía y ambos tienen efecto pro hipertensivo. El primero consiste en anticuerpos monoclonales dirigidos al VEGF, del cual la droga tipo es el bevacizumab. Esta droga se administra por vía endovenosa en planes combinados con drogas citotóxicas, que pueden potenciar el efecto hipertensivo o generar efectos cardiotóxicos asociados. El efecto pro hipertensivo de bevacizumab es dosis dependiente y, debido a que tiene una vida media de unos 20 días, es prolongada luego de su administración endovenosa.

El segundo grupo de drogas apuntadas a esta vía son los inhibidores de tirosina quinasa, que actúan interfiriendo la unión de VEGF con su receptor. Las drogas de mayor uso en este grupo son sorafenib, sunitinib, pazopanib y vandetanib, aunque hay otras de más reciente desarrollo. En general se utilizan como monodroga de administración oral en planes de uso prolongado, por lo que aumenta el tiempo de exposición al efecto pro hipertensivo. También han sido asociadas a efecto cardiotoxico directo, que se ve potenciado por la elevación de la PA.¹²

IV.3.3. Magnitud del efecto pro hipertensivo de las drogas inhibidoras de la angiogénesis

La HTA inducida por agentes IA se presenta con mayor frecuencia al inicio del tratamiento, típicamente durante las primeras cuatro semanas, aunque algunos casos pueden presentarse más tardíamente dentro del primer año del mismo. La mayoría de los pacientes desarrollan una HTA leve o moderada y la situación es manejable con la medicación antihipertensiva habitual. Sin embargo, algunos de ellos pueden sufrir un incremento dramático y a veces impredecible de la PA en los primeros días de comenzado el tratamiento.

Cuanto más potente es la inhibición de la vía de señalización de VEGF, mayor el potencial hipertensivo, por lo que él mismo es más frecuente y severo con las drogas de introducción más reciente (axitinib, regorafenib y lenvatinib).

Con bevacizumab, la incidencia de cualquier grado de HTA en un metaanálisis con más de 12,000 pacientes fue de 23,6 por ciento (PA superior a 150/100 o incremento > 20 mm de PA diastólica en individuos previamente normotensos), en tanto 7,9 por ciento desarrolló HTA grave.

Con inhibidores de tirosina quinasa, en un registro de más de 1,000 pacientes tratados con sunitinib, sorafenib o pazopanib, se identificó un efecto hipertensivo inducido por el tratamiento en la mitad de los mismos (combinación de nuevo diagnóstico de HTA o agravación de HTA preexistente), lo que coincide con reportes previos en series más pequeñas. En este registro el incremento absoluto promedio de la PA fue 21 mmHg (sistólica) /15 mmHg (diastólica), tanto en pacientes con HTA preexistente o sin ella. Dos trabajos que realizaron registros de monitoreo

ambulatorio de PA durante los primeros días de tratamiento con sorafenib o sunitinib mostraron incremento promedio de PA de similar o mayor magnitud que las referidas.¹²

IV.3.4. Manejo de la hipertensión arterial en el paciente con cáncer

No existen guías basadas en evidencia firme para orientar el tratamiento de la HTA en el paciente con cáncer y las principales normativas sobre HTA (procedentes del American College of Cardiology/American Heart Association y European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) apenas mencionan el tema. De modo que si bien los lineamientos generales que establecen las mencionadas guías sobre diagnóstico y tratamiento tienen plena vigencia en los pacientes con cáncer, en aspectos más específicos del manejo debemos basarnos en opiniones de expertos. En el año 2010 se publicó un consenso auspiciado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos sobre el manejo de la PA entre los pacientes que reciben agentes IA, que fueron reafirmados en un segundo documento. En 2016, la Sociedad Europea de Cardiología emitió un documento sobre toxicidad cardiovascular durante el tratamiento del cáncer que dedica un capítulo al manejo de la HTA. En nuestra región las sociedades argentina y brasileña de cardiología también han emitido recomendaciones al respecto.

Si bien estos documentos se dedican preferentemente a las drogas IA, las recomendaciones generales son aplicables al manejo de la HTA en todos los pacientes que reciben tratamiento oncológico.¹²

IV.3.5. Recomendaciones básicas

1. Es necesario realizar una evaluación formal del riesgo cardiovascular en todos los pacientes que recibirán tratamiento por cáncer, pues es la más frecuente comorbilidad y con frecuencia condiciona el manejo oncológico. La HTA preexistente debe ser identificada y tratada desde el comienzo.

2. Se recomienda un monitoreo activo de la PA en los pacientes que reciben

quimioterapia, especialmente si reciben alguna de las drogas que pueden inducir HTA. Cuando se utilizan agentes IA, el monitoreo debe ser más cuidadoso en el primer ciclo de tratamiento, pues allí se presentan la mayoría de los casos con incremento inesperado y a veces severo de la PA, aun en pacientes sin factores de riesgo.

3. Los objetivos de PA a obtener durante el tratamiento deben seguir las directivas generales del manejo de la HTA establecidas por las diferentes sociedades científicas. Si bien estas guías han tenido numerosas variaciones en los últimos años, se mantiene vigente un objetivo menor de 140/90 para todos los pacientes, pudiendo contemplar objetivos menores (<130/80) en casos seleccionados por su alto riesgo.

4. El manejo de la HTA debe ser inmediato y agresivo para evitar a la vez repercusión sobre órganos blanco y dificultades en el tratamiento del cáncer que obliguen a modificar o suspender el mismo.

5. Salvo la restricción de sodio, las medidas no farmacológicas tienen un espacio muy limitado en el contexto del tratamiento del cáncer avanzado, por las condiciones que impone en lo nutricional y en la capacidad de realizar ejercicio físico.¹²

V. CONCLUSIÓN

Podemos definir la hipertensión arterial como una de las morbilidades más prevalentes a nivel mundial según estadísticas de la OMS, que consta con varios tipos de causas entre ellas la genética, hipertensión neurogénica, hormonal, nefrogénica y farmacológica, dentro de esta última siendo de mayor interés en los últimos tiempos la de los agentes quimioterapéuticos.

Se ha estudiado cómo los pacientes de cáncer al cabo de recibir sus tratamientos con agentes quimioterapéuticos tienden a lidiar con una nueva enfermedad como lo es la hipertensión arterial, la cual es provocada por los efectos secundarios de los mismos, aunque cabe destacar que un grupo selecto de estos son los causantes de dicha morbilidad.

Dentro de los fármacos quimioterapéuticos que pudimos identificar como causantes de la hipertensión arterial están los inhibidores de la angiogénesis cuyo mecanismo exacto por el cual provoca la HTA no está completamente claro y probablemente sea multifactorial, aunque se ha descubierto que afecta la vía VEGF el cual juega un papel fisiológico en la síntesis de óxido nítrico, por lo que su bloqueo compromete la vasodilatación. En el segundo grupo de fármacos apuntados a esta vía están los inhibidores de la tirosin quinasa, cuyo mecanismo es parecido al fármaco anterior pero a diferencia de este actúa interfiriendo en la unión de VEGF con su receptor.

Cabe destacar que aunque los efectos hipertensivos de estos fármacos suelen presentarse al inicio del tratamiento y de manera leve a moderada, otros pacientes pueden sufrir un incremento dramático y a veces impredecible de la PA en los primeros días de tratamiento, teniendo en cuenta que mientras más potente es la inhibición de la vía del VEGF, mayor es el potencial hipertensivo. A sabiendas de los efectos hiperintensivos de estos fármacos, hay que tener presente que aunque su instalación puede ser impredecible es de vital importancia un seguimiento continuo por parte del médico y así poder hacer un diagnóstico precoz y aplicar su respectivo tratamiento.

VI. RECOMENDACIONES

Aunque queda demostrado que los antiangiogénicos y los inhibidores de la tirosin quinasa son los principales agentes quimioterapéuticos causantes de hipertensión arterial, se recomienda tener especial atención con otros grupos de quimioterapéuticos que aunque no causan un efecto directo sobre los factores desencadenantes de la hipertensión pueden afectar otras estructuras como son los riñones que a su vez podría derivar a largo plazo en hipertensión arterial.

Investigar a base de un estudio experimental de campo sin manipulación de variables el tiempo en que se desarrolla la hipertensión basando el estudio en muestras estratificadas según edad, sexo, peso, etnia y tipo de cáncer.

Proporcionar estudio que evalúe el riesgo y beneficio de tratamiento preventivo para la hipertensión conociendo que ciertos medicamentos quimioterapéuticos traen consigo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

VII. REFERENCIA

1. WHO. Hipertensión. 2019. Disponible en:<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Velásquez C., González M., Berrouet M., Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Revista colombiana de Cardiología. 2016
3. Tewari K., Sill M., et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. New England Journal. 2014
4. Cairo G., Batista N., Peñate F., Torre A. Evaluación cardiaca de pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2017
5. Ruiz E., Ayala L., Burgos J., Pacheco C. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. Horizonte Med. vol.17. 2017
6. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes. JACC: Cardiovascular Imaging. Vol 11. No 8. 2018
7. Genao S. Incidencia de Disfunción Diastólica en Pacientes en Uso de Quimioterapia y Radioterapia. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Facultad Ciencias de la Salud. 2014
8. Junta Editorial de Cáncer.Net. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarseporatenci%C3%B3ndelc%C3%A1ser/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ser/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>.
9. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. Revista Colombiana de Cardiología. Volumen 25. 2018.
10. Curigliano G., Cardinale D., et al. Cardiotoxicidad de los tratamientos anti cáncer: Epidemiología, detección y manejo. Canc J Clin. 2016
11. Rios A. ¿Qué es la quimioterapia?. Asociación española contra el cáncer. 2016
12. Vásquez H. Hipertensión y tratamiento del cáncer. Revista uruguaya de cardiología. Volumen 33. 2018

13. Barreto D. Hipertensión Arterial S.L Fondo de economía de España. 2009
14. Dennis Kasper. Harrison, principios de medicina interna 19a.ed.México McGraw-Hill 2015
15. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2007) 28, 1462–1536 disponible en: http://medicinapreventiva.com.ve/articulos/clasificacion_hipertension_arterial.htm.
16. Catels E. Hipertensión arterial. Facultad de medicina de la universidad de Málaga. 2016
17. Kasper D. Harrison, principios de medicina interna 19a.ed.México McGraw-Hill 2015
18. García Fernández, Pérez De Isla. Tratado de cardiología clínica. Volumen 1 y 2. Madrid, España. Grupo CTO. 2015
19. Daría A. Hipertensión Arterial: cifras para definirla al comenzar 2018. Revista Finlay. 2018. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay>.
20. Claudio P. Resumen del origen de la quimioterapia. 2015.Disponible en: https://historiaybiografias.com/origen_quimioterapia/.
21. Chuaire L., Cediell J. De balas mágicas a quimioterapia . Colombia médica. 2008
22. Joanne E. Mortimer y Randy Brown. Tratamiento médico de las enfermedades malignas.2015. Disponible En:[https://es.scribd.com/document/348353823/T-Tratamiento médico-de-las-enfermedades-malignas-pág-429-45-doc](https://es.scribd.com/document/348353823/T-Tratamiento-médico-de-las-enfermedades-malignas-pág-429-45-doc).
23. Pavan Bath. El Manual Washington de Terapéutica Médica 35 a. ed. Washington University School of Medicine. Wolters Kluwer. 2018
24. Blasco A. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Sociedad española de oncología médica. 2019 disponible en: <https://seom.org/115-informacion-al-publicoguiadetratamientos/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>
25. Díaz E. Toxicidad aguda por 5-fluorouracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Facultad de Ciencias Médicas. 2016

26. Moreira F., San Román A. Controles necesarios en el paciente tratado con azatioprina o mercaptopurina. Rev. esp. enferm. dig. vol.101 no.7 Madrid jul. 2009.

27. Olaya A.y Perez M. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría. Editores de textos mexicanos ETM. 2012

28. Abrisqueta P. Tratamiento de primera línea con rituximab combinado con fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrone (RFCM) y mantenimiento con rituximab en pacientes con leucemia linfática crónica. Universidad de Barcelona. 2014

29. Molgó M. Actualización en diagnóstico y manejo de micosis fungoide y síndrome de Sézary. Departamento de Dermatología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. 2015

30. De Freytas A. Alternativa terapéutica para el retinoblastoma: quimioterapia intraarterial con melfalán. Sciencedirect. 2015

31. Moro N. Nuevas estrategias de administración y liberación de doxorubicina. Universidad de Sevilla. 2016

32. Stevens J. Dermatitis flagelada inducida por Bleomicina; A propósito de un caso. Chil. Pediatr. vol.89 no.2. 2018

33. Laso M. Estudio sobre la aplicación de la mitomicina C en el cáncer superficial de vejiga. Fundación de la Enfermería de Cantabria. 2016

34. Hernández H. Efecto Antiproliferativo De La Betanina Y Coadyuvante Con Vincristina En Células De Leucemia Linfoblástica Aguda Tipo T. Universidad Autónoma De Querétaro. Facultad de Química. 2018

35. Pediamecum. vinblastina. Asociación Española de Pediatría. 2016

36. Celderón C. Variantes genéticas en proteínas relacionadas con la farmacocinética de etopósido y su influencia en la respuesta terapéutica de pacientes con cáncer testicular. Universidad de Chile. Facultad de Cs. Químicas y Farmacéuticas. 2015

37. Rodriguez Gomez M. Uso del cisplatino y derivados del platino en la quimioterapia. Universidad complutense. 2016

38. Barreto D. Hipertensión Arterial S.L Fondo de economía de España .2009
39. Junta Editorial de Cáncer.Net. 2018. Disponible en:
<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-setrataelc%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
40. Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, Firvida-Perez JL, Vazquez-Estevez S, Lazaro-Quintela M, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. Anticancer Drugs. 2011

VIII. ANEXOS

VIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019-2020	
Selección del tema		Septiembre
Búsqueda de referencias	2019	Octubre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación		Febrero
Redacción del informe	2020	Agosto
Revisión del informe		Septiembre
Encuadernación		Octubre
Presentación		Octubre

VIII.2. Costos y recursos

Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> ● 2 sustentante ● 2 asesor (1 metodológico y 1 clínico) ● Personal médico calificado en número de cuatro 			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	240.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	540.00	540.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.0
Calculadora	1 unidad	150.00	150.00
Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas			
Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.75	900.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación		1,200.00	1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			
Inscripción del tema de grado		15,000.00	15,000.00
Inscripción de la monografía		15,000.00	15,000.00
Imprevistos			
Total			\$40,190.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

VIII.3. Evaluación

Sustentantes:

Rafael Eduardo Pinales Suero

Luis Gabriel Abramson Taveras

Asesores:

Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)

Dr. Ramón Gautreaux
(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia Scharf
(Directora de escuela de medicina)

Dr. William Duke
(Decano Facultad Ciencias de la Salud)

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____