

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



# **HIPOENSION NOCTURNA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO RECIENTE**

Memoria presentada por María del Carmen Fernández Moreno para optar al  
grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla

Sevilla, 18 de Marzo de 2014

D. Luís Castilla Guerra, Doctor en Medicina y Dña. M<sup>a</sup> Dolores Jiménez Hernández Doctora en Medicina y Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN:

**QUE LA MEMORIA DE TRABAJO TITULADA “HIPOTENSIÓN NOCTURNA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO” ELABORADA POR M<sup>a</sup> DEL CARMEN FERNÁNDEZ MORENO, LICENCIADA EN MEDICINA HA SIDO REALIZADA BAJO SU DIRECCIÓN Y CUMPLE LAS CONDICIONES EXIGIDAS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.**

Para que conste, firman la presente en Sevilla, a 18 de Marzo de 2014.

Fdo.: D. Luís Castilla Guerra

Fdo.: Dña. María Dolores Jiménez Hernández

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Luís Castilla, director de tesis, por su afán investigador y su entusiasmo contagiante en encontrar el porqué de todos los retos a los que nos enfrentamos diariamente en la práctica clínica. Le agradezco también el haberme ofrecido este tema motivo de mi tesis, y haberme guiado pacientemente por el fascinante mundo de los factores de riesgo vascular.

A la Dra. M<sup>a</sup> Dolores Jiménez, directora de tesis, por haberme inculcado con su ejemplo la rigurosidad en el trabajo, por su interés en el ictus y su perspectiva multidisciplinar de afrontarlo y por haberme apoyado en este proyecto.

A Carmen González, miembro de la Unidad de Investigación del Hospital de la Merced Osuna, por su disponibilidad para facilitarme el acceso a la documentación necesaria para llevar a cabo este trabajo.

A Carmen Almeida González, bioestadística de la Unidad de Estadística, Metodología y Evaluación de la Investigación del Hospital Universitario de Valme, por asesorarme en el estudio estadístico tan complejo para mí.

A mis padres, porque me brindaron la oportunidad de dedicarme a lo que siempre quise desde pequeña, la Medicina.

A mi marido Luis, por acompañarme siempre y creer en mí incondicionalmente, y a mis hijos Luis, Carmen y Javier por ser pacientes y entender que mamá tenía que trabajar en “la tesis” aunque ni siquiera supieran lo que esto significa.

Al resto de familiares y amigos que me han mostrado su interés por los avances de este trabajo.

***A Luis y mis hijos Luis, Carmen y Javier  
porque sois el motor de mi vida***

## **RESUMEN TESIS DOCTORAL**

**TITULO: “ HIPOTENSIÓN NOCTURNA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO”.**

**AUTORA:** Dña. M<sup>a</sup> del Carmen Fernández Moreno

**DIRECTORES:** D. Luis Castilla Guerra y Dña. M<sup>a</sup> Dolores Jiménez Hernández

### **INTRODUCCION Y FUNDAMENTO**

El ictus o ataque cerebrovascular agudo es una de las principales causas de muerte y discapacidad en los países industrializados según la OMS. El mejor enfoque para reducir la carga que ello genera es la prevención de los factores de riesgo relacionados, siendo la hipertensión arterial (HTA) el más importante. La monitorización de la presión arterial ambulatoria (MAPA) se considera la técnica que mejor correlaciona la afectación de órganos dianas por la HTA. Por otra parte, tanto la isquemia cerebral como la HTA alteran los mecanismos de autorregulación cerebral aumentando la vulnerabilidad cerebral ante los cambios de PA, sobre todo, en situaciones de hipotensión arterial (PAM<70mmHg en el caso de los individuos hipertensos) con el riesgo de nuevos episodios de isquemia. En relación al tratamiento de la HTA en el ictus, la tendencia actual, en base a las guías clínicas, es de tratar a todos los individuos que han presentado un ictus recomendándose valores objetivo que se aproximen a los considerados óptimos (PA<120/80). Todo ello puede dar lugar a episodios de hipotensión arterial inadvertidos, sobre todo en horas de descanso (HTN).

## **OBJETIVOS**

**Objetivo principal:** Evaluar la frecuencia de episodios de hipotensión nocturna (HTN) mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) en pacientes que han sufrido un ictus en los 6 meses previos.

**Objetivos secundarios:** 1.- Correlacionar la aparición de HTN con factores demográficos, factores de riesgo vascular previos y medicación antihipertensiva.2.- Correlacionar la aparición de HTN con las cifras de PA

medida en consulta y en la MAPA así como su relación con el ritmo el ritmo circadiano.3.- En base a lo anterior, identificar predictores de HTN.3.-

Establecer una correlación pronóstica entre la presencia de episodios de HPN a los 6 meses del ictus y la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (IAM, ángor, ictus, AIT), muerte por cualquier causa y situación funcional (Rankin modificada) al año del ictus.

## **MATERIAL Y METODOS**

Estudio analítico observacional, prospectivo, abierto, en condiciones de práctica clínica habitual de una muestra de 100 pacientes con ictus isquémico en los 6 meses previos. En la visita basal se recogieron variables demográficas, antecedentes de factores de riesgo vascular, tipo de ictus isquémico (lacunar/territorial), fármacos antihipertensivo y se realizó un registro de PA clínica (media de 3 determinaciones) y estudio MAPA. La variable principal fue la aparición de eventos de HTN a los 6 meses del ictus considerándose como tal aquellos valores en los que la PAM fue menor de 70 mm de Hg. Se clasificaron a los pacientes en dos grupos según presentaran HTN o no y se realizó un análisis comparativo. Posteriormente se realizó un estudio multivariante con el fin de encontrar factores predictores independientes de episodios HPN.

En una segunda visita a los 6 meses de la basal se recogieron variables pronósticas (éxitus por cualquier causa, nuevos eventos vasculares y situación funcional según la escala modificada de Rankin). Se realizó un nuevo estudio multivariante para determinar el valor pronóstico de la HTN.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 19.0 para Windows. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

De los 100 pacientes 63 fueron varones y 37 mujeres, la mediana de la edad fue de 72 años ( $P_{25-75}$  63-77). En 59 pacientes (59%), se evidenciaron episodios de HPN. El 70% de la muestra tenía antecedentes de HTA, el 79% tomaba fármacos antihipertensivo siendo los más frecuentes los IECAs y ARA II, y el 42% tomaba alguno de noche. Entre los antecedentes de enfermedad vascular previa, el ictus fue el más frecuente (32%). Tras el año del ictus 10 pacientes presentaron nuevo ictus y 3 un síndrome coronario agudo.

La media de la PA en la muestra fue de  $138(\pm 21)/76 (\pm 12)$ , siendo el porcentaje de hipertensos por cifras en consulta del 36% mientras que, según la MAPA, 26 pacientes cumplían criterios de HTA. Los patrones circadianos non-dipper sistólico (50%) y dipper diastólico (35%) fueron los más frecuentes. Teniendo en cuenta la alteración en los parámetros tensionales en la MAPA sólo el 18% de los sujetos se podrían considerar como bien controlados. Según estos parámetros, los pacientes con mejor control presentaban mayor frecuencia de HTN.

En el estudio comparativo no existieron diferencias significativas en cuanto a edad, género, tipo de ictus y factores de riesgo vascular. Si resultó significativa la media de fármacos antihipertensivos, siendo menor en el grupo con HTN [ $1,92(DS1,5)$  frente a  $1,37(DS 1)$   $p < 0,04$ ], aunque no hubo diferencia en cuanto a los fármacos administrados por la noche. Tampoco existieron diferencias significativas en las variables pronósticas.

En cuanto a los valores de PA en la MAPA, los pacientes con HTN presentaron PA media de 24 horas inferiores de forma significativa a los que no presentaron hipotensión, ya fuera en el global (sin HTN  $134/73$  vs con HTN  $115/66$  mmHg), en el periodo de actividad (sin HTN  $134/75$  vs con HTN  $118/68$  mmHg) como de descanso (sin HTN  $132/71$  vs sin HTN  $109/60$  mmHg) ( $p < 0.0001$ ), siendo mayor el número de pacientes hipertensos según la MAPA en el grupo sin

HTN. El patrón circadiano dipper también fue significativamente mayor en el grupo con HTN tanto sistólico (34,5% con HTN vs 14,6% sin HTN  $p=0,04$ ) y sobre todo en el diastólico (41,4% con HTN vs 24,4% sin HTN  $p=0,004$ ). Al reagruparlos según descendieran más del 10% la diferencia fue aún mayor (64% con HTN vs 29% sin HTN,  $p=0,001$ ). La media de la PAS en consulta fue significativamente menor en el grupo con HTN aunque no lo fue el número de pacientes considerados con PA óptima (  $PA \leq 120/ 80\text{mmHg}$  ) (PAS <120 mmHg del 18,1% en el grupo con HTN frente al 5,4% en el grupo sin HTN,  $p=0,11$  y TAD <80mmHg del 58% en el grupo de HTN frente 56,7% en el grupo sin HTN,  $p=1$ ), ni en la presencia de hipotensión arterial ( 90/60mmHg) (sólo 7 pacientes de la muestra mostraron una PAD<60).

En el estudio multivariante, resultaron predictores de riesgo del desarrollo de HTN el presentar episodios de hipotensión diurna y la bajada de PA por la noche mayor de un 10% respecto a la diurna (patrón dipper ó dipper extremo) (con HTN 64% vs 29% en, no HTN  $p < 0.001$ ) siendo el diagnóstico de HTA en la MAPA factor protector.

En un segundo estudio multivariante la HTN no demostró valor pronóstico a los 6 meses.

## **CONCLUSIONES**

- 1.- La HTN es frecuente en los pacientes que han sufrido un ictus reciente.
- 2.- La HTN no se correlaciona con la hipotensión arterial clínica.
- 3.- La HTN se correlaciona con la hipotensión diurna y con la presencia del descenso de la PA diastólica nocturna.
- 4.- Los pacientes con un mejor control tensional, presentan mayor frecuencia de episodios de HTN.
- 5.- La HTN no se correlaciona con el uso de fármacos antihipertensivos administrados de noche.

6.- A los 6 meses del ictus existe una pérdida del ritmo fisiológico de la PA predominando en un 72% el patrón non-dipper o riser.

7.- Para un adecuado control de la PA en pacientes que han sufrido un ictus proponemos la realización de MAPA.

8.- En contra de las recomendaciones actuales de tratar a todos los individuos que han sufrido un ictus con agentes antihipertensivos, este tratamiento debe ser individualizado en base a los resultados de un estudio MAPA.

9.- En nuestro estudio, la HTN no se correlaciona a corto plazo con un peor pronóstico funcional, vital o la aparición de eventos cardiovasculares.

10.- Son necesarios nuevos estudios a largo plazo específicamente diseñados con este fin.

# INDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	I
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Ictus.....	3
1.1 <i>Concepto y clasificación</i> .....	3
1.2 <i>Fisiopatología de la circulación cerebral</i> .....	7
1.3 <i>Epidemiología</i> .....	10
1.4 <i>Aproximación diagnóstica y tratamiento</i> .....	16
2. Hipertensión arterial.....	18
2.1. <i>Concepto de hipertensión arterial</i> .....	18
2.2. <i>Medición de la tensión arterial</i> .....	20
2.3. <i>Ritmo circadiano</i> .....	23
3. Hipertensión arterial e ictus.....	24
3.1. <i>Fase aguda del ictus</i> .....	24
3.2. <i>Prevención primaria del ictus</i> .....	32
3.3 <i>Prevención secundaria del ictus</i> .....	40
FUNDAMENTO Y OBJETIVOS .....	49
MATERIAL Y MÉTODO.....	52
RESULTADOS.....	59
1. Análisis descriptivo.....	59
1.1 Análisis descriptivo de la muestra.....	59
1.1.1. <i>Variables clínicas</i> .....	59
1.1.2. <i>Valores de PA clínica y MAPA</i> .....	64

1.2. Análisis descriptivo por grupos con o sin HTN.....	67
1.2.1 <i>Variables clínicas por grupos</i> .....	67
1.2.1 <i>Valores de PA clínica y MAPA por grupos</i> .....	73
2. Análisis inferencial.....	77
2.1. <i>Predictores de hipotensión nocturna</i> .....	77
2.2. <i>Hipotensión nocturna como predictor pronóstico</i> .....	78
DISCUSIÓN.....	80
CONCLUSIONES.....	94
BIBLIOGRAFÍA.....	97
ANEXO.....	112

# I INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

## INTRODUCCIÓN

<b>Figura 1.</b> Niveles de autorregulación cerebral.....	9
<b>Figura 2.</b> Áreas de isquemia en el infarto cerebral.....	10
<b>Figura 3.</b> Tasa de mortalidad por ictus en España: ajustada por edad y sexo (población estándar europea) por 100.000 habitantes. Periodo 1952-2002 ( <i>Datos del Instituto Epidemiológico Carlos III</i> ).....	12
<b>Figura 4.</b> Evolución de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular por sexos en Andalucía. Años 200-2008. ( <i>Tomado del Plan Andaluz de atención al ictus 2011-2014</i> ).....	12
<b>Figura 5.</b> Mortalidad por enfermedad cerebrovascular según Comunidad Autónoma. RME: razón estandarizada por edad ( <i>INE 2007</i> ).....	13
<b>Figura 6.</b> Incidencia cruda de eventos cerebrovasculares ( <i>Estudio piloto del estudio IBERICTUS 2008</i> ).....	14
<b>Figura 7.</b> Relación por grupos de la PA sistólica con mortalidad por ictus ( <i>Zahg et al. Hypertension 2006</i> ).....	33
<b>Figura 8.</b> Estimaciones del riesgo relativo de ictus en ensayos clínicos según la clase de fármaco antihipertensivo ( <i>Law et al BMJ 2009</i> ).....	36
.....	
<b>Tabla 1.</b> Clasificación de la ECV según su presentación clínica ( <i>modificada NINCDS 1990</i> ).....	4
<b>Tabla 2.</b> Clasificación según la localización anatómica.....	7

<b>Tabla 3.</b> Número de defunciones según las causas de muerte más frecuente (INE 2009). .....	11
<b>Tabla 4.</b> Enfermedad cerebrovascular por edad y sexo en Andalucía. Año 2008 ( <i>Tomado del Plan Andaluz de atención al ictus 2011/2014</i> ).....	15
<b>Tabla 5.</b> Definición y clasificación de la hipertensión arterial según la ESH-ESC ( <i>Guídenme committe 2003ESH-ESC</i> ).....	19
<b>Tabla 6.</b> Valoración del riesgo cardiovascular total según la ESH-ESC (Mancia <i>G et al., 2013</i> ).....	19
<b>Tabla 7.</b> Clasificación y manejo de la hipertensión arterial en adultos según el JNC-7( <i>Chobanian AV et al., 2003</i> ).....	20
<b>Tabla 8.</b> Valores de normalidad habitualmente aceptados para MAPA y AMPA ( <i>O'Brien 2003; Pickering 2005</i> ).....	21
<b>Tabla 9.</b> Indicaciones y contraindicaciones clínicas de la MAPA.....	22
<b>Tabla 10.</b> Técnica de medida de MAPA.....	22
<b>Tabla 11.</b> Recomendaciones de la AHA/ASA sobre HTA en ictus agudo ( <i>Jauch EC et al., 2013</i> ).....	31
<b>Tabla 12.</b> Recomendaciones de la AHA/ASA sobre HTA en prevención primaria del ictus ( <i>Golstein LB, et al. 2011</i> ).....	39
<b>Tabla 13.</b> Recomendaciones de la AHA/ASA sobre la HTA en prevención secundaria del ictus ( <i>Furie KL et al., 2011</i> ).....	47

## **MATERIAL Y MÉTODO**

<b>Tabla 14.</b> Variables de la visita basal.....	56
<b>Tabla 15.</b> Variables pronósticas.....	57

## **RESULTADOS**

<b>Figura 9.</b> Factores de riesgo vascular.....	61
---	----

<b>Figura 10.</b> Cardiopatía hipertensiva.....	61
<b>Figura 11.</b> Antecedentes de enfermedad vascular.....	62
<b>Figura 12.</b> Estenosis carotídea.....	62
<b>Figura 13.</b> Fármacos antihipertensivos.....	63
<b>Figura 14.</b> Rankin modificada a los 6 meses.....	63
<b>Figura 15.</b> Eventos clínicos vasculares al año.....	64
<b>Figura 16.</b> Patrón circadiano sistólico y diastólico.....	65
<b>Figura 17.</b> Número de parámetros alterados en la MAPA.....	66
<b>Figura 18.</b> Porcentaje de individuos con HTN según el nº de parámetros tensionales alterados.....	67
<b>Figura 19.</b> Antecedentes personales de eventos vasculares por grupos.....	69
<b>Figura 20.</b> Antecedentes de factores de riesgo vascular por grupos.....	69
<b>Figura 21.</b> Enfermedad carotídea por grupos.....	70
<b>Figura 22.</b> Número de fármacos antihipertensivos.....	70
<b>Figura 23.</b> Monoterapia frente a politerapia.....	71
<b>Figura 24.</b> Fármacos antihipertensivos por grupos.....	71
<b>Figura 25.</b> Escala Rankin modificada a los 6 meses por grupos.....	72
<b>Figura 26.</b> Eventos clínicos al año por grupos.....	72
<b>Figura 27.</b> TAS <120 o TAD<80.....	74
<b>Figura 28.</b> Patrón circadiano sistólico por grupos.....	74
<b>Figura 29.</b> Patrón circadiano diastólico por grupos.....	75
<b>Figura 30.</b> Patrón circadiano diastólico agrupados por grupos según reducción de la PA nocturna <math>< 0></math> del 10% de la PA diurna.....	75
<b>Figura 31.</b> Número de alteraciones en la MAPA según los grupos.....	76

<b>Figura 32.</b> Porcentaje de pacientes con alteración en algún parámetro tensional en la MAPA por grupos sí ó con HTN.....	76
---	----

.....

<b>Tabla 16.</b> Características generales de la muestra.....	60
<b>Tabla 17.</b> Valores de PA.....	64
<b>Tabla 18.</b> Número de pacientes con mal control tensional según distintos parámetros.....	66
<b>Tabla19.</b> Características generales de la muestra por grupos con o sin HPT..	68
<b>Tabla 20.</b> Valores de TA por grupos.....	73
<b>Tabla 21.</b> Análisis multivariante de predictores de HTN.....	77
<b>Tabla 22.</b> Análisis univariante de pronóstico.....	78
<b>Tabla 23.</b> Análisis multivariante de pronóstico.....	79





# INTRODUCCIÓN

El ictus sigue siendo la principal causa de muerte y discapacidad en la mayoría de los países. Según la Organización Mundial de la Salud, 15 millones de personas sufren un ictus en todo el mundo cada año (*World Health Organisation, 2002*) de los cuales, 5 millones mueren y otros 5 millones quedan permanentemente discapacitados. Sólo en Europa ocurren aproximadamente 650.000 muertes anuales por ictus y en Estados Unidos las cifras son superiores a 140.000.

A pesar de los continuos avances en el tratamiento del ictus, en la actualidad, el mejor enfoque para reducir la carga que esta entidad genera, sigue siendo la prevención. Los factores de riesgo más relacionados con la aparición y recurrencia del ictus son aquellos que dependen del estilo de vida y, en consecuencia, potencialmente modificables. Por ejemplo, la hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, diabetes, niveles altos de colesterol, malos hábitos alimenticios, falta de ejercicio o el consumo excesivo de alcohol, entre otros, aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular.

Numerosos estudios epidemiológicos han ayudado a identificar el riesgo y los determinantes de la aparición del ictus, y los ensayos clínicos han proporcionado los datos para generar recomendaciones, basadas en la evidencia, para reducir este riesgo. Por tanto, los individuos de alto riesgo o propensos a un ictus pueden ser identificados y ser objeto de intervenciones específicas.

Por otra parte, es preciso señalar que la HTA es el factor de riesgo más importante relacionado con el ictus tras la edad (*Zhang et al 2006*). De forma que una presión arterial sistólica (PAS) > 115 mmHg explica el 60% del riesgo atribuible poblacional de ictus. Además, el ictus es la complicación más frecuente e importante de la hipertensión, de manera que ésta multiplica por seis el riesgo de padecer un ictus, y más de la tercera parte de los pacientes hipertensos fallece como consecuencia de complicaciones cerebrovasculares (*Chalmers J et al 2009*).

Por tanto, el binomio HTA e ictus constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud de nuestra sociedad. Invertir en mejorar su conocimiento y tratamiento es invertir en mejorar la salud colectiva.

## 1.- Ictus

### 1.1. - *Ictus concepto y clasificación*

La *enfermedad cerebrovascular* (ECV) es un trastorno funcional transitorio o definitivo en una o varias parte del encéfalo producido por una alteración circulatoria. El *ictus* es un término latino que significa golpe y describe el carácter brusco del proceso. Engloba de forma genérica al *infarto cerebral*, la *hemorragia cerebral* y la *hemorragia subaracnoidea* (Arboix A et al., 2006). El desarrollo de la neuroimagen ha demostrado que la ECV aguda puede pasar desapercibida desde el punto de vista clínico, lo que en la práctica clínica conocemos como *ictus silente*.

Hablamos de *isquemia cerebral* cuando existe un déficit en el aporte circulatorio, que puede ser a su vez global o focal. La *isquemia cerebral focal* puede ser transitoria, es lo que conocemos por *accidente isquémico transitorio* (AIT). Clásicamente se ha definido como un episodio de disfunción cerebral focal o monocular de duración inferior a 24 horas, pero tras una revisión reciente de su definición, el TIA Working Group (Easton JD et al, 2004) redefine el AIT como un episodio breve de disfunción neurológica, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de una hora y sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen.

El mecanismo de producción puede responder a una insuficiencia vascular por trombosis o bien a una embolia arterial asociada a enfermedad arterial, cardiaca o hematológica. Los pacientes que sufren AIT tienen un riesgo elevado de presentar un nuevo ictus u otros acontecimientos vasculares, sobre todo coronarios (Easton JD et al., 2004).

El *infarto cerebral* o *ictus isquémico* está causado por un trastorno circulatorio en un territorio encefálico que dura al menos 24 horas y que implica una necrosis tisular.

El *ictus hemorrágico* es una extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso, por diversos mecanismos. Se pueden diferenciar dos tipos de ictus hemorrágicos,

las hemorragias subaracnoideas y las intracerebrales, y estas últimas se dividen a su vez en intraparenquimatosas (lobar o profunda) e intraventriculares.

Por último, la ECV puede manifestarse además como *demencia vascular* y *encefalopatía hipertensiva*.

En la tabla 1 se detalla la clasificación de la ECV en sus distintas presentaciones clínicas.

**Tabla 1.** Clasificación de la ECV según su presentación clínica (modificada NINCDS 1990)

<b>ASINTOMÁTICA</b>
<b>DISFUNCIÓN CEREBRAL FOCAL</b>
<p><b>1. - Ataque isquémico transitorio (AIT):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Carotídeo</li> <li>Vértebrobasilar</li> <li>Ambos</li> <li>Localización incierta</li> <li>Posible AIT</li> </ul> <p><b>2.- ICTUS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Perfil temporal: Mejoría, empeoramiento, Ictus estable</li> <li>. Tipo de ictus: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemorragia cerebral</li> <li>Hemorragia subaracnoidea</li> <li>Infarto cerebral</li> </ul> </li> <li>. Mecanismo: Trombótico, embólico, hemodinámico</li> <li>. Categoría: Aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, causa inhabitual, origen indeterminado</li> <li>. Localización: a. carótida interna, a cerebral media, a cerebral anterior, territorio vértebrobasilar (a vertebral, a cerebral posterior, a basilar)</li> </ul>
<b>DEMENCIA VASCULAR</b>
<b>ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA</b>

A continuación se describe la clasificación etiopatogénica del ictus,

fundamentada en los criterios *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) (NINCDS, 1990), criterios *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry* (TOAST) (Adams HP Jr. et al., 1993), *Laussane Stroke Registry* (LSR) (Bogousslavsky J et al., 1988) y del Comité Ad Hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (Arboix A et al., 2006). Su puesta en marcha exige la realización de los diferentes exámenes complementarios encaminados a la valoración del estado cerebral (TC, RM cerebral) y vascular (Doppler, Doppler transcraneal, angioRM, angiografía digital).

### ***Infarto aterotrombótico. Ateroesclerosis de arteria grande***

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotidea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

**A. Aterosclerosis con estenosis:** estenosis >50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o troncobasilar), en ausencia de otra etiología.

**B. Aterosclerosis sin estenosis:** presencia de placas o de estenosis <50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad >50años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

### ***Infarto cardioembólico***

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardiaca global o discinesia.

***Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar***

Infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motriz, hemiparesia atáxica y disartria mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.

***Infarto cerebral de causa rara***

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotideo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Suele producirse por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

***Infarto cerebral de origen indeterminado***

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotideo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa rara, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podrían plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

Además de la clasificación etiopatogénica, podemos clasificar el ictus según su localización topográfica, relacionando así la sintomatología del paciente con el territorio afectado, es la llamada clasificación de la *Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)* (Bamford J et al., 1991) (Tabla 2).

**Tabla 2:** Clasificación según la localización anatómica

<p><b>A. Infarto total de la circulación anterior o TACI</b> (total anterior circulation infarction).</p> <p>El déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)</li> <li>2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidades superiores e inferiores</li> <li>3. Hemianopsia homónima</li> </ol>
<p><b>B. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI</b> (partial anterior circulation infarction).</p> <p>El déficit neurológico cumple alguno de los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)</li> <li>2. Dos de los tres criterios de TACI</li> <li>3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (déficit limitado a una sola extremidad)</li> </ol>
<p><b>C. Infarto lacunar o LACI</b> (lacunar infarction).</p> <p>No existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome motor puro que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)</li> <li>2. Síndrome sensitivo puro que afecta a dos de las tres partes del cuerpo (cara extremidades superiores e inferiores)</li> <li>3. Síndrome sensitivo motor puro que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)</li> <li>4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral</li> <li>5. Disartria-mano torpe</li> <li>6. Movimientos anormales focales y agudos</li> </ol>
<p><b>D. Infarto en la circulación posterior o POCI</b> (posterior circulation infarction)</p> <p>El déficit neurológico cumple alguno de los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral</li> <li>2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral</li> <li>3. Enfermedad oculomotora</li> <li>4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (hemiparesia-ataxia)</li> <li>5. Hemianopsia homónima aislada</li> </ol>

## 1.2.- *Fisiopatología de la autorregulación cerebral*

El cerebro es un órgano con una gran actividad metabólica y, a pesar de que representa solamente el 2% del peso corporal, consume el 20% del oxígeno sanguíneo, para lo cual recibe aproximadamente un 15% del gasto cardiaco (unos 800 ml de sangre por minuto).

El perfecto funcionamiento del cerebro depende, por tanto, de una adecuada circulación cerebral. En condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es constante, y de aproximadamente de 50-60 ml/100g/min.

El FSC viene determinado por la relación entre las presión de perfusión cerebral (PPC) y resistencia vascular cerebral (RVC):  $FSC = PPC/RVC$

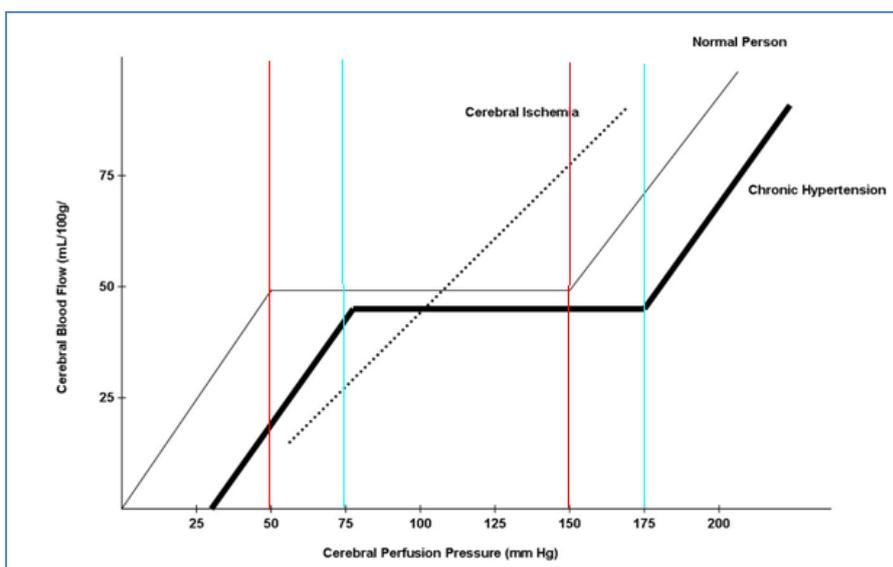
La PPC representa la diferencia entre la presión en la arteria al entrar en la circulación cerebral, representada por la presión arterial media (PAM) y la presión venosa de retorno, representada por la presión intracraneal (PIC). Por tanto la PPC vendría dada por la fórmula:  $PPC=PAM-PIC$ .

En condiciones normales, la presión venosa de retorno es mínima y la PIC constante (entre 15-20 mmHg), así pues, la PPC sería similar y proporcional a la presión arterial sistémica (PAM).

En una situación fisiológica, el flujo cerebral se mantiene constante cuando la presión arterial media oscila entre 60-150mmHg, gracias a un mecanismo de autorregulación que viene determinado por los cambios en el diámetro precapilar (resistencia vascular) donde intervienen factores miogénicos, bioquímicos, neurogénicos y peptidérgicos. Así, un descenso en la PAM produce una vasodilatación arteriolar y aumento de la misma da lugar a una vasoconstricción arteriolar (*Faraci FM et al., 1990*). Pero si la PPC sobrepasa estos límites, el mecanismo de autorregulación deja de ser eficaz de forma que un descenso de la PAM por debajo de 60mmHg provoca una hipoperfusión cerebral y por consiguiente una hipoxia del tejido y un aumento por encima de 150mmHg da lugar a una rotura de la barrera hematoencefálica ocasionando edema cerebral (*Zaharchuk G et al., 1999*).

En la hipertensión crónica el extremo más bajo de la curva de autorregulación se desplaza hacia la derecha (alta presión), debido a que el adelgazamiento de la pared del vaso y el estrechamiento de la luz limita la capacidad de resistencia del vaso para la dilatación, de forma que se toleran cifras más elevadas de PA; pero, por el contrario, se tolera peor el descenso brusco de ésta, incluso dentro de niveles de normotensión, especialmente tras la aparición de un ictus (*Traon AP et al., 2002*).

**Figura 1.** Niveles de autorregulación cerebral



En el infarto agudo, la autorregulación puede estar alterada en las regiones que rodean la zona de isquemia e incluso en el hemisferio contralateral, debido a la vasodilatación de los vasos cerebrales con el fin de aumentar el flujo cerebral en respuesta a la isquemia y la acidosis (*Liu Y et al., 1997*).

En concreto, la autorregulación está especialmente afectada cuando la PPC del tejido isquémico está por debajo del límite inferior de la capacidad autorregulatoria del lecho vascular, ya que los vasos estarían dilatados al máximo y sin reactividad, en particular en el área infartada.

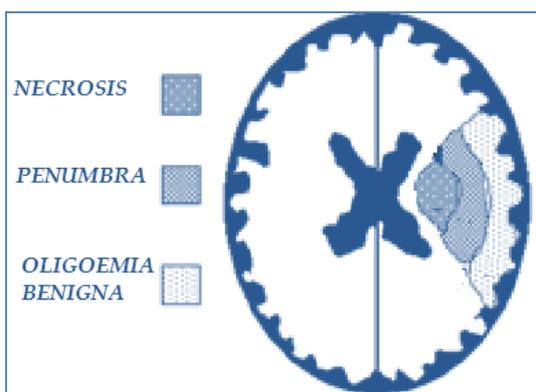
Si la caída en la PPC se mantiene en el tiempo provocará daño neuronal. Este daño va a depender de numerosos factores, como son la calidad de la

circulación colateral, la duración de la isquemia y la vulnerabilidad de la región cerebral afectada (*Castillo J, 1999*).

Se sabe que si el flujo cerebral desciende por debajo de un nivel crítico, especialmente cuando éste es menor de 20/ml/100 g/min, o *umbral de isquemia*, se va a desencadenar un proceso de daño neuronal. Si éste es inferior a 8-10 ml/100g/min, o *umbral de infarto*, se produce un fallo progresivo e irreversible de todos los procesos metabólicos neuronales lo cual lleva a la muerte de las células.

Así pues, en el caso de una caída crítica del flujo cerebral, como por ejemplo por la obstrucción de la arteria cerebral media por un trombo, se produciría un área de isquemia, dentro del cual distinguiremos tres zonas bien diferenciadas: una a nivel central, llamada *área de infarto*, con un FSC < 8-10 ml/100g/min, y que se corresponde a lesiones parenquimatosas irreversibles. Una segunda área más periférica o *área de penumbra* que son zonas isquémicas de transición en las que el tejido cerebral está lesionado pero aún de forma reversible (FSC entre 10 y 20 ml/100g/min), y, por último, más alejadas las *áreas marginales hipoperfundidas* donde se están iniciando los procesos de daño neuronal (FSC entre 20-50 ml/100g/min) (*Astrup J et al., 1981*).

**Figura 2.** Áreas de isquemia en el infarto cerebral



Por último, otras condiciones a tener en cuenta serían el vasoespasmio cerebral en la HSA, que desplaza la curva de autorregulación hacia valores

más altos y la hipertensión intracraneal que requeriría valores mayores de PAM para mantener la PPC.

### 1.3.- *Epidemiología del ictus*

El ictus constituye un problema de salud de primera magnitud. En los países industrializados supone la tercera causa de muerte (*OMS, 2013*), mientras que en España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) las enfermedades cerebrovasculares agudas constituyen la segunda causa de muerte en la población general (31.143 casos totales) y la primera en la mujer (17.933 casos) (*INE, 2009*) (Tabla 3).

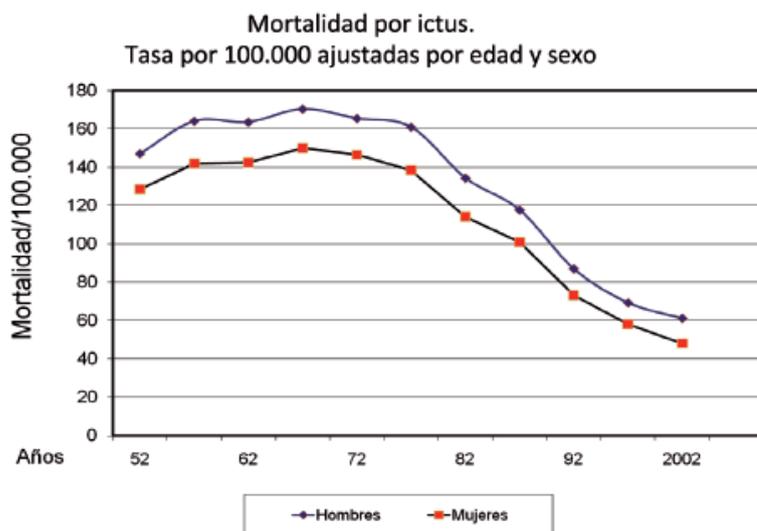
**Tabla 3:** Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes. Año 2009

	Total	Hombres	Mujeres
<b>Total defunciones</b>	<b>384.933</b>	<b>199.095</b>	<b>185.838</b>
Enfermedades isquémicas del corazón	35.607	20.316	15.291
Enfermedades cerebrovasculares	31.143	13.210	17.933
Cáncer de bronquios y pulmón	20.401	17.279	3.122
Insuficiencia cardiaca	17.601	6.117	11.484
E. crónicas de las vías respiratorias inferiores	15.940	11.912	4.028
Demencias	13.732	4.441	9.291
Enfermedad de Alzheimer	11.161	3.477	7.684
Cáncer de colon	10.846	6.266	4.580
Diabetes mellitus	10.000	4.181	5.819
Neumonía	8.603	4.360	4.243
Enfermedad hipertensiva	8.249	2.697	5.552
Insuficiencia renal	6.656	3.206	3.450
Cáncer de mama	6.201	71	6.130
Cáncer de estómago	5.696	3.533	2.163
Cáncer de próstata		5.522	5.522

A pesar de ello, como se ve en la Figura 3, la mortalidad por ictus en España ha disminuido progresivamente en los últimos años (*López-Albente et al., 2002*). Este descenso, se debe a un mejor manejo de la enfermedad en cuanto

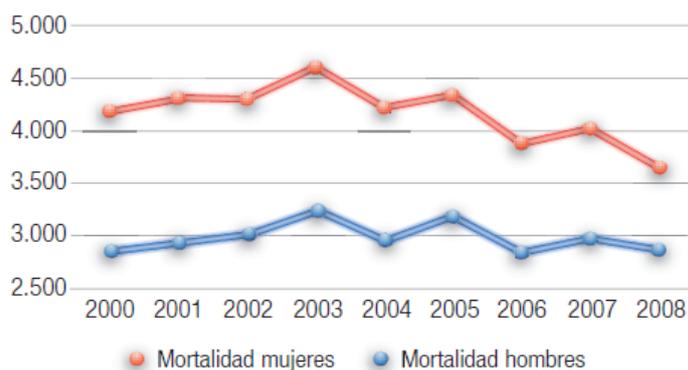
a diagnóstico y tratamiento, pero sobre todo a su prevención por la mejora en el control de la PA.

**Figura 3.** Tasa de mortalidad por ictus en España: ajustada por edad y sexo (población estándar europea) por 100.000 habitantes. Periodo 1952-2002 (Datos del Instituto Epidemiológico Carlos III).



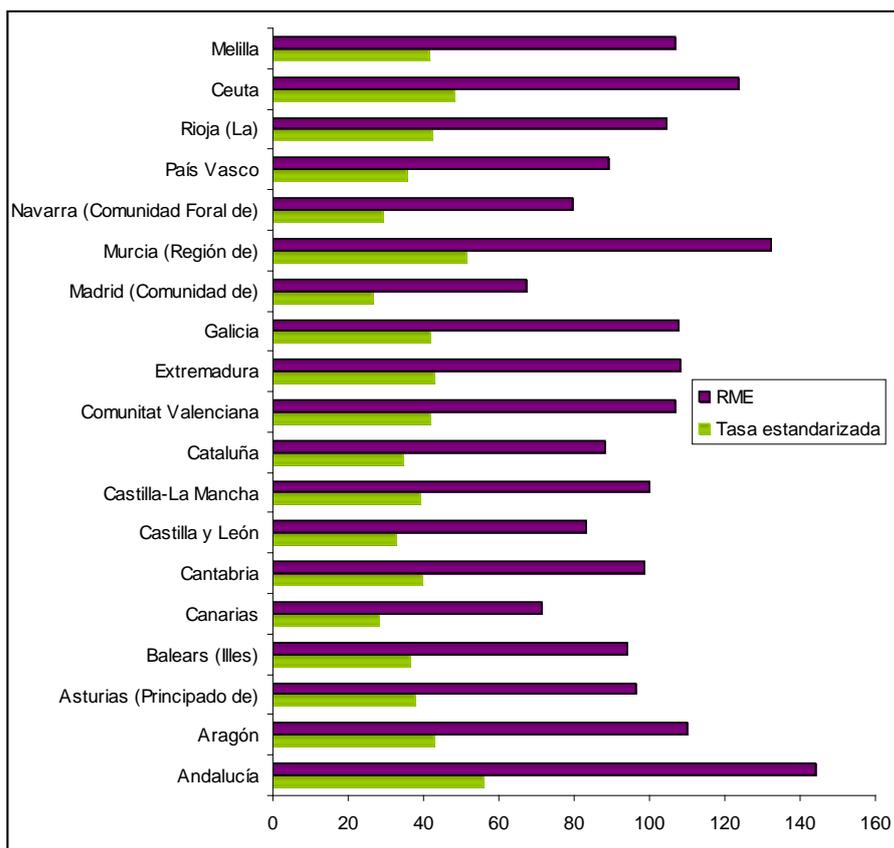
En Andalucía, según el Instituto Andaluz de Estadística (IAE) en el año 2008 la tasa bruta de mortalidad por ictus en hombres fue de 70,58 y en mujeres de 88,43 (por 100.000 habitantes). A pesar de un aumento de la incidencia de ictus en los últimos años, se observa, un descenso relativo de la mortalidad por esta causa del 16,7% respecto al año 2003 que es más marcado en las mujeres (IAE,2008) (Figura 4).

**Figura 4.** Evolución de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular por sexos en Andalucía. Años 200-2008. (Tomado del Plan Andaluz de atención al ictus 2011-2014).



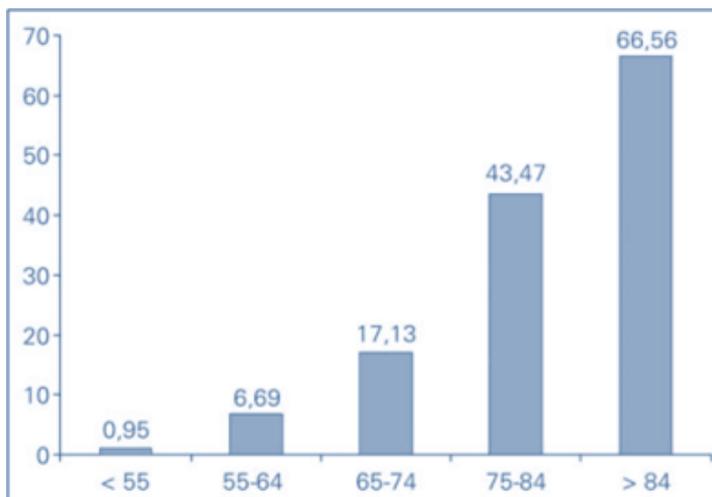
Sin embargo, Andalucía continúa manteniendo valores por encima de la media española (Figura 5).

**Figura 5.** Mortalidad por enfermedad cerebrovascular según Comunidad Autónoma. RME: razón estandarizada por edad (INE 2007)



En cuanto a incidencia y prevalencia del ictus en España, los datos son escasos. Las estimaciones realizadas en los distintos estudios sitúan la tasa cruda de incidencia anual de ictus en España para todas las edades en torno al 130-350 por 100.000 habitantes (Matías-Guiu J, 2007; Marrugat J et al., 2007). En el estudio piloto IBERICTUS, sobre incidencia del ictus en España, realizado en diferentes áreas de España sobre una población a estudio de 1.440.997 habitantes, identificaron 128 nuevos casos entre los días 15 y 31 de Octubre de 2005. Esta incidencia aumentaba exponencialmente con la edad (Díaz-Guzmán J et al., 2008) (Figura 6).

**Figura 6:** Incidencia cruda de eventos cerebrovasculares  
(Estudio piloto del estudio IBERICTUS 2008)



La incidencia del AIT es aún más difícil de conocer debido a que un alto porcentaje de pacientes que los sufren no consultan al médico. Citando de nuevo al estudio IBERICTUS, mostró una tasa cruda de AIT por 1.000 habitantes/año de 0,37, alcanzando cifras superiores a 1,5 por 1.000 habitantes/año en la población mayor a 75 años.

No existen cifras exactas de incidencia en Andalucía. El registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) permite estimar la tasa bruta de ictus isquémico en 2.008 en 133,4 por 100.000 habitantes, siendo 151 para hombres y 118 para mujeres. Según esta fuente, 14.560 personas sufrieron un ictus en el año 2.008, de los cuales el 75% fueron ictus isquémicos y el 25% hemorrágicos.

El progresivo envejecimiento poblacional, la predilección del ictus por individuos de mayor edad (las tres cuartas partes se dan en mayores de 70 años), así como la mayor supervivencia actual tras el ictus, hacen que la cifra de prevalencia esté alcanzando cifras casi de epidemia. Así se sabe, que más del 5% de los mayores de 65 años y más del 10% de los mayores de 75 han presentado un ictus.

En cuanto al sexo, la prevalencia ajustada por edad en mayores de 65 años, es significativamente más baja en las mujeres (5.6% frente a un 7.3% para los varones), aunque en las edades más avanzadas, la proporción de afectados es más alta en el sexo femenino.

En Andalucía no existen estudios publicados acerca de la prevalencia del ictus en nuestra comunidad. Tomando nuevamente como sistema de información el CMBD, en Andalucía el 71,9% de los ictus se da en personas de 65 años o más. Si los analizamos por sexo, este porcentaje es del 66,3% en hombres y del 79,1 % en las mujeres.

**Tabla 4.** Enfermedad cerebrovascular por edad y sexo en Andalucía. Año 2008 (Tomado del Plan Andaluz de atención al ictus 2011/2014).

	0-24 años	25-44 años	45-64 años	65-79 años	>80 años	Total
<b>ICTUS HOMBRES</b>						
Isquémico	17 (0,3%)	168 (3,2%)	1.420 (27,4%)	2.514 (48,6%)	1.054 (20,4%)	5.173
Hemorrágico	18 (1,0%)	151 (8,6%)	544 (31,1%)	747 (42,7%)	289 (16,5%)	1.749
<b>Total</b>	<b>35 (0,5%)</b>	<b>319 (4,6%)</b>	<b>1.964 (28,4%)</b>	<b>3.261 (47,1%)</b>	<b>1.343 (19,4%)</b>	<b>6.922</b>
<b>ICTUS MUJERES</b>						
Isquémico	12 (0,3%)	79 (2,0%)	546 (13,8%)	1.700 (43,1%)	1.606 (40,7%)	3.943
Hemorrágico	23 (1,7%)	103 (7,8%)	277 (21,0%)	534 (40,5%)	382 (29,0%)	1.319
<b>Total</b>	<b>35 (0,7%)</b>	<b>182 (3,4%)</b>	<b>823 (15,6%)</b>	<b>2.234 (42,5%)</b>	<b>1.988 (37,8%)</b>	<b>5.262</b>

Otro dato de interés en cuanto a políticas socio sanitarias, es que el ictus constituye un motivo frecuente de consulta en atención primaria y hospitalaria. Así, aproximadamente 140.000 pacientes con ictus son dados de alta en los hospitales españoles cada año estimándose que el 44% queda con algún grado de dependencia funcional (MSC, 2008). En Andalucía se ha observado en los últimos años un incremento del número de pacientes ingresados con diagnóstico principal de ECV alcanzando un total de 14.560 pacientes Jiménez- Hernández MD et al, 2010).

Centrándonos en los factores de riesgo relacionado con el ictus, la HTA es el más importante tras la edad, con más influencia sobre su morbi-mortalidad por delante de otros como colesterol, tabaquismo o diabetes y así lo reconoce el Ministerio de Sanidad y Consumo en su estrategia del ictus del SNS (MSC, 2008).

Como se ha comentado, una PAS > 115 mm Hg explica el 60% del riesgo atribuible poblacional de ictus (Lewington S et al., 2002). Se demuestra que existe una relación directa entre cifras de PA y morbi-mortalidad cerebrovascular, con un aumento del riesgo relativo en función de las cifras de

PAS especialmente y en menor medida para la PA diastólicas (PAD), duplicándose el riesgo por encima de 179 mmHg para la PAS y/o por encima de 109 para la PAD (Stamler J et al., 1993)

Son numerosas las evidencias que ponen de manifiesto el beneficio de la terapia antihipertensiva y el adecuado control de la PA en la prevención del deterioro neurológico en cualquiera de sus formas clínicas, evitando la aparición y recidiva de eventos vasculares, así como limitando el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia.

Según un clásico estudio observacional sobre 500 pacientes con PAD causal  $\geq 90$  mmHg, edad media de 32 años seguidos durante aproximadamente 20 años, la historia natural de la HTA no tratada conllevaría una incidencia de ictus de un 12% con una mortalidad estimada en cuatro años y una edad media de evento fatal de 52 años (*Parera GA, 1955*).

El tratamiento antihipertensivo es transcendental para prevenir el deterioro cerebral asociándose su uso a un enorme beneficio en términos de salud y economía. Así, la reducción de mortalidad por ictus está estrechamente correlacionado con el grado de control de la HTA. Del mismo modo, tras sufrir un primer evento la recurrencia de un nuevo ictus viene especialmente determinada por niveles más elevados de PAS y/o PAD, dicho de otra forma, una reducción de 5 mmHg de PAD se asocia a un 34% menos de recurrencias, y el descenso de 10 mmHg de PAS se asocia a un 28% menos de recurrencias (*Chobanian AV et al., 2003*).

Por lo tanto, existen numerosas evidencias que acreditan a nivel cerebral, que prevenir, tratar y controlar la HTA evita la aparición de daño cerebral, y tras un evento vasculocerebral la mejoría en el grado de control tensional también evita recurrencias.

#### **1.4 Aproximación diagnóstica y tratamiento**

Desde que en la década de los 90 se demostrara la eficacia del tratamiento con rTPA administrado en las tres primeras horas del inicio del ictus en los

distintos estudios ECASS, NINDS y ATLANTIS, el manejo del ictus agudo ha cambiado radicalmente (*Hacke W et al., 2004*). La actitud nihilista, en la que poco se podía hacer, ha sido sustituida por un interés creciente en realizar una valoración precoz ante una posible intervención terapéutica.

El hecho de que dispongamos de una estrecha ventana terapéutica (actualmente hasta 4,5 horas) ha dado lugar al desarrollado del llamado CÓDIGO ICTUS (*Álvarez- Sabin J et al., 1999*). Éste es un sistema de coordinación de asistencia intra y extra hospitalaria cuyo objetivo es minimizar la demora en el inicio del tratamiento fibrinolítico (*Grupo de trabajo de la guía de prevención del ictus. (MSC, 2008)*).

Tras una adecuada anamnesis y exploración clínica, es preciso realizar una prueba de neuroimagen, generalmente una tomografía computarizada (TC) por ser más accesible, para descartar un sangrado o bien otras lesiones que contraindiquen el tratamiento. La resonancia magnética (RM) con técnica de difusión permite visualizar el área de infarto precozmente (*González RF et al., 1999*), y la de perfusión valorar la existencias de áreas mal perfundidas aún no infartadas, aunque habitualmente no disponemos de estas técnicas en los servicios de urgencias.

Además del tratamiento con rTPA otras medidas generales como mantener una adecuada oxigenación, el control de la glucemia, PA y temperatura han demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Por último, la fibrinólisis intraarterial o técnicas mecánicas con fragmentación o extracción del trombo quedan limitadas a casos seleccionados donde la fibrinólisis intravenosa está contraindicada y en lugares donde se disponga de personal cualificado (*Jauch EC et al., 2013*).

En los Anexos 1 y 2 se detallan los criterios de inclusión y exclusión para la fibrinólisis.

## 2.- HIPERTENSÓN ARTERIAL

### 2.1 Concepto

La declaración del 2003 de la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH) ( *Whitworth JA,2003*) junto con el Séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) ( *Chobanian AV et al., 2003*) definen la HTA como la presencia de una PA  $\geq 140/90$  en múltiples tomas separadas durante varios días. Este valor se considera como el umbral para el uso de tratamiento antihipertensivo, ya que a largo plazo demuestra una reducción de eventos cardiovasculares, y está apoyado en la evidencia derivada de estudios randomizados y estudios poblacionales.

Sin embargo, este valor de PA es arbitrario, ya que la relación entre los valores de PA y el riesgo cardiovascular parecen ser continuos desde niveles tan bajos de PA como 115 mmHg de PAS. Esto induce a pensar que lo más acertado a la hora de tratar un paciente en concreto no nos fijemos sólo en sus niveles de PA sino que valoremos a su vez su riesgo cardiovascular particular. De hecho, el JNC-7 utiliza el término de *prehipertensión* para las categorías de PA con valores entre 120-139/80-89mmHg con el fin de identificar sujetos en los que la intervención temprana con medidas higiénico-dietéticas y con un estilo de vida saludable podría reducir la PA y su eventual progresión a una HTA establecida.

A continuación se detallan la clasificación de HTA (tabla 5) y la valoración del riesgo cardiovascular (tabla 6) según la European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), así como el manejo de la HTA según el JCN-7(tabla 7).

**Tabla 5.** Definición y clasificación de la hipertensión arterial según la ESH-ESC (*Guideline committee 2003ESH-ESC*)

Categoría	Sistólica [mmHg]	Diastólica [mmHg]
Optima	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal alta	130 - 139	85 - 89
<b>Hipertensión</b>		
Grado 1 (ligera)	140 - 159	90 - 99
Grado 2 (moderada)	160 - 179	100 - 109
Grado 3 (severa)	> 180	> 110
Sistólica aislada	> 140	< 90

**Tabla 6.** Valoración del riesgo cardiovascular total según la ESH-ESC (Mancia G et al., 2013))

Otros FR AOD asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	<b>Normal –alta</b> PAS 130-139 o PAD 85-89	<b>HT grado 1</b> PAS 140-159 PAD 90-99	<b>HT grado 2</b> PAS160-179 PAD 100-109	<b>HTA grado 3</b> PAS≥180 PAD≥110
No otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado- alto	Riesgo alto
≥3FR	Riesgo bajo- moderado	Riesgo moderado- alto	Riesgo alto	Riesgo alto
AOD, IRC estadio 3 ó diabetes	Riesgo moderado- alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto- muy alto
ECV sintomática, IRC estadio ≥4 o diabetes con OD	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

FR: factor de riesgo. AOD: afectación de órgano diana. IRC: insuficiencia renal crónica. ECV: enfermedad cardiovascular. OD: órgano diana. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

**Tabla 7.** Clasificación y manejo de la hipertensión arterial en adultos según la JNC-7(Chobanian AV et al, 2003)

Clasificación PA	PAS* mmHg	PAD* mmHg	Estilos de Vida	Inicio Terapia	
				Sin indicación clara	Con indicación clara (ver Tabla 8)
Normal	<120	Y < 80	Estimular	No indicado tratamiento farmacológico	Tratamiento Indicado***
Prehipertensión	120-139	ó 80-89	Si		
HTA: Estadio 1	140-159	ó 90-99	Si	Tiazidas en la mayoría. Considerar IECAs, ARA II, BBs, BCC ó combinaciones	Fármacos según las indicaciones presentes***. Otros antihipertensivos (diuréticos, IECAs, ARA II, BBs, BCC) según sea necesario
HTA: Estadio 2	>160	ó >100	Si	Combinación dos fármacos en la mayoría** (usualmente tiazídicos, IECAs, o ARA II, BBs ó BCC)	

\*Tratamiento determinado por la elevación de la PA

\*\*La terapia combinada inicial debe usarse con precaución cuando existe riesgo de hipotensión ortostática

\*\*\*Tratamiento en insuficiencia renal crónica o diabetes con objetivo PA <130/80mmHg

## 2.2. Medición de la presión arterial

La técnica de referencia tradicional de la medida de la PA en la consulta, también llamada *PA clínica*, ha sido el esfigmomanómetro de mercurio, ocluyendo la arteria braquial con un manguito y auscultando los ruidos de Korotkof. Sin embargo, la reproducibilidad de los resultados suele ser escasa por motivos relacionados con el paciente (ejercicio físico, situación emocional...), observador (precisión en la medición) y el fenómeno de bata blanca (reacción de alerta del sujeto ante la toma de presión). La *automedida de la PA (AMPA)* por el paciente en el domicilio con dispositivos semiautomáticos evita algunas de estas limitaciones, ya que el individuo se encuentra en su medio habitual y sus valores tensionales se correlacionan mejor con la afectación de órganos diana, la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a HTA y con la morbimortalidad cardiovascular que la presión casual de consulta (SEH-LELHA, 2005).

Sin embargo, el *AMPA* no permite la toma de PA nocturna y la fiabilidad de sus mediciones depende de una adecuada colaboración por parte del paciente. El desarrollo de la *monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)* ha subsanado estos obstáculos. Ésta es una técnica no invasiva mediante la cual

se pueden obtener automáticamente múltiples lecturas de PA durante 24h en condiciones reales en cuanto a la actividad del paciente. Otras ventajas de esta técnica son: la estimación del ritmo circadiano y la posibilidad de analizar múltiples datos. En contra partida, la inadaptación por parte del paciente y el mayor coste pueden ser algunas de sus limitaciones.

Las indicaciones y contraindicaciones de la MAPA se detallan en la tabla 10. La MAPA ha permitido confirmar que los valores de PA medidos fuera de la consulta son inferiores ya que se evita el fenómeno de bata blanca. Se han aceptado como límite de normalidad el promedio de valores durante el periodo diurno de < 135/85 y nocturno de <120/70. Las directrices europeas de la ESH-ESC 2003 propusieron como parámetro de evaluación, el promedio de PA en las 24 horas (por su mejor correlación con la afectación de órganos dianas), con un límite de 130/80 aunque no ha sido refrendado por la American Heart Association (AHA).

Otro dato que se puede valorar en la MAPA es la *carga hipertensiva o carga de PA* que consiste en el porcentaje de valores de PA por encima de los valores considerados como normales (Tabla 8), considerándose como patológica unos valores superiores al 30%.

**Tabla 8.** Valores de normalidad habitualmente aceptados para MAPA y AMPA

(O'Brien 2003; Pickering 2005)

TÉCNICA	LÍMITES DE NORMALIDAD	
	PAS mmHg	PAD mmHg
MAPA		
Actividad	< 135	< 85
Sueño	< 120	< 70
24 horas	< 130	< 80
AMPA	< 135	< 85

**Tabla 9.** Indicaciones y contraindicaciones clínicas de la MAPA

(O'Brien 2003; Pickering 2005)

<b>Indicaciones</b>	
Diagnóstico de hipertensión aislada en la consulta, en pacientes con disparidad entre las presiones en consulta y las obtenidas fuera del entorno clínico	
Confirmación de la hipertensión en pacientes recién diagnosticados sin afectación de órgano diana	
Sospecha de HTA enmascarada o aislada ambulatoria	
Valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con hipertensión resistente o para ver el grado de control durante las 24 horas	
Hipertensión arterial episódica o variabilidad inusual de la PA	
Pacientes con síntomas sugestivos de episodios de hipotensión, con independencia de si reciben o no tratamiento antihipertensivo	
Investigación clínica	
<b>Contraindicaciones</b>	
Circunferencia del brazo > 42 cm	
Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, extrasistolia ventricular frecuente u otras taquiarritmias	
Negativa del sujeto o cooperación insuficiente	

**Tabla 10.** Técnica de medida de MAPA

OBJETIVO	OBTENER UNA MEDIDA DE LA PA DURANTE LA ACTIVIDAD HABITUAL DEL SUJETO
Condiciones del paciente	Elegir un día representativo de la vida del sujeto (día laboral) Evitar ejercicio físico intenso o situaciones de estrés inusual Debe tomar su medicación habitual y en el mismo horario Si hay modificaciones terapéuticas recientes es preferible posponer el registro
Condiciones del equipo	Dispositivos validados y calibrados de monitorización Mismos requisitos de manguito que la técnica estándar
Colocación del manguito	Seleccionar el brazo con PA más elevada si lo hubiere, si no el no dominante Ajustar sin holgura y con la firmeza suficiente para que no se desplace Retirar todas las prendas para su colocación Hacer coincidir la marca del manguito con la arteria braquial Instruir al paciente y en particular se le pedirá que mantenga el brazo inmóvil, evite hablar y cualquier movimiento durante cada medición
Programación	Duración del registro 24 horas Frecuencia de las lecturas: 15-20 min durante la actividad, 20-30 min durante el sueño El registro comenzará por la mañana, antes del fármaco antihipertensivo Las lecturas deben ser comprobados mediante estetoscopio, contra una columna de mercurio usando un tubo Y (3 mediciones tomadas cada 2 min, en sedestación). Los valores no deben diferir en más de $\pm 5$ mmHg Inactivar el visor del aparato durante el registro

### 2.3. Ritmo circadiano de la PA

Usualmente se definen los periodos día/noche como los cambios de PA que se producen entre la vigilia y el sueño. Estos periodos pueden definirse de dos formas, de acuerdo con el diario del paciente (sueño/vigilia reales) o fijándolos arbitrariamente (7:00 a 22:00 horas y 22:00 a 7:00 horas).

Se ha planteado que la MAPA puede alterar el sueño por el inflado del manguito (*Degaute JP et al., 1992*), pero varios laboratorios han demostrado que el perfil de PA intraarterial es similar cuando se realiza o no el MAPA (*Bridgen G et al., 1991*).

Las variaciones día/noche de la MAPA han mostrado 4 modelos diferentes de individuos (*Kario K et al., 1996; Pickering TG et al., 1990; Kuwajima I et al., 1992*):

- **dippers**: la PA nocturna disminuye entre un 10 y un 20%.
- **non-dippers**: este descenso es menor del 10%.
- **hiperdippers o dippers extremos**: la caída es mayor del 20%.
- **dippers inversos**: la PA aumenta durante el sueño.

La clasificación dippers/nondippers se basa en la hipótesis que para un nivel dado de PA en vigilia, el daño de órganos diana puede ser peor cuando la carga es persistente en las 24 horas que cuando se limita solamente a la vigilia.

Además, la evidencia demuestra que la repercusión orgánica es mayor en los sujetos con disminución de la caída nocturna de la PA que en aquellos con caídas normales. Así el modelo non-dipper se asocia con:

- Hipertrofia ventricular izquierda (*Kuwajima I et al., 1992*)
- Enfermedad cerebrovascular silente e ictus (*Kario K et al., 1996*)
- Microalbuminuria y progresión de enfermedad renal (*Redon J et al., 1994*)

El número de infartos lacunares sigue una curva en J, con aumento de los mismos en los hiperdippers, cuando se compara con los dippers, probablemente, como resultado de hipotensión nocturna no controlada por una autorregulación cerebral deficiente (*Verdecchia P et al., 2001*).

Como todas las categorizaciones de variables continuas, la clasificación dipper-nondipper ha sido criticada (*Roman M et al., 1997; Cuspidi C et al., 1999*). El principal problema es definir si la caída es de la presión sistólica, de la diastólica o de ambas.

En conclusión, son numerosas las evidencias que indican que la evaluación de la variabilidad de la PA a lo largo de las 24 horas en los sujetos hipertensos tiene gran trascendencia clínica porque permite una mejor estratificación del riesgo frente a la PA clínica y otros marcadores de riesgo tradicionales (*Verdecchia P et al., 2001*).

### **3. Hipertensión arterial e ictus**

#### **3.1. Fase aguda del ictus**

##### **3.1.1- Respuesta aguda hipertensiva**

Según la ISH se define la respuesta aguda hipertensiva como a una PAS  $\geq$  140mmHg o PAD  $\geq$  a 90 mmHg demostrada en 2 tomas separadas 5 minutos en las primeras 24 horas del inicio del evento. Esta definición sirve como estándar para determinar prevalencia, y no como umbral para iniciar un tratamiento antihipertensivo, el cual, puede variar según el tipo de ictus además de basarse en otras consideraciones añadidas (*Qureshi Al., 2008*).

En la fase aguda del ictus se estima que el 75% de los ictus isquémicos y el 80% de los hemorrágicos tienen valores de TA por encima de 140/90 mm Hg (*Qureshi Al., 2007*) y esto se correlaciona de forma independiente con un peor pronóstico funcional (*Leonardi-Bee J et al., 2002*).

La prevalencia, no obstante, depende de la selección de la muestra, diseño del estudio y de la definición utilizada. En una revisión sistemática de 18 estudios, el 52% de los pacientes presentaban una respuesta aguda hipertensiva al ingreso (*Willmot M et al., 2004*). El criterio utilizado variaba considerablemente (hipertensión sistólica entre 150 y 200 mmHg e hipertensión diastólica entre 90 y 115 mmHg). En uno de los estudios realizados en EEUU utilizando el National Hospital Ambulatory Medical Care Survey se observó una PAS  $\geq$  de 140 en el 63% de una muestra de 563.704 adultos con ictus, una PAD  $\geq$  de 90 en el 28% y una PAM de 107 mmHg en el 38% (*Quresh Al., 2007*). En el International Stroke Trial (IST) se randomizaron 17.398 pacientes durante las primeras 24 horas tras un ictus (media de 20h) en 467 hospitales de 36 países. La media de la PAS fue de 160.1mmHg y el 82% de los pacientes tenía una TA elevada según la definición de la OMS (*Leonardi-Bee J et al., 2002*).

El valor pronóstico de la PA en la fase aguda del ictus está suficientemente sustentado en una revisión sistemática de 18 estudios donde los pacientes con ictus y TA elevada al inicio incrementaba de 1.5 a 5 veces el riesgo de muerte o dependencia y deterioro clínico (*Bath P et al., 2003*).

Por otra parte, existe una reducción espontánea de la TA (alrededor de 20/10 mmHg) en los 10 días siguientes tras un ictus. En un porcentaje de paciente, la respuesta aguda hipertensiva es el reflejo de un inadecuado tratamiento antihipertensivo o bien una hipertensión previa no detectada, sin embargo la reducción espontánea de las cifras de TA en los primeros días sugiere la presencia de otros posibles mecanismos de efecto transitorios ictus específicos como la recanalización de los vasos tras el mismo.

Los sistemas parasimpático y simpático están lateralizados en los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho respectivamente. La corteza prefrontal e insular envía impulsos inhibitorios y excitatorios respectivamente a través de vías que conectan con los núcleos del tracto solitario y el núcleo ventrolateral del tronco. Otra regulación viene de la mano de la corteza cingulada, amígdala e hipotálamo. Debido a la amplia distribución de estas áreas, la mayoría de las lesiones afectan a parte de estos mecanismos reguladores. El aumento del tono simpático-adrenal, con la consecuente liberación de renina y la

vasoconstricción de las arteriolas, resulta pues del daño directo de las áreas inhibitorias y moduladoras o bien del efecto indirecto de la reducción de la actividad parasimpática que produce una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores cardiacos en pacientes con ictus.

Aunque el daño directo sea la explicación más factible, un efecto indirecto de la parálisis muscular o de la liberación de sustancias como el óxido nitroso durante la isquemia puede contribuir a alterar este mecanismo regulador.

Otras situaciones de estrés como la hospitalización o comorbilidades concomitantes pueden contribuir también a un aumento de la actividad autonómica con la consiguiente liberación de catecolaminas y citoquinas proinflamatorias.

Presumiblemente, esta respuesta autonómica se normalizaría en horas tras la recanalización espontánea o terapéutica y resolución de la isquemia o bien tras la puesta en marcha de mecanismos compensatorios.

El aumento de la PA sistémica asociado al aumento de la PIC, particularmente cuando existe compresión de tronco cerebral, tiene especial relevancia en pacientes con hemorragia intracerebral o subaracnoidea. El aumento de la PIC puede producir un aumento de la PA sistémica, sin embargo, no resulta clara la relación entre la elevación de la PA sistémica en presencia de isquemia cerebral y valores de la PIC, herniación transtentorial o respuesta a tratamiento hiperosmolar. Todo lo expuesto sugiere que la causa primera de la respuesta aguda hipertensiva se debe al daño o compresión de áreas cerebrales específicas que median el control autonómico (*Qureshi Al., 2008*).

En cuanto a la autorregulación cerebral, como ya se ha comentado previamente, la hipertensión crónica desplaza la curva de autorregulación hacia la derecha resultando ineficaz ante bajas presiones. A esto se añade que en el infarto agudo, la autorregulación puede estar alterada.

### **3.1.2. Manejo de la respuesta aguda hipertensiva en distintos tipos de ictus.**

A pesar de la alta prevalencia de respuesta aguda hipertensiva en todos los subtipos de ictus, la diferencia en la fisiopatología obliga a un diferente manejo terapéutico. La PA puede categorizarse en: 1.-descenso espontáneo sin medicación, 2.-no claro descenso o elevación a pesar de la medicación 3.-descenso modesto con antihipertensivo (10-15% del valor basal) y 4.-Descenso intenso con la medicación  $\geq$  del 20% de la basal. Los estudios publicados solapan estas categorías, hecho que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar resultados. Otro tema importante es la identificación de pacientes con volumen intravascular depleccionado por deshidratación que puede dar lugar a una respuesta natural híper o hipotensiva o a una respuesta hipotensiva exagerada en los antihipertensivos.

En relación al ictus isquémico, la zona de penumbra se mantiene viable durante horas por el flujo que le llega a través de colaterales y teóricamente es vulnerable a una reducción de la PA por un empeoramiento de la autorregulación, sobre todo si la reducción de ésta es rápida. Por el contrario, en modelos experimentales de isquemia cerebral y perfusión, la reducción de la PA reduce la zona de infarto y el déficit. Por tanto, puede que exista un periodo de mayor vulnerabilidad a la progresión del déficit isquémico tras el cual pueda ser beneficioso un descenso de la presión arterial.

Se ha observado una mayor tasa de dependencia o muerte en pacientes tanto con PAS elevada como baja al inicio (relación de curva en U) (*Leonardi-Bee J et al., 2002; Castillo J et al., 2004*). Esto parece estar mediado, en parte, por una mayor tasa de recurrencia precoz y muerte por edema cerebral en los pacientes con PA elevada y por un aumento de eventos isquémicos cardiacos en aquellos con PA baja. Otras investigaciones, sugieren que es la amplia fluctuación de la PA en las primeras horas tras el ictus la que se correlaciona mejor con el aumento del riesgo de muerte a los 90 días (*Aslanyan S et al., 2003*).

El manejo de la PA en la fase aguda del ictus es bastante controvertida dada la falta de evidencia en ensayos randomizados y controlados. Las recomendaciones actuales del manejo de la PA en la fase aguda del ictus están basadas en 2 observaciones: La primera es que la reducción de la PA está asociada a un mayor riesgo de deterioro neurológico en algunos estudios como son el BEST (Beta Blocker Stroke Trial) con betabloqueantes e INWEST (Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial) con nimodipino intravenoso, aunque no se haya demostrado una relación causal (*Barer DH et al., 1988; Ahmed N et al., 2000*). La segunda es que el beneficio de un descenso agudo de la PA (al contrario del tratamiento crónico) en pacientes con ictus no está clara (*Potter JF et al., 2009*). Es posible que haya una reducción de eventos cardiovasculares con la introducción precoz de los antagonistas de los receptores de angiotensina como se demostró en el estudio ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil In Stroke Survivors) con candesartán, sin embargo, el beneficio no está claramente relacionado con la reducción de la PA y pudiera ser fármaco específico (*Schrader J et al., 2003*). En ausencia de un beneficio establecido, tanto la AHA/ASA (American Heart Association / American Stroke Association) (*Jauch EC et al., 2013*) como la EUSI (European Stroke Initiative) en su última revisión (*ESO, 2008*) no recomiendan de rutina descender la PA a menos que exceda en repetidas mediciones de 200 a 220mmHg de sistólica y 120mmHg de diastólica en el periodo agudo, aunque los estudios en marcha podrían modificar estas recomendaciones en los próximos años.

En el caso de los ictus isquémicos que reciben trombolisis generalmente la elevación de la PA es transitoria y se resuelve después de la recanalización; sin embargo, la PA elevada previa a la trombolisis se ha asociado a un incremento de hemorragias intracraneales. Las guías ASA y EUSI recomiendan una reducción de la PA de acuerdo con los valores utilizados en el estudio NINDS rTPA previo a la administración de trombolítico de 185/110mmHg (*Brot T et al., 1998*). Es preferible la monitorización frecuente y el tratamiento con fármacos intravenosos de corta duración para evitar descensos de PA no controlados.

Respecto a la hemorragia intracerebral, un tercio de los sujetos presentan una expansión del hematoma (con deterioro neurológico y muerte) en las primeras horas desde el inicio. Una PA sistólica  $\geq 200$ mmHg está asociada a una expansión del hematoma e incremento de la mortalidad. El aumento mantenido de la PA también se asocia a la formación de edema perihematoma. La reducción de la PA pudiera reducir la expansión del hematoma pero no hay evidencias concluyentes. Las guías actuales americana y europea recomiendan un descenso de la PA en pacientes con HIC para mantener una PA sistólica por debajo de 180mmHg, con un objetivo en torno a 160/90mmHg (*Morgenstern et al., 2010*). Ambas guías reconocen que debe haber un subgrupo de pacientes que pueden soportar una reducción más agresiva de la PA, como aquellos con una buena situación neurológica o aquellos sin hipertensión arterial crónica. Varios estudios como el ATACH (*Qureshi et al. 2007*) o el INTERACT (*Anderson CS et al., 2008*) han demostrado que descensos más agresivos de la TA son seguros y reducen la tasa de expansión del hematoma. Una nueva consideración sería la combinación de tratamiento hemostático parenteral con terapia agresiva antihipertensiva.

Los agentes recomendados por la AHA/ASA para el tratamiento de la HTA en la fase aguda del ictus son fármacos por vía intravenosa o transdérmica de inicio de acción rápido y corta duración de acción que permita una titulación precisa como labetalol o nicardipino.

La TA debe ser adecuadamente monitorizada con manguito, mientras que la monitorización intraarterial debería reservarse a pacientes que requieran frecuente titulación con fármacos intravenosos o con deterioro neurológico. La medición de la PIC debe considerarse en pacientes con supuesto aumento de la misma para preservar la presión de perfusión cerebral durante el descenso de la PA. Pacientes con bajo nivel de conciencia, desplazamiento de línea media o compresión de las cisternas basales en la TC serían los candidatos a la monitorización de la PIC.

La presión de perfusión puede sobre estimar la perfusión regional ya que no es posible medir la perfusión regional y las alteraciones de la autorregulación.

Otro punto a considerar es que aproximadamente el 50% de los pacientes con ictus toman tratamiento antihipertensivo. La discontinuación brusca del mismo puede aumentar la actividad simpática (hipertensión de rebote) y consecuentemente un aumento de los eventos cardiovasculares especialmente en pacientes cardiopatas que consumen betabloqueantes o aquellos que consumen altas dosis de antiadrenérgicos centrales). En pacientes sin ictus, la discontinuación del tratamiento antihipertensivo supone un ligero aumento de la PA y una baja tasa de eventos cardiovasculares (*Karachalios GN et al., 2005*). En relación al ictus no existen datos concluyentes.

En espera de nuevos resultados, la decisión deberá ser individualizada, con la intención de evitar hipotensión, hipertensión excesiva o isquemia miocárdica. Reducir la dosis del antihipertensivo previ6 o sustituir por otro de corta duraci6n puede ser la opci6n m6s acertada. Parece razonable introducir el tratamiento antihipertensivo habitual a las 24-48h del inicio de los s6ntomas ya que la mayor6a de los procesos agudos como el 6rea de penumbra o crecimiento del hematoma no son comunes pasadas las primeras 24 h del inicio del evento.

El registro California Acute Stroke Prototype Registry (*Ovbiagele B et al., 2005*) demostraba una heterogeneidad en cuanto al tratamiento antihipertensivo al alta en pacientes con ictus a pesar del beneficio demostrado en los ensayos cl6nicos. Tanto el estudio ACCES con candesart6n y placebo como el estudio CHHIPS (Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke) con labetalol, lisinopril y placebo, apoyan un inicio del tratamiento precoz con una titulaci6n progresiva (*Potter JF et al., 2009*).

El informe JNC 7 recomienda que la TA debe mantenerse en valores intermedios (alrededor de 160/100mmHg) hasta alcanzar la estabilidad neurol6gica. Circunstancias especiales como aumento de la PIC, edema cerebral progresivo, mantenimiento de la isquemia por arterioopat6a oclusiva o vasoespasmo sintom6tico y cambios postquir6rgicos requieren un manejo individualizado (*Chobanian AV et al., 2003*). Despu6s de la primera semana,

cuando la estabilidad neurológica se ha alcanzado se puede iniciar un tratamiento más agresivo para prevención secundaria de ictus recurrentes.

Las últimas recomendaciones en el manejo de hipertensión arterial en la fase aguda del ictus según la AHA/ASA publicadas en Marzo de 2013 se detallan a en la tabla 11.

**Tabla 11.** Recomendaciones de la AHA/ASA sobre HTA en ictus agudo (Jauch EC et al., 2013)

<p>1. Se recomienda reducción cautelosa de la TA hasta valores de TAS&lt;185mmHg y de TAD&lt;110mmHg la TA a aquellos pacientes candidatos a recibir tratamiento con rTPA antes de iniciar el tratamiento. Si se ha utilizado medicación antihipertensiva, debería asegurarse que la TA se ha estabilizado previamente a la infusión y al menos 24h tras la misma</p>	<p>Clase I; nivel de evidencia B</p>
<p>2. Aquellos pacientes con elevación marcada de la TA que no van a recibir tratamiento fibrinolítico, es razonable bajar la TA un 15% durante las primeras 24 horas desde el inicio del ictus. El nivel de presión arterial óptimo no está establecido, pero existe consenso en utilizar medicación antihipertensiva si los valores de TAS son &gt;220mmHg y de TAD&gt;120mmHg.</p>	<p>Clase I; nivel de evidencia C</p>
<p>3. Existen evidencias de un ensayo clínico que iniciar tratamiento antihipertensivo tras 24 horas del inicio del ictus es relativamente seguro en pacientes previamente hipertensos y están neurológicamente estables, a menos que tengan una contraindicación.</p>	<p>Clase IIa; nivel de evidencia B</p>
<p>4. No existe guía de fármacos antipertensivos en la fase aguda del ictus. Es razonable utilizar por consenso labetalol 10-</p>	

20mg iv o nicardipino 5mg iv.	Clase IIa; nivel de evidencia B
5. Los pacientes que tiene hipertensión maligna u otra indicación médica para un tratamiento agresivo de la hipertensión deberían ser tratados acorde con los mismos.	

### 3.2. Prevención primaria del ictus

Como ya se ha comentado anteriormente, la HTA es el factor de riesgo más importante relacionado con el ictus, tras la edad.

La HTA se correlaciona tanto con el ictus isquémico como con el hemorrágico y afecta tanto a los vasos pequeños como los de gran tamaño, a nivel intra y extracraneal.

Ya se apuntó en el apartado anterior que se considera que existe un incremento lineal del riesgo de ictus con el aumento de las cifras de PA y, además, este riesgo es directamente proporcional a la intensidad y duración en la elevación de cifras tensionales (*Lawes CMM et al., 2005*). Así, en un análisis cuantitativo de 61 estudios de cohortes, el Prospective Study Collaborator se demostró una fuerte relación lineal sin umbral entre la mortalidad por accidente cerebrovascular y la presión arterial (Figura 6), a partir de los niveles de 115 mm Hg sistólica y 75 mm Hg diastólica y coherente en todo el rango de edad (50 a 89 años). Entre 40 a 69 años, cada diferencia en la presión arterial sistólica de 20 mm Hg o diastólica de 10 mm Hg se asociada con una diferencia de 2 veces en la mortalidad por accidente cerebrovascular (*Lewington s et al., 2002*).

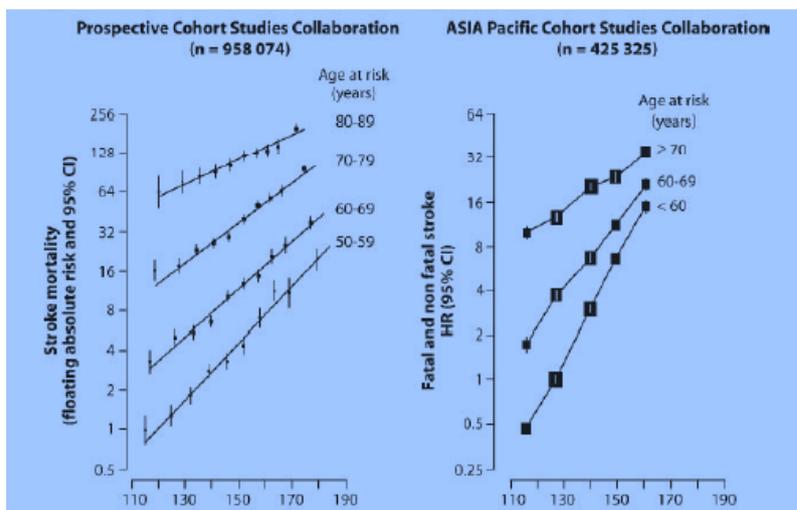
En otro estudio de cohorte prospectivo sobre 425.325 pacientes de Asia, Australia y Nueva Zelanda, el Asian Pacific Cohort Studies Collaboration, se obtuvieron resultados parecidos, y se vio que en ambos sexos la PAS

(Figura 7) tendían a ser más predictiva que la PAD en todas las edades con excepción de los hombres de 50 años (*Zhang H et al., 2006*).

El ictus es la complicación más frecuente e importante de la HTA, de manera que la HTA multiplica por seis el riesgo de padecer un ictus, y más de la tercera parte de los pacientes hipertensos fallece como consecuencia de complicaciones cerebrovasculares (*Kjeldsen SE et al., 2001*).

Por otra parte, hoy día existe más que suficiente evidencia de que el tratamiento farmacológico de la HTA previene el ictus, así como otras lesiones en órgano diana (LOD) y otros daños relacionadas con la PA, incluyendo la insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y enfermedad renal. En un meta-análisis de 23 ensayos aleatorios con resultados de enfermedad cerebrovascular, el tratamiento antihipertensivo redujo el riesgo de ictus en un 32% (IC del 95%, 24% a 39%; P 0,004) en comparación con placebo (*Law MR et al., 2009*). También se sabe que el control deficiente de las cifras de presión arterial y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva se asocian significativamente con una mayor mortalidad por ictus.

**Figura 7.** de edad Relación por grupos de la PA sistólica con mortalidad por ictus (*Zahg et al.Hypertension 2006*).



### 3.2.1. Principales ensayos clínicos en prevención primaria del ictus

Los primeros ensayos clínicos que demostraron la eficacia de los fármacos antihipertensivos en la prevención primaria ictus se hicieron con diuréticos. Así en el HDFP (Hypertension Detection Follow-up Program) en 7.825 pacientes con PAD entre 90 y 104 mmHg, el tratamiento escalonado con diurético ahorrador de potasio, seguido de un betabloqueante, hidralazina o guanetidina, disminuyó la incidencia de ictus un 35% (*HDFP group, 1977*).

El estudio HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), sobre 9297 pacientes mayores de 55 años de alto riesgo cardiovascular, puso de manifiesto que el beneficio que la disminución de la PA tenía sobre el riesgo de ictus no se limitaba a pacientes con HTA, sino que también se extendía a individuos con PA dentro del rango normotensivo, dado que el 52,4% de la población de estudio era normotensa. En este estudio se incluyó también a 1073 pacientes con ictus o AIT previos (15%) demostrando que ramipril redujo el riesgo de ictus en un 32% de forma significativa en pacientes de alto riesgo vascular. La reducción del riesgo de ictus se observó con independencia de la PA inicial, observándose ese beneficio en los distintos grupos de PAS y PAD (*HOPE, 2000*).

El estudio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction) fue pionero en la indicación de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en la prevención primaria del ictus. Tras 4 años de tratamiento el grupo de losartán demostró una reducción del riesgo de ictus de un 25% (*Dahlöf B et al., 1997*). Un subestudio posterior, que analizaba a pacientes con hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión sistólica aislada demostró una reducción del riesgo de ictus del 40% (*Dahlöf B et al., 1998*).

Finalmente, la publicación del estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) ha sido de gran importancia dado que es el primero que ha documentado claramente el beneficio del tratamiento de la PA en personas mayores hipertensas (> 80 años de edad), un grupo excluido de la mayoría de

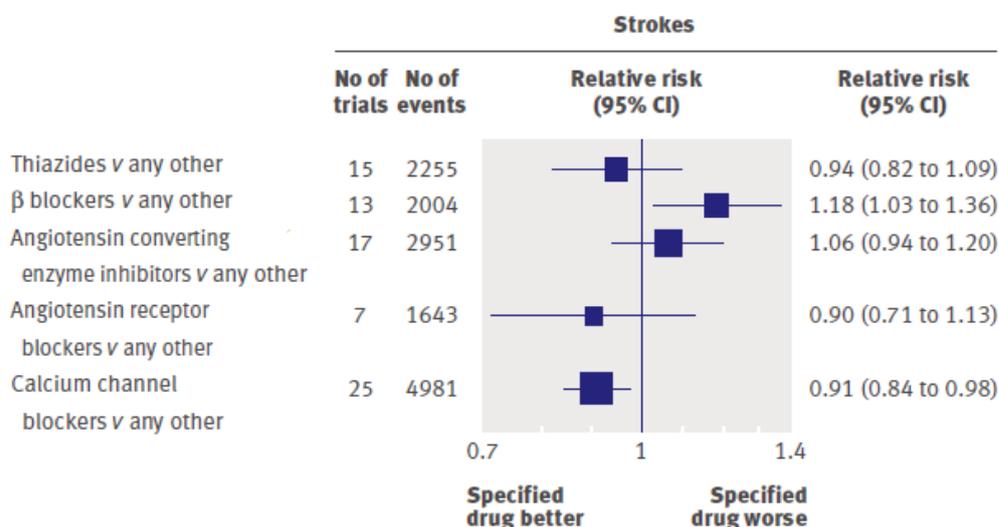
los otros ensayos de antihipertensivos. Se trató un grupo con indapamida 1.5 añadiendo, si era necesario, perindopril 2-4 mg para alcanzar una tensión por debajo de 150/80. El objetivo primario fue ictus fatal y no fatal demostrando una reducción de un 39% ( $p=0,05$ ) en la tasa de mortalidad por ictus, junto con otros beneficios como la reducción de un 21% ( $p=0,02$ ) en la tasa de mortalidad global y una reducción de un 64% ( $p<0,001$ ) de los casos de insuficiencia cardiaca (Beckett *NS et al.*, 2008).

### **3.2.2. Eficaz de los distintos antihipertensivos en la prevención primaria del ictus**

Existe controversia sobre si determinados fármacos antihipertensivos presentan efectos beneficiosos específicos en la prevención del ictus, más allá de los debidos al descenso de PA.

En el metaanálisis del Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration se señalaban algunas diferencias entre los diferentes antihipertensivos en relación a la aparición de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca. En base a diferentes ensayos se demostraba una ventaja pequeña posible del orden de 12.7% para los calcioantagonistas (CA) en la prevención del ictus y una desventaja clara y mucho mayor para los CA del orden del 20-30% para la prevención de insuficiencia cardiaca. También se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen beneficios independientes de la PA para la prevención de la enfermedad coronaria, una propiedad no compartida por los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARAII) u otras clases de drogas (Law *et al.*, 2009) (Figura 8).

**Figura 8.** Estimaciones del riesgo relativo de ictus en ensayos clínicos según la clase de fármaco antihipertensivo (*Law et al BMJ 2009*)



Otro metaanálisis encontró que tratamiento con diuréticos era superior a los IECA en la prevención del ictus.

En relación a estudios comparativos, el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) sugiere que los diuréticos son superiores a los IECA en la prevención del accidente cerebrovascular (*Davis BR et al., 1996*). En los estudios ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes) y ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), resultó beneficiosa la asociación IECA y AC frente a diuréticos- betabloqueantes e IECA-diuréticos respectivamente, pero esto, por lo menos en parte, es atribuible a una mayor reducción de la PAS (*Weber MA et al., 2007*).

Recientemente han aparecido dos ensayos más sobre el papel de los ARA II. El estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint) comparando ramipril frente a telmisartán y la comparación de la combinación de ambos frente a ramipril en pacientes

hipertensos de alto riesgo, demostró que existe muy poca diferencia, aunque se sugiere una ligera ventaja de los IECA para la prevención del infarto de miocardio y el ARAll para la prevención del ictus. El estudio TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) que comparaba telmisartán frente a placebo en pacientes hipertensos que eran intolerantes a los IECA, no pudo demostrar un claro beneficio de telmisartán para el objetivo compuesto principal (prevención de eventos cardiovasculares, incluido el ictus) (*Teo K et al., 2004*).

Como conclusión, podemos decir que, aunque los beneficios de la reducción de la PA como un medio para prevenir el accidente cerebrovascular son indiscutibles, no hay evidencia definitiva de que alguna clase de agente antihipertensivo ofrezca una protección especial contra el ictus.

### **3.2.3. Presión arterial objetivo en la prevención primaria del ictus**

Al contrario de lo que ocurre en la elección del fármaco, sí existe evidencia de que un tratamiento más intensivo con un determinado agente produce una mayor reducción del riesgo relativo (RRR) de ictus (20%) que un tratamiento menos intensivo.

De forma global, los ensayos demuestran una relación de respuesta de dosis entre la magnitud de la reducción de la PA y la reducción del riesgo de ictus (RR = 0,80; IC del 95%, 0,65-0,98 por una reducción extra de 3 mmHg de PAS y 3 mmHg de PAD en el grupo de tratamiento más intensivo) (*Goldstein LB et al. 2012*).

En relación a las cifras tensionales objetivo, las guías actuales recomiendan un objetivo en PA de <140/90 mmHg en la población general y de 130/80 en los diabéticos. No obstante, el beneficio de disminuir la PA a valores inferiores está actualmente en revisión.

Como se ha comentado, aunque se ha visto que una reducción más intensiva de la PA disminuye más el riesgo de ictus, no obstante, en la mayoría de los

ensayos clínicos no se ha estudiado como objetivo primario valores de PA < 140/90 con terapia más intensiva, y no se ha encontrado diferencias en la incidencia de ictus entre los hipertensos que han alcanzado PAD de 85,2 mm Hg, 8,2 mm Hg, o 81,1 mm Hg en los principales ensayos clínicos.

En relación a la población anciana, las cifras objetivos son aún más inciertas. Aunque el tratamiento antihipertensivo ha demostrado reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, no está claro hasta cuanto debemos bajar la PA, en especial aquellos de edad superior a 75 años. Estos pacientes son más susceptibles de presentar mayores efectos secundarios cardiovasculares y farmacológicos de los fármacos antihipertensivos.

En los primeros estudios en ancianos con hipertensión sistólica aislada se demostró que una reducción de la PAS a < 160 mmHg era efectiva. Posteriormente, en el estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) se planteó por primera vez reducir la TAS a menos de 150 mmHg en pacientes ancianos, obteniendo un beneficio adicional del 39% en la tasa de mortalidad por ictus como ya se ha comentado (*Beckett NS et al., 2008*).

Recientemente, dos nuevos estudios plantearon la posibilidad de objetivos más estrictos en los ancianos. Estos son los estudio JATOS (*Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients*) con efodipino, un CA de larga duración y a dosis entre 20 a 60 mg día, sobre 4418 hipertensos de edades comprendidas entre 65 y 85 años, y VALISH (*Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension*) con valsartán en 3260 hipertensos de edades entre 70–84 años. Ambos compararon 2 objetivos en TA en sujetos ancianos: un control estricto con objetivo de TAS < 140 mm Hg, y otro con un objetivo más moderado, TAS < 140–159 mm Hg (*Ogihara T et al., 2010*). En ambos, los resultados fueron similares, tanto la terapia intensiva como la menos agresiva consiguieron el mismo número de eventos cardiovasculares e incidencia de efectos adversos.

En la actualidad, ningún ensayo clínico ha confirmado los beneficios de la reducción de la PAS por debajo de 140 mmHg en los ancianos en contraste con las poblaciones más jóvenes. Esto podría explicarse por la falta de poder estadístico para detectar pequeñas diferencias entre los grupos en los ensayos

mencionados. Por otra parte, la PAS <140 mm Hg no se asoció con el aumento de eventos adversos en JATOS y VALISH. En conjunto, el estricto control de la PAS <140 mm Hg pueden ser de poca importancia clínica para la prevención de eventos cardiovasculares y renales en los ancianos. Esto puede no ser aplicable a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o de las poblaciones no asiáticas.

Por tanto, en espera de futuros ensayos para poder determinar el nivel óptimo de PAS en los pacientes ancianos, debemos atenernos a las recomendaciones actuales para el manejo de la PA en los ancianos de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) cuya actualización ha sido publicada en 2013, en ella se recomienda el tratamiento antihipertensivo si la TAS es mayor o igual a 160mmHg (recomendación 1 A) y también puede ser considerado en menores de 80 años con una TAS entre 140-159mmHg y se tolera bien la medicación (recomendación 2b C) (Mancia G et al. , 2013).

En la tabla 12 se recogen las recomendaciones sobre el manejo de la HTA en la prevención primaria del ictus según la AHA/ASA.

**Tabla12.** Recomendaciones de la AHA/ASA sobre HTA en prevención primaria del ictus (Golstein *LB, et al.* 2011)

1. De acuerdo con el informe JNC 7, se recomienda la detección periódica de la presión arterial y el tratamiento adecuado, incluyendo modificación del estilo de vida y la terapia farmacológica	(Clase I, nivel de evidencia A).
2. La presión arterial sistólica debe ser tratada con una meta de <140 mm Hg y la diastólica a <90 mm Hg debido a que estos niveles se asocian con un menor riesgo de eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares	(Clase I, nivel de Evidencia A)
3. En pacientes con hipertensión con diabetes o enfermedad renal, el objetivo de presión arterial es <130 / 80 mm Hg	(Clase I; Nivel de evidencia A).

### 3.3. Prevención secundaria e ictus

Tanto la hipertensión sistólica aislada como la diastólica son importantes predictores ictus y su recurrencia, de igual forma el descenso de la PA puede reducir el riesgo de ictus como ya hemos comentado.

Mientras que la prevención primaria del ictus a través del tratamiento de la hipertensión está bien establecida, la cuestión de la reducción de la PA después de un evento cerebrovascular ha sido incierta, sobre todo porque se plantea que podría empeorar la perfusión cerebral si tras un ictus la autorregulación cerebral se mantiene dañada o si existe estenosis severa de la arteria carótida (*Castilla-Guerra L et al., 2009*).

Por otra parte, aunque hay suficiente evidencia para apoyar el uso de fármacos antihipertensivos en la prevención de un primer ictus, pocos estudios se han centrado en el tratamiento antihipertensivo para la prevención del accidente cerebrovascular recurrente.

No fue hasta el año 2001, con la aparición de los resultados de PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), que fue el primer estudio prospectivo a gran escala publicado sobre el tratamiento de la HTA en la prevención secundaria del ictus, donde se demostró que el tratamiento antihipertensivo, con IECA, reducía la tasa de recurrencia de ictus en un 28% en comparación con el placebo (*PROGRESS Group, 2001*).

En una revisión sistemática de siete ensayos clínicos aleatorizados y 15.527 pacientes con antecedentes de ictus (isquémico, ataque isquémico transitorio, AIT-o hemorrágico), con y sin hipertensión, se demostró que el tratamiento antihipertensivo redujo el riesgo de recurrencia de ictus en un 24% (OR: 0.76, IC 95%: 0,63 a 0,92), infarto de miocardio en un 21% (OR: 0,79, IC del 95%, 0,63 a 0,98) y de eventos vasculares en un 21% (OR: 0,79, IC 95%: 0,66 a

0,95) aunque no redujo de forma significativa la mortalidad global o la mortalidad por ictus (*Rashid P et al.,2003*).

### **3.3.1. Principales ensayos clínicos en prevención secundaria del ictus**

Hasta la fecha, sólo unos pocos estudios se han llevado a cabo en la prevención secundaria del ictus.

El estudio PATS (Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de determinar si el tratamiento antihipertensivo podía reducir el riesgo de incidencia de ictus fatales y no fatales en pacientes con antecedentes de ictus o AIT. En 5665 pacientes se comparó la monoterapia con indapamida (a dosis de 2,5 mg / día) frente a placebo. Los resultados indicaron que en los pacientes con antecedentes de ictus o AIT, la reducción de la PA de 5/2 mmHg con indapamida reducía la incidencia de accidente cerebrovascular fatal y no fatal en un 29%, con un beneficio absoluto en tres años de 29 eventos por cada 1.000 sujetos tratados (*PATS Group, 1995*).

En el estudio PROGRESS, 6.105 pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o AIT con y sin hipertensión, fueron divididos en tres grupos que recibieron perindopril (4 mg / d) sólo, en combinación con indapamida (2,5 mg / día) o placebo. Tras un seguimiento medio de 3,9 años, en el grupo de tratamiento activo en su conjunto hubieron muchos menos ictus y eventos vasculares mayores. El tratamiento redujo la PA un promedio de 9 mmHg la PAS y 4 mmHg la PAD, y redujo el riesgo relativo de ictus un 28% (IC del 95%, 17-38) frente a placebo. Sin embargo, un análisis de subgrupos predefinidos mostró que mientras que los participantes tratados con la combinación de perindopril más indapamida redujo un promedio de 12 mm Hg en la PAS y 5 mmHg en la PAD y tenían un riesgo significativamente menor de accidente cerebrovascular que los pacientes que recibieron placebo (43% de reducción de riesgos; 95% intervalo de confianza del 30% a 45%), los tratados con perindopril sólo redujeron la presión arterial en 5/3 mmHg y el riesgo de accidente cerebrovascular no era perceptiblemente diferente del placebo (5%

de reducción del riesgo, 19% a 23%).

El estudio MOSES (Morbidity and Mortality after Stroke-Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention) fue el primero en comparar el beneficio relativo de diferentes fármacos antihipertensivos en la prevención secundaria del ictus. Se comparó la eficacia del tratamiento con eprosartán (un bloqueador de los receptores de la angiotensina tipo II -ARAII-, 600 mg / d) y nitrendipino (un bloqueador del canal de calcio-BCC-) en 1.045 pacientes hipertensos que tuvieron un evento cerebral en los 24 meses anteriores. La reducción de la PA fue similar con los dos agentes. El tratamiento con eprosartán consiguió una reducción del riesgo de ictus de un 25% en comparación con un nitrendipino (236 eventos; densidad de incidencia ratio [IDR] 0,75, IC 95%: 0,58 a 0,97) y también hubo una reducción en el riesgo de los principales eventos compuestos (muerte, evento cardiovascular o accidente cerebrovascular; IDR 0.79, IC 95%: 0,66 a 0,96). La reducción en la aparición de AIT representó la mayor parte del beneficio en los episodios cerebrovasculares, con una diferencia significativa en los accidentes cerebrovasculares isquémicos. El análisis de tiempo al evento cerebrovascular primero no mostró un beneficio de eprosartán. Sin embargo, el estudio tuvo un diseño abierto, entre otras limitaciones metodológicas (*Schrader J et al., 2005*). En el estudio PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes), 20.332 pacientes con ictus isquémico reciente (dentro de los 90 días del evento) fueron aleatorizados para recibir 80 mg/día de telmisartán (n = 10.146) o placebo (n = 10.186) sobre un fondo de tratamiento antihipertensivo habitual, como parte de un estudio de diseño factorial 2x2, que también incluyó aspirina más dipiridamol de liberación prolongada, en comparación con clopidogrel. El uso de Telmisartán no se asoció con una reducción en el accidente cerebrovascular recurrente (hazard ratio [HR] 0,95; 95% CI, 0,86 a 1,04), durante una media de 2,5 años de seguimiento ni de eventos cardiovasculares mayores (95% CI, 0,87 a 1,01 HR, 0,94). La falta de adherencia a telmisartán y un tratamiento más agresivo con otros medicamentos antihipertensivos en el grupo placebo redujo la diferencia en la PA entre los grupos de tratamiento (PAS difieren en 5,4 mm Hg en un mes y 4,0 mm Hg en un año) y puede haber reducido el impacto de tratamiento sobre la recurrencia de accidentes cerebrovasculares (*Diener HC et al., 2007*).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio SP3S (Stroke Prevention in Small Subcortical Strokes). En este estudio se incluyeron 3.020 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente de acuerdo con un diseño multifactorial de dos en dos, a un objetivo de PAS de 130 a 149 mm Hg o inferior a 130 mmHg. El criterio de valoración principal fue la reducción de todos los accidentes cerebrovasculares (incluyendo los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorragias intracraneales). El análisis se realizó por intención de tratar. Se realizó un seguimiento durante una media de 3,7 (DE 2,0) años. La edad media fue de 63 (SD 11) años. Después de 1 año, la media de la PAS fue de 138 mm Hg (IC del 95%: 137 a 139) en el grupo de PAS mayor y Hg 127 mm (IC del 95%: 126-128) en el grupo de objetivo menor. Se observó una reducción no significativa de la tasa para todos los accidentes cerebrovasculares (HR 0,81, IC del 95%: 0,64 -1,03 ,  $p = 0,08$  ) , accidente cerebrovascular incapacitante o fatal (HR 0,81, IC 95%: 0,15-0,95,  $p = 0,03$ ). Estos resultados siguen sin aclarar a que niveles de PA debemos tender en la prevención secundaria del ictus (SPS3 Study Group, 2013).

### ***3.3.2. Eficaz de los distintos antihipertensivos en la prevención secundaria del ictus***

En los últimos años, la evidencia de estudios experimentales y clínicos han apoyado la hipótesis de que la angiotensina II (Ang II) podría tener efectos perjudiciales más allá de los daños mecánicos de PA elevada y actuaría como un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico independiente de su efecto sobre la PA. Así, los diferentes estudios sugieren que los IECA y los ARA II pueden tener efectos protectores para el accidente cerebrovascular que son independientes de la reducción de la PA. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) juega un papel importante tanto en la fisiopatología de la hipertensión como de la enfermedad vascular aterosclerótica. Así, los ARAII atenúan la activación del SRA sistema competitivo inhibiendo la unión de Ang II de los receptores AT1 permitiendo al mismo tiempo la estimulación, sin oposición de los receptores AT2.

El bloqueo AT1 interrumpe un ciclo de retroalimentación negativa que lleva a un incremento de 3 a 5 veces mayor en los niveles de Ang II desde el inicio con hiperestimulación de los receptores AT2. Se cree que la activación de los receptores AT2 protege contra el ictus mediante el reclutamiento de los vasos cerebrales y la mejora de la resistencia neuronal a la anoxia por disminución de la protrombosis, la inflamación y la disfunción endotelial que intervienen en la aterosclerosis (*Strauss MH et al., 2009*).

Sin embargo, en vista de los últimos estudios publicados, los datos sobre los beneficios particulares de estos agentes antihipertensivos específicos para la prevención secundaria del ictus no están muy claros. En primer lugar, el ensayo PROGRESS no aportó pruebas de la eficacia del perindopril solo en la prevención de accidente cerebrovascular recurrente. De hecho, sólo el subgrupo que recibió perindopril asociado a indapamida redujo la recurrencia de accidentes cerebrovasculares. Además, no hay evidencia, hasta la fecha, de que el uso de perindopril en combinación con indapamida sea más beneficiosa que el uso de indapamida sola. Así, la reducción de la PA con indapamida en el estudio PATS de sólo 2.5 mm Hg, similar a la disminución observada con perindopril, sí se asoció significativamente con la reducción de accidentes cerebrovasculares.

Los resultados del PRoFESS no pudieron demostrar una reducción significativa en el riesgo de ictus recurrente o del resultado compuesto de los principales eventos cardiovasculares con el uso de telmisartán. Ya hemos señalado anteriormente algunas limitaciones de este estudio como la baja adherencia, corta duración o uso concomitante de otros antihipertensivos entre otros. Sin embargo, los autores también han sugerido un efecto dependiente del tiempo de telmisartán. Así, en un análisis post-hoc, de 6 meses, el telmisartán redujo significativamente el número de ictus en comparación con placebo (533 contra 608 y cociente de riesgo 0,88, IC 95% 0.78-0.99,  $p = 0,042$ ) (*Diener HC et al. 2009*).

Recientemente, en los resultados de un meta-análisis de 20 ensayos clínicos aleatorizados con 108.286 pacientes con ictus reveló que los ARA II proporcionan un beneficio en la prevención de ictus en comparación con placebo (OR de 0,91; 0,84 a 0,98). No obstante, no hubo evidencia de los

beneficios cuando los ARA II eran comparados con los IECA (OR, 0,93; 0,84 a 1,03) o con los antagonistas del calcio (OR, 1,16; 0,91 a 1,48) (Lu GC *et al.*, 2009).

Por lo tanto, en general, todas las clases principales de fármacos antihipertensivos pueden disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y el grado de reducción de la PA puede ser más importante que la clase del agente utilizado.

### **3.3.3. Presión arterial objetivo en la prevención secundaria del ictus.**

Otra cuestión importante es el objetivo de presión arterial en estos pacientes. En la práctica clínica diaria en la prevención secundaria del ictus, se recomienda mantener la PA por debajo de 130 mmHg de PAS y PAD de 80 mm Hg, de preferencia con un IECA y/o diuréticos (evidencia de nivel I, grado de recomendación A) (Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 2006). Sin embargo, estas cifras de PA pueden ser demasiado estrictas para los sujetos con ictus reciente y, posiblemente, con demasiada frecuencia pueda causar episodios de hipotensión con el consiguiente riesgo adicional para estos pacientes. De hecho, recientemente se ha vuelto al debate clásico sobre la "J" de la curva de PA.

De acuerdo con lo que algunos autores han argumentado desde hace décadas y en base a los resultados de varios estudios, tales como INVEST (International Verapamil Trandolapril Study) y ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), el concepto de «lo menor es lo mejor» se encuentra en revisión y, probablemente, deba ser abandonado. De hecho, a pesar de que las directrices nacionales e internacionales recomiendan un control agresivo de la PA a <140/90 mm Hg para la hipertensión no complicada o <130/80 mm Hg para la hipertensión asociada a la enfermedad coronaria, diabetes o enfermedad renal crónica, los últimos resultados de diferentes ensayos clínicos han observado un efecto de curva J entre la PAD <80 mm Hg y la PAS <130 mm Hg y han arrojado algunas dudas

sobre el tratamiento agresivo de la PA. Estas recomendaciones estaban basadas más en consenso que en evidencias, ya que en la mayoría de los ensayos clínicos que han producido beneficios del tratamiento de la hipertensión, la PA casi nunca se redujo a  $<$  de 140/90 mm Hg (*Zanchetti A et al., 2009*).

Esto es, una vez más, especialmente importante en los ancianos. En un metaanálisis reciente sobre el tratamiento de la PA en sujetos mayores de 80 años o más, la mayor reducción de la mortalidad se produjo en los sujetos con terapia menos intensiva (*Bejan-Angoulvant Th et al., 2010*).

Otro punto de interés es que la mayoría de los ensayos clínicos que demuestran un efecto definido de la curva J entre el descenso de la PAD y las complicaciones cardiovasculares, no evidencian este efecto para el accidente cerebrovascular (*Chrysant SG, 2010*). La explicación más factible es que, a diferencia de la circulación coronaria, que depende de la PAD, la circulación cerebral depende sobre todo de la PAS. Por lo tanto, estos estudios muestran que el flujo sanguíneo cerebral no se ve gravemente afectado, incluso con PAD muy baja.

Por otra parte, la recomendación de las principales directrices para bajar la presión arterial en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, incluso cuando sus valores están en el rango normal-alta o normal se basa en una interpretación no del todo adecuada de los resultados del ensayo PROGRESS. El estudio mostró de forma inequívoca los beneficios de la reducción de la PA en pacientes con un ictus previo. La publicación original demostró reducciones significativas en eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares tanto en pacientes hipertensos como no hipertensos, pero la hipertensión se definió por una PAS  $<$  160 mmHg o PAD  $<$  90 mmHg, independientemente del tratamiento (50% de los pacientes estaban con tratamiento antihipertensivo). De hecho, en una publicación posterior en el que los valores de referencia PAS fueron estratificados en mayor detalle los beneficios significativos parecían ocurrir en pacientes con PAS basal  $<$  160 mmHg, o entre 140 y 159mmHg, pero no en aquellos con menores valores basales de PAS, en los que la diferencia significativa con el grupo de placebo se perdió (*Arima H et al., 2006*).

Además, en una revisión reciente sobre los objetivos de la terapia antihipertensiva en pacientes con ictus previo, el objetivo de PAS <130 no fue obtenido en ninguno de los ensayos: 143 mm Hg en el PATS, 141 mm Hg en el PROGRESS, 150 mmHg en el ACCESS (*Schrader J et al., 2003*), y 136 mmHg en el PROFESS (*Zanchetti A et al., 2009*).

Como se ha comentado, los autores del estudio SP3S, que compara por primera vez dos objetivos de PA en pacientes con ictus establecido, sugieren que en pacientes con infarto lacunar reciente es probable que sea beneficioso el uso de un objetivo de PAS de menos de 130 mm de Hg aunque no lo hayan podido demostrar (SPS3 Study Group, 2013).

Así pues, aún son numerosas las cuestiones en relación al manejo de la PA pendientes de respuesta en pacientes con enfermedad cerebrovascular establecida.

En la Tabla 13 se recogen las recomendaciones de la última revisión de la AHA/ASA sobre el manejo de la HTA sobre la prevención del accidente cerebrovascular isquémico entre los supervivientes de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.

**Tabla 13.** Recomendaciones de la AHA/ASA sobre la HTA en la prevención secundaria del ictus (*Furie KL et al., 2011*)

Se recomienda la reducción de la PA para la prevención del accidente cerebrovascular recurrente y la prevención de otros eventos vasculares en personas que han sufrido un ictus isquémico o AIT y están más allá de las primeras 24 horas	Clase I, nivel de evidencia A
Debido a que este beneficio se extiende a las personas con y sin una historia documentada de la hipertensión, esta recomendación es razonable para todos los pacientes con ictus isquémico o AIT que se consideren candidatos a reducción de la PA	Clase IIa, nivel de evidencia B
Un objetivo absoluto de la PA y el nivel de reducción de PA son inciertos y debe ser individualizado, pero el beneficio se ha asociado con una reducción media de aproximadamente 5-10 mm Hg, y los niveles normales de presión arterial se han definido como <120/80 mm Hg por el JNC 7	Clase IIa, nivel de evidencia B

<p>Varias modificaciones de estilo de vida se han asociado con la reducción de la PA y son una parte razonable de una terapia integral antihipertensiva. Estas modificaciones incluyen la restricción de sal, pérdida de peso, el consumo de una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, regular la actividad física aeróbica, y el consumo limitado de alcohol.</p>	<p>Clase IIa, nivel de evidencia C</p>
<p>El régimen farmacológico óptimo para alcanzar el nivel recomendado en la reducción de PA es incierto ya que las comparaciones directas entre los regímenes son limitadas. Los datos disponibles indican que los diuréticos o la combinación de diuréticos e IECA son una combinación útil.</p>	<p>Clase I, nivel de evidencia A</p>
<p>La elección de fármacos y metas específicas debe ser individualizada sobre la base de las propiedades farmacológicas, mecanismo de acción, y la consideración de determinadas características de los pacientes para que los agentes específicos sean probablemente indicados (por ejemplo, enfermedad cerebrovascular extracraneal oclusiva, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca y diabetes )</p>	<p>Clase IIa, nivel de evidencia B. Nueva recomendación</p>

# **FUNDAMENTO Y OBJETIVOS**

## 1. Fundamento

Hasta ahora hemos comentado la importancia que la HTA tiene en relación al ictus isquémico, tanto en la fase aguda como en la prevención primaria y secundaria. Centrándonos en ésta última, existen estudios que avalan que una reducción de la PA disminuye el riesgo de recurrencias, y la tendencia actual es, basándonos en las recomendaciones de las guías clínicas, de tratar a todos los individuos, sean hipertensos o no con fármacos antihipertensivos tras un ictus. Además, aunque los objetivos de PA tras la fase aguda del ictus no están claramente definidos, se recomienda que los valores de PA se aproximen a los considerados como óptimos ( $PA < 120/80$ ) (Jauch EC et al., 2013).

Sin embargo, como hemos comentado en la introducción, tanto la HTA crónica como el ictus alteran los mecanismos de autorregulación aumentando la vulnerabilidad de la circulación cerebral ante los cambios de PA, sobre todo, en situaciones de hipotensión arterial ( $PAM < 70\text{mmHg}$  en el caso de los individuos hipertensos) con el riesgo de nuevos episodios de isquemia.

Por todo ello, consideramos de interés conocer cuál es el comportamiento real de la PA en estos individuos una vez superada la fase aguda del ictus, dado que, al aplicar en ellos las recomendaciones actuales de tratamiento, es probable que los estemos sometiendo a episodios inadvertidos de hipotensión, sobre todo, aquellos que puedan pasar desapercibidos en las horas de descanso nocturno (HTN) con el consiguiente riesgo de aparición de fenómenos de hipoperfusión cerebral e ictus.

En definitiva, pretendemos cuestionar las recomendaciones actuales nacionales e internacionales sobre el manejo de la PA tras la fase aguda del ictus. En base a ello, a continuación planteamos los siguientes objetivos:

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo principal:**

- Evaluar la frecuencia de episodios de hipotensión nocturna (HTN) mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) en pacientes que han sufrido un ictus en los 6 meses previos.

### **2.2. Objetivos secundarios:**

- Correlacionar la aparición de HTN con factores demográficos, factores de riesgo vascular previos y medicación antihipertensiva.
- Correlacionar la aparición de HTN con las cifras de PA medida en consulta y en la MAPA así como su relación con el ritmo el ritmo circadiano.
- En base a lo anterior, identificar predictores de HTN.
- Establecer una correlación pronóstica entre la presencia de episodios de HPN a los 6 meses del ictus y la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (IAM, ángor, ictus, AIT), muerte por cualquier causa y situación funcional (Rankin modificada) al año del ictus.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se trata de un estudio analítico observacional, prospectivo, abierto, en condiciones de práctica clínica habitual.

Se incluyeron a cien pacientes que previamente habían ingresado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla, España) durante los años 2010 y 2011 por presentar un ictus isquémico agudo y que posteriormente fueron revisados de forma consecutiva en consulta a los 6 meses del mismo. La definición de ictus se hizo en base a los criterios de la Organización Mundial de la Salud ( *Aho K et al., 1980*). La participación en el estudio fue voluntaria. Para ello se solicitó al paciente o familiares el consentimiento informado por escrito para participar en el mismo.

***Criterios de inclusión:***

- Pacientes con diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo (<24 h de evolución al ingreso hospitalario)
- Mayores de 18 años
- Ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced Osuna y que fueron revisados a los 6 meses en consulta

***Criterios de exclusión:***

- Diagnóstico clínico de ictus dudoso
- Hemorragia u otra causa del déficit neurológico no isquémica en neuroimagen
- Ictus de más de 24 h de evolución al ingreso
- Rechazo a firmar el consentimiento informado
- Abandono del seguimiento en algún momento del estudio

## ***Metodología***

### **Visita basal (a los 6 meses del ictus)**

Durante la visita basal, llevada a cabo de forma ambulatoria, se realizó una historia clínica detallada, recogiendo datos demográficos, antecedentes personales, haciendo hincapié sobre los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, cardiopatía isquémica, ictus previos o arteriopatía periférica), tipo de ictus y hallazgos obtenidos en las pruebas de neuroimagen, doppler y ecocardiografía realizados durante el ingreso hospitalario.

En base a la clínica, exploración física y hallazgos en TC se clasificaron a los pacientes en ictus isquémicos lacunares y territoriales.

Mediante el estudio doppler carotídeo con un equipo de ultrasonidos Aplio XG (Toshiba Medical Systems) se determinaron los siguientes grupos: normal, ateromatosis carotídea sin estenosis, estenosis leve (<50%), moderada (50-70%) y grave (>70%).

Se realizó ecocardiografía a parte de la muestra a través de un equipo de ultrasonidos Hewlett-Packard Sonos 1000 and 2500 (Hewlett-Packard Imaging Systems Division) según la guía de la Sociedad Española de Cardiología (Evangelista A 2000), valorando la existencia hipertrofia ventricular izquierda según la fórmula de Deveraux (*Deveraux RB, 1987*).

En todos los casos se realizó una medición de la PA clínica y una MAPA de 24h. La valoración de la PA se realizó en base a las recomendaciones del Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (*Mancia et al., 2007 y 2013*). Cada valor anotado de la tensión clínica fue la media de 3 lecturas separadas como mínimo un minuto.

Para la realización de la MAPA de 24 h se utilizaron monitores Spacelab 90217 (Spacelab medical Inc. WA. EEUU). El dispositivo MAPA se colocó en el

miembro no afecto. Las PAs se registraron automáticamente durante 24 h después de la aplicación del monitor cada 15 minutos durante el día (07:00-23:00 horas) y con un intervalo de 30 minutos durante la noche (23:00 - 07:00 horas). Se calcularon la media diurna y nocturna de PA y los valores fueron analizados para determinar variación diurna y cualquier evidencia de un descenso nocturno de la PA. Se consideró HTA en la MAPA cuando el valor de PAM en 24 horas fue  $\geq 130/80$  mmHg.

Asimismo se evaluó la carga de PA considerando alta carga cuando los valores de TA se encontraban por encima de los niveles considerados normales más del 30% del tiempo de monitorización, bien durante las 24 horas, el periodo de actividad o descanso.

Los pacientes fueron clasificados según el porcentaje de disminución en la PAS y diastólica PAD en la noche en comparación con el día como: dippers (caída del 10-20%); dippers extremos ( $>20\%$ ); nondipper ( $<10\%$ ), y riser ( $<0\%$ , es decir, un aumento de la media de la PA nocturna en comparación con la media de PA durante el día).

A su vez se registró el tratamiento antihipertensivo prescrito y un pequeño informe de las actividades del día.

La variable principal fue la aparición de eventos de HTN a los 6 meses del ictus considerándose como tal aquellos valores en los que la PAM fue menor de 70 mm de Hg, que corresponde al límite inferior de la autorregulación cerebral en pacientes hipertensos (*Strandgaard S, 1976*).

Las variables secundarias que se recogieron se detallan en la tabla 14

**Tabla 14.** Variables de la visita basal

Visita basal
<b>Edad</b>
<b>Sexo</b>
<b>Tipo de ictus:</b> lacunar/territorial
<b>Antecedentes personales:</b> HTA, Dislipemia, Diabetes Mellitus, cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica, tabaquismo, obesidad*
<b>Arteriopatía carotídea:</b> normal, ateromatosis sin estenosis, estenosis leve (<50%), moderada (50-70%) o grave (>70%).
<b>Afectación cardíaca por HTA:</b> Hipertrofia ventricular izquierda
<b>Fármacos antihipertensivos:</b> <i>. Tipos de fármacos antihipertensivos:</i> IECA, antagonistas del calcio, diuréticos, ARA II, betabloqueantes, IEC-diuréticos, ARA II-diuréticos, otros. <i>. Nº de fármacos</i> <i>. Cronoterapia:</i> día/noche
<b>TA clínica</b>  TAS CLINICA:  TAD CLINICA:  HTA CLINICA: TAS $\geq$ 140mmHg y/o TAD $\geq$ 90mmHg
<b>Variables MAPA:</b>  HTN (hipotensión nocturna): TAM < 70mmHg durante el registro nocturno  HTD(Hipotensión diurna): TAM <70mmHg durante el registro diurno  HTA.MAPA: TA en 24h $\geq$ 130/80mmHg  TAS MEDIA 24H: Tensión arterial sistólica media en 24h  TAD MEDIA 24H: Tensión arterial diastólica media en 24h  TAS media actividad: Tensión arterial sistólica media en actividad  TAD media actividad: Tensión arterial diastólica media en actividad  TAS media descanso: Tensión arterial sistólica media en descanso  TAD media descanso: Tensión arterial diastólica media en descanso  Carga a las 24h: % de tiempo con valores $\geq$ 130/80mmHg  Carga en actividad: % de tiempo con valores $\geq$ 135/85mmHg  Carga en descanso: % de tiempo con valores $\geq$ 120/70mmHg  Patrón circadiano: Raiser, non-dipper, dipper, dipper extremo

\*Índice de masa corporal &gt;30; TSA: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

### Visita los 6 meses (al año del ictus)

Se realizó mediante contacto telefónico recogiendo las siguientes variables pronósticas: Éxito por cualquier causa, eventos vasculares nuevos y valoración funcional mediante la escala Rankin modificada (anexo...), considerando un mal pronóstico valores de 3 o mayores.

**Tabla 15.** Variables pronósticas

<b>Visita a los 6 meses</b>
<b>Nuevos eventos vasculares:</b> ictus, c. isquémica, arteriopatía periférica
<b>Éxito</b>
<b>Valoración funcional</b> (mRankin)

### **Metodología estadística**

En primer lugar se realizó una depuración de los datos para identificar errores y caracterizar diferencias, procediéndose después a la descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas, o bien con medianas y percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$  en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Este resumen se realizó sobre la muestra global y según subgrupos de pacientes con episodios HPN (sí/no).

A continuación se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con HTN frente a aquellos que no lo presentaban. Las variables dicotómicas o categóricas fueron comparadas con la prueba de Chi-cuadrado y las variables continuas fueron comparadas con el t-test y el análisis de la varianza (ANOVA) cuando fue necesario.

Con el fin de encontrar factores predictores independientes de episodios HPN se realizaron regresiones logísticas univariantes, las cuáles identificaron el conjunto de variables relacionadas con episodios HPN al 5%. Posteriormente, aquellas variables con significación  $< 20\%$  fueron introducidas en el modelo multivariante para la selección final.

Además se realizó un segundo estudio estadístico para determinar si la HTN constituía o no una variable pronóstica en estos pacientes. Para ello también se llevó a cabo un análisis univariante y posteriormente un análisis multivariante con las variables más significativas.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 19.0 para Windows. Un valor de  $\leq p 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

# **RESULTADOS**

## 1. Análisis descriptivo

### 1.1 Análisis descriptivo de la muestra

#### 1.1.1 Variables clínicas

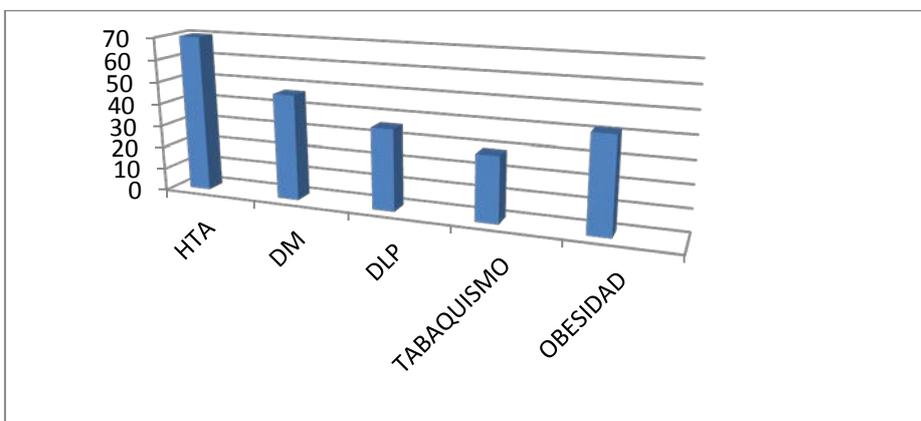
Se estudiaron 100 pacientes, 63 varones y 37 mujeres, la mediana de la edad fue de 72 años ( $P_{25-75}$  63-77). En 59 pacientes (59%), se evidenciaron episodios de HPN. Las características basales de la población se detallan en la Tabla 16.

**Tabla 16. Características generales de la muestra**

<b>GENERO V:M</b>	<b>63/37</b>
<b>EDAD ( MEDIANA)</b>	<b>72(63-77)</b>
<b>ICTUS LACUNARES</b>	<b>68 %</b>
<b>HTA</b>	<b>70%</b>
<b>DISLIPEMIA</b>	<b>47%</b>
<b>DM</b>	<b>36%</b>
<b>OBESO</b>	<b>42%</b>
<b>TABAQUISMO</b>	<b>29%</b>
<b>ICTUS PREVIO</b>	<b>20%</b>
<b>ESTENOSIS &gt;70%</b>	<b>9%</b>
<b>CARDIOPATIA HTA</b>	<b>40%</b>
<b>mRS (0-5)</b>	<b>21/44/9/14/11/1</b>
<b>FÁRMACOS ANTIHTA</b>	<b>79%</b>
<b>Nº DE FÁRMACOS</b>	<b>1.9 (1.5)</b>
<b>FÁRMACOS NOCHE</b>	<b>42%</b>

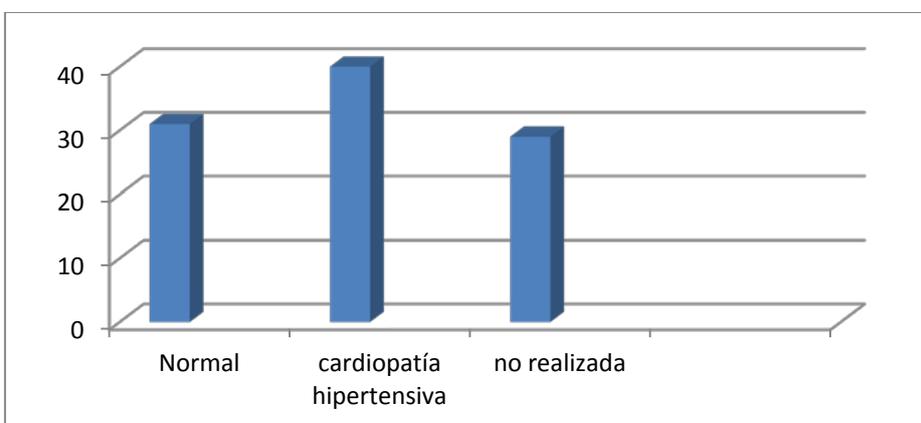
Es de destacar que la mayoría de los ictus correspondieron a infartos lacunares (68%). En cuanto a los factores de riesgo vascular (FRV), como era de esperar en este tipo de pacientes, la HTA fue el FRV más frecuente (70%), seguida de diabetes y dislipemia (figura 9). En relación al tratamiento, las tres cuartas partes de los pacientes estaban tratado al menos con un fármaco antihipertensivo aunque sólo el 42% tomaba algún fármaco por la noche.

**Figura 9. Factores de riesgo vascular**



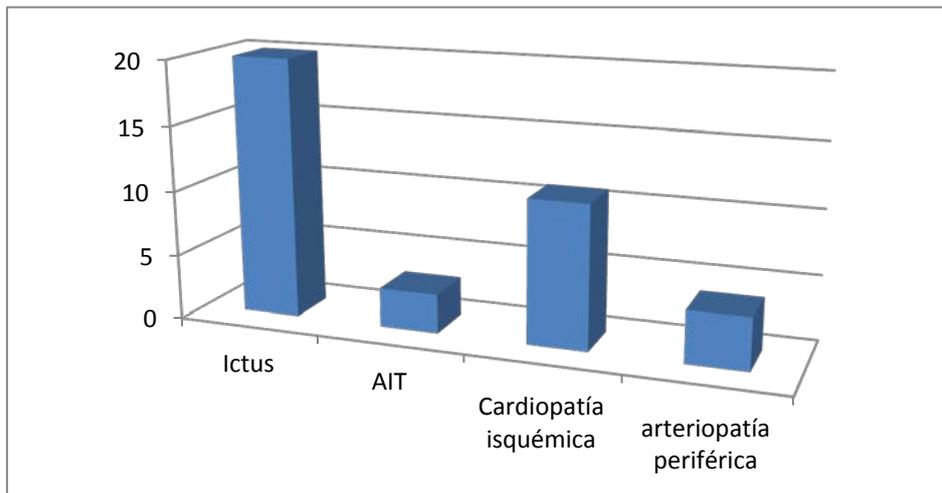
A 71 pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico, en 40 de ellos existía cardiopatía hipertensiva.

**Figura 10. Cardiopatía hipertensiva**



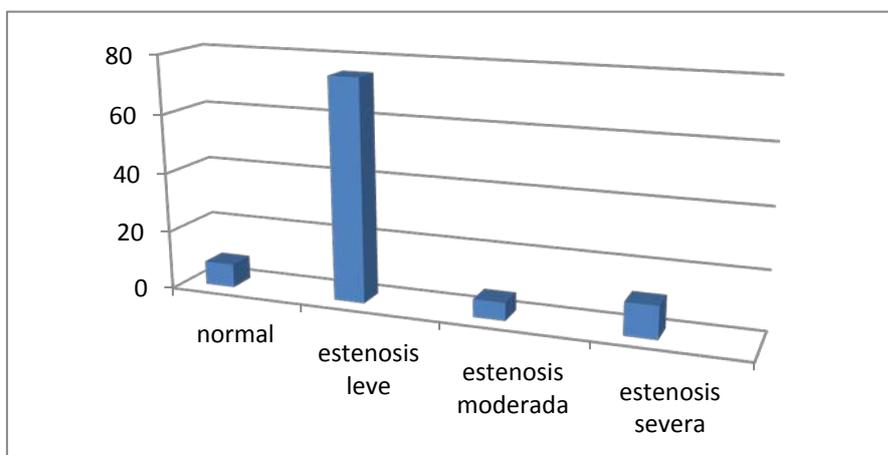
Entre los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular (figura 11), la afectación del territorio cerebrovascular (ictus establecido o AIT) fue la más frecuente (32%), seguida del territorio coronario.

**Figura 11. Antecedentes de enfermedad vascular**



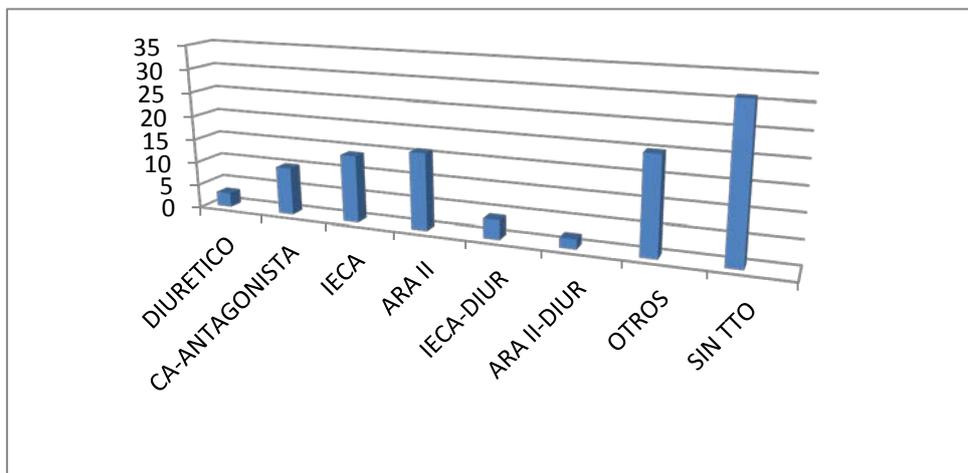
Mediante ecodoppler estudiamos las arterias carótidas, en la gran mayoría de los pacientes existía algún grado de afectación (92%), aunque en sólo 17 de ellos la estenosis fue significativa (figura 12).

**Figura 12. Estenosis carotidea**



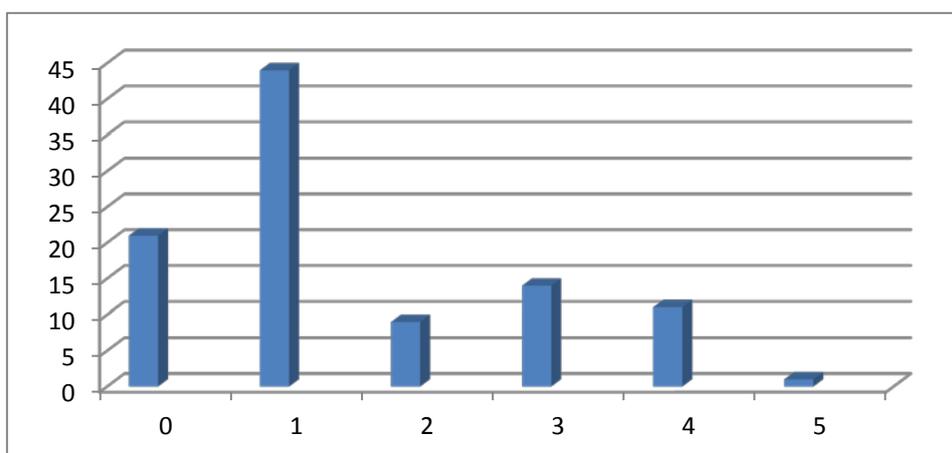
En relación a los fármacos, los más utilizados fueron IECAs y ARA II. En el grupo de otros están incluidos otras asociaciones de fármacos o aquellos con más de dos fármacos (figura 13).

**Figura 13. Fármacos antihipertensivos**



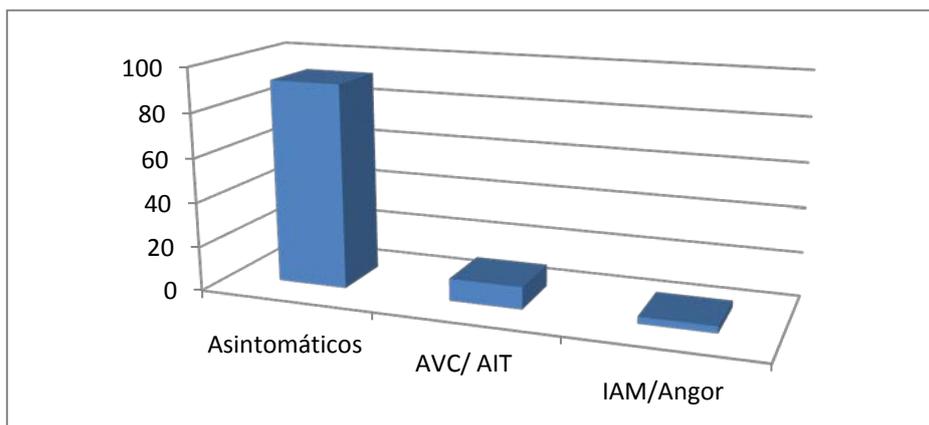
La valoración funcional mediante la escala de Rankin modificada mostró que la mayoría de los pacientes, a los 6 meses, presentaban una buena situación funcional, sólo el 26% eran dependientes para alguna o todas las actividades del autocuidado (Figura 14).

**Figura 14. Rankin modificado a los 6 meses (%)**



Revisamos la aparición de nuevos eventos clínicos vasculares al año del ictus, en 10 pacientes hubo un episodio de ictus establecido o AIT y en 3 un síndrome coronario agudo (IAM o ángor). Ninguno presentó un evento vascular periférico agudo (Figura 15).

**Figura 15. Eventos clínicos vasculares al año**



### 1.1.2. Valores de PA clínica y MAPA

A continuación se detallan los valores medios de PA clínica y en el MAPA.

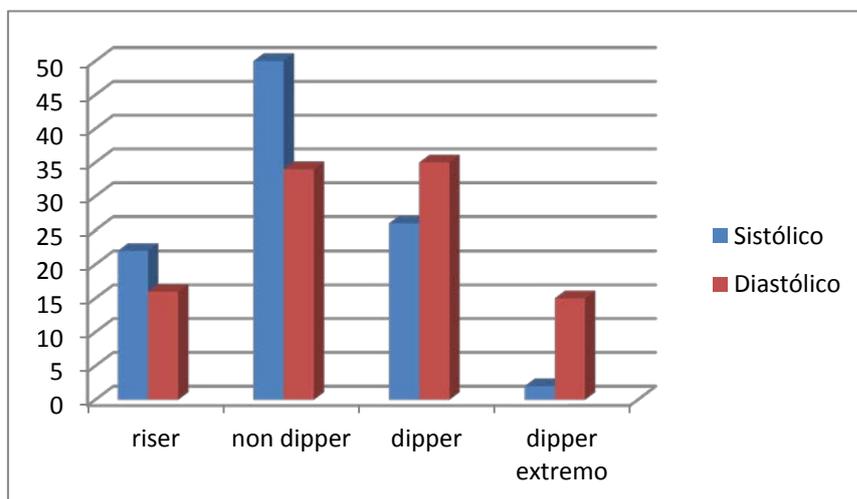
**Tabla 17. Valores de PA**

PAS CLINICA	138(22)
PAD CLINICA	76,2(12)
HTN	59
HTD	44
PAS MEDIA 24H	123(15)
PAD MEDIA 24H	69(9)
PAS MEDIA ACTIVIDAD	125(15)
PAD MEDIA ACTIVIDAD	71(9)
PAS MEDIA DESCANSO	119(18)
PAD MEDIA DESCANSO	65(11)

Respecto a la PA clínica, es de destacar que la media de la PA en la muestra fue de 138( $\pm$ 21)/76 ( $\pm$ 12), siendo el porcentaje de hipertensos por cifras en consulta del 36% mientras que, según la MAPA, 26 pacientes cumplían criterios de HTA. Ningún paciente mostró cifras de PAS < de 90mmHg y sólo 7 presentaron un PAD < de 60mmHg.

En cuanto al patrón circadiano sistólico, el non dipper fue el más representado, mientras que en el diastólico, el patrón dipper fue el más frecuente.

**Figura 16. Patrón circadiano sistólico y diastólico**



También valoramos la carga tensional en la muestra, es decir, aquellos que presentaban más de un 30% del tiempo por encima de los valores considerados normales tanto a las 24 horas, durante el día o durante la noche.

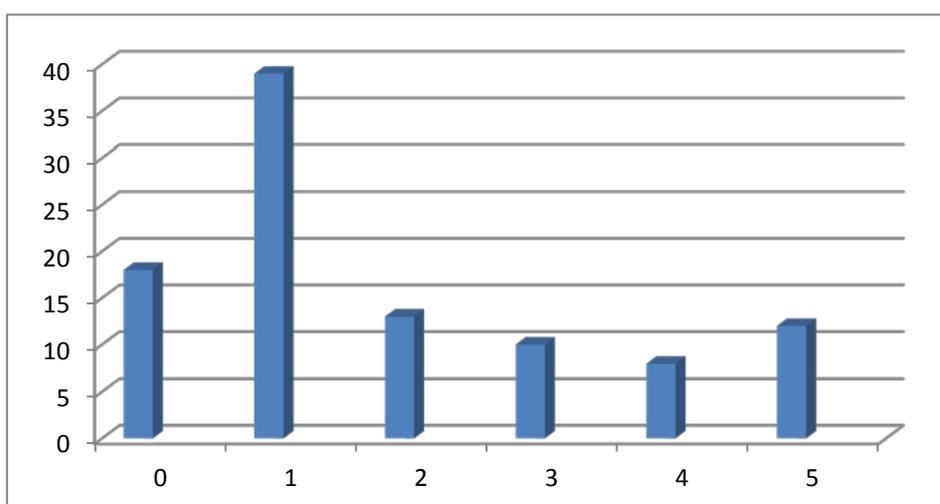
Como se recoge en la Tabla 18, la frecuente alteración de estos parámetros y de los patrones circadianos pone de relieve el mal control tensional de estos enfermos según las recomendaciones actuales de control de la PA.

**Tabla 18. Número de pacientes con mal control tensional según distintos parámetros**

HTA.CLINICA	36
HTA.MAPA	
PAM 24H	26
CARGA 24H	32
PAM ACTIVIDAD	22
CARGA ACTIVIDAD	29
PAM DESCANSO	40
CARGA DESCANSO	47
PATRÓN NON DIPPER /RISER	72

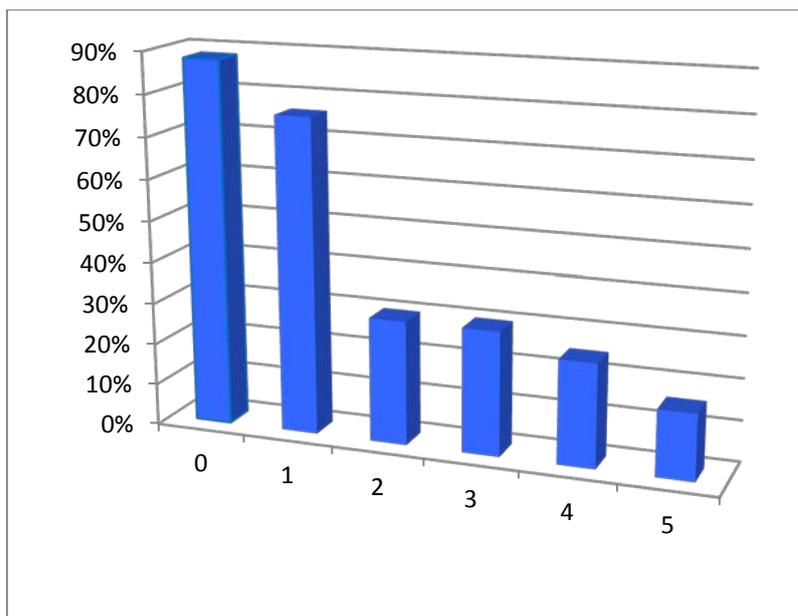
Si tenemos en cuenta la existencia de alguna alteración en los parámetros tensionales referidos, sólo el 18% de los sujetos se podrían considerar como bien controlados (Figura 17).

**Figura 17** Número de parámetros alterados en la MAPA



Posteriormente correlacionamos el número de parámetros tensionales considerados como alterados (de 0 a 5) con la existencia de HTN. Como se ve en la Figura 16, aquellos individuos con mejor control tensional presentaban claramente más episodios de HTN (Figura 18).

**Figura 18.** Porcentaje de individuos con HTN según el n° de parámetros tensionales alterados.



## 1.2 Análisis descriptivo por grupos con o sin HTN

### 1.2.1 Variables clínicas

Como se detalla en la tabla 19, no existieron diferencias significativas en cuanto a edad, género, tipo de ictus o factores de riesgo vascular entre ambos grupos.

Sólo, la media de fármacos fue significativamente mayor en el grupo sin HTN.

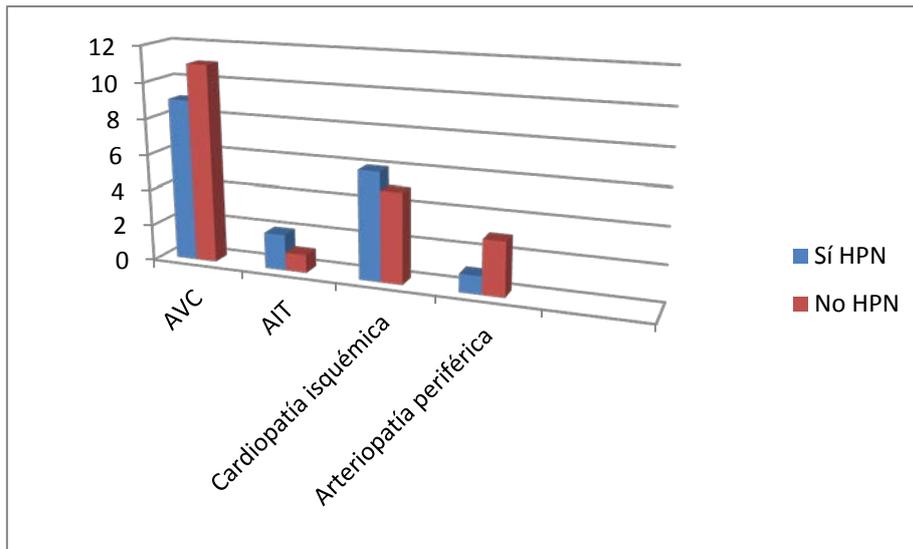
**Tabla 19:** Características generales de la muestra por grupos con o sin HPT

	SIN HPN (n=41)	CON HPN (n=59)	p
EDAD mediana	70,9 (66-78)	67,7(61-76)	NS
GENERO V:M	26/15	37/22	NS
ICTUS LACUNARES	65%	73,2%	NS
HTA	78%	65,4%	NS
DISLIPEMIA	45%	49,20%	NS
DM	41,5%	32,2%	NS
OBESO	54,1%	40,8%	NS
TABAQUISMO	26,3%	34,5%	NS
ICTUS PREVIO	26,8%	15,2%	NS
ESTENOSIS >70%	21%	2%	NS
CARDIOPATIA HTA	71%	48%	NS
mRS (leve- moderado/severo)	32/9	56/3	NS
FÁRMACOS ANTIHTA	32/41 (78%)	47/59(79.6%)	NS
Nº FARMACOS ANTIHTA	1.92(1.5)	1.37(1)	0.04
FARMACOS NOCHE	52.5%	36.2%	NS

HPN: Hipotensión Nocturna. NS: No Significativo. HTD: Hipotensión Diurna. mRS: Escala de Rankin modificada.

Entre los antecedentes de eventos vasculares previos, la afectación cerebrovascular fue la más frecuente en ambos grupos, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Figura 19).

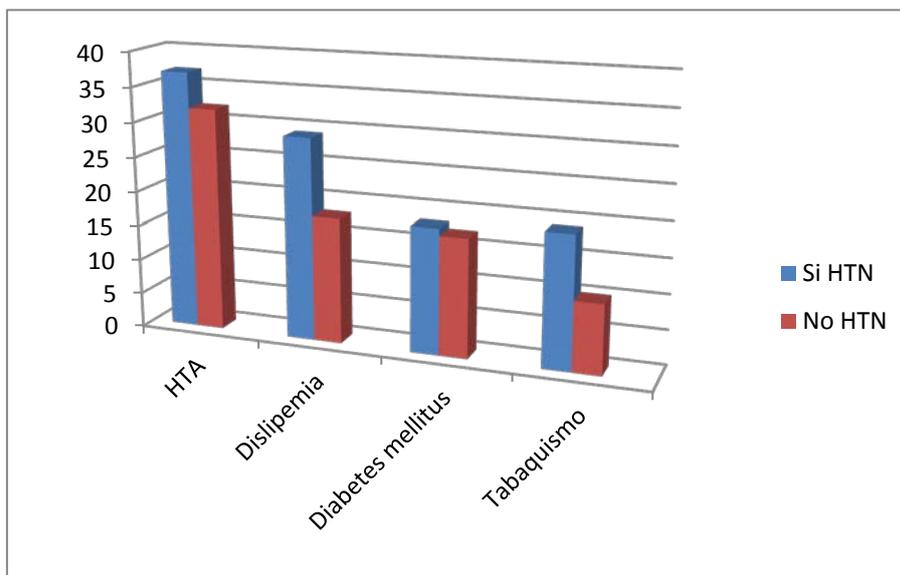
**Figura 19.** Antecedentes personales de eventos vasculares por grupos



En ambos grupos la HTA fue el FRV más frecuente. La cardiopatía hipertensiva fue más frecuente en el grupo sin HTN aunque sin significación estadística.

La dislipemia fue el segundo factor de riesgo en frecuencia en ambos grupos, seguidas de diabetes y tabaquismo. Aunque había diferencias entre los dos grupos, estas no fueron estadísticamente significativas (Figura 20).

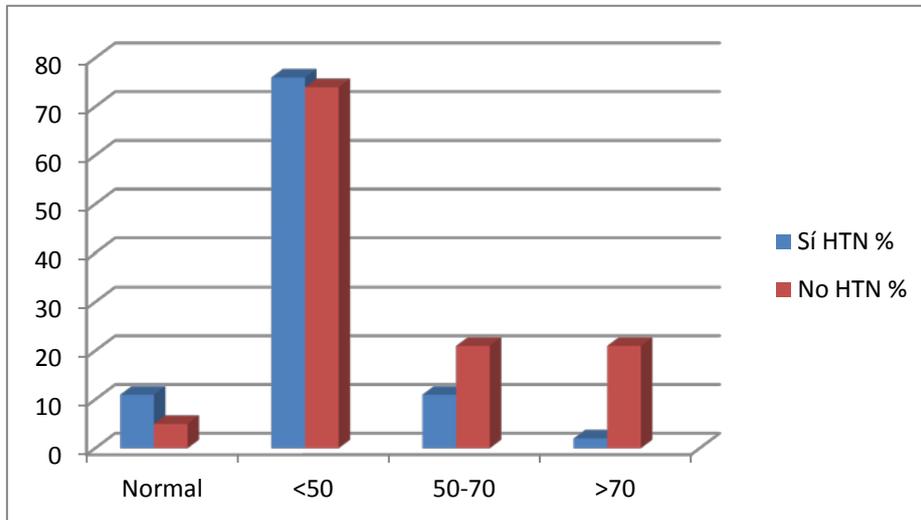
**Figura 20.** Antecedentes de factores de riesgo vascular por grupos



En cuanto a la enfermedad carotídea, en ambos grupos predominaba una afectación leve sin estenosis significativa, aunque en el grupo sin hipertensión

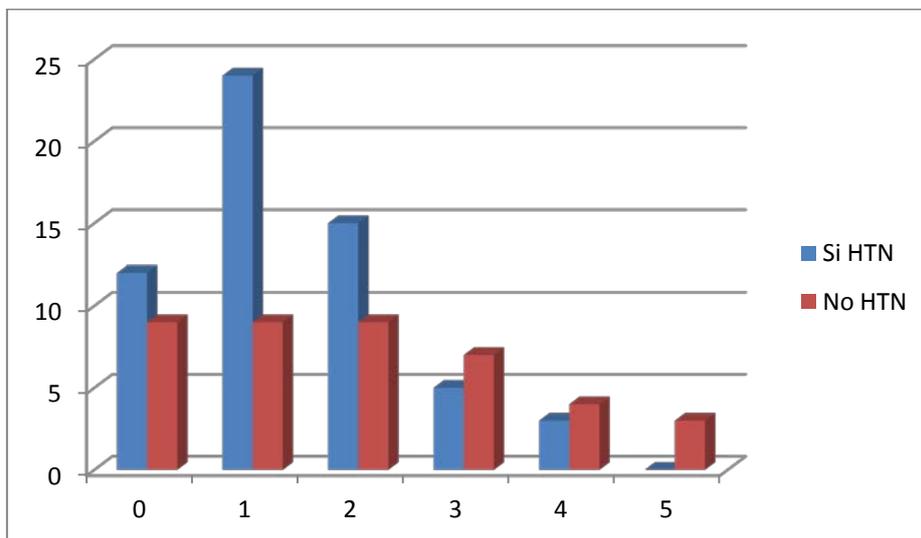
parecía existir una tendencia mayor a presentar estenosis severa, aunque sin significación estadística (Figura 21).

**Figura 21.** Enfermedad carotídea



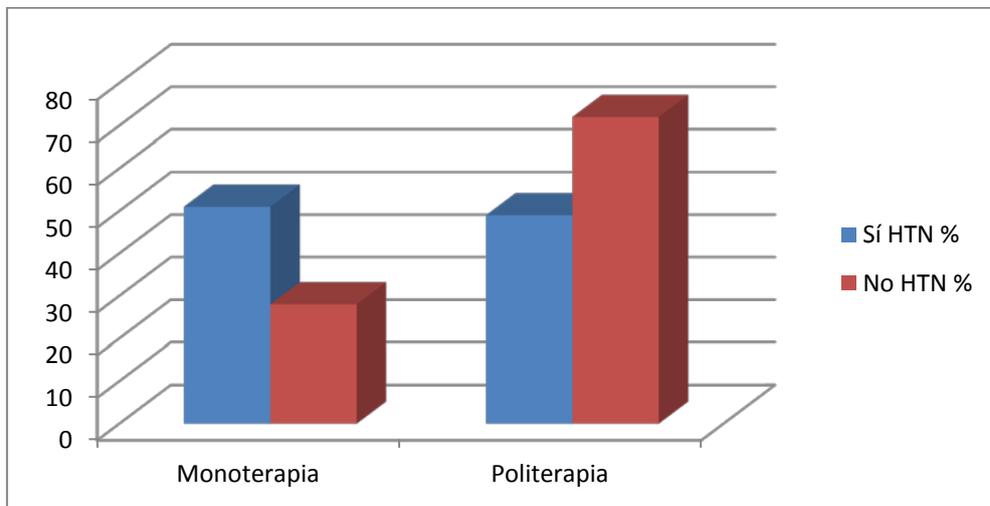
A continuación se recoge el número de fármacos que tomaban en cada grupo, existiendo una tendencia a un menor consumo de los mismos en el grupo con HTN. (Figura 22).

**Figura 22.** Número de fármacos antihipertensivos.



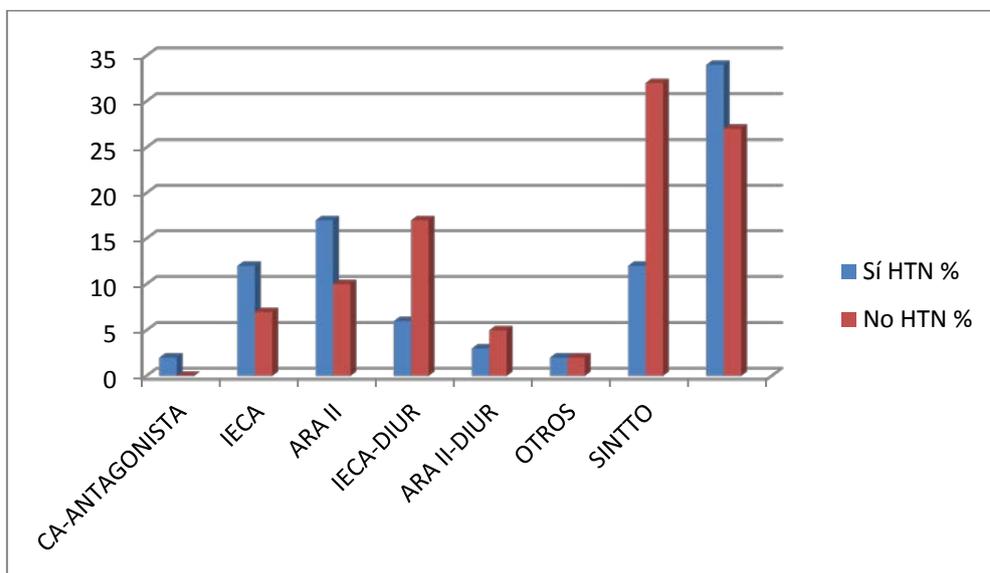
Si agrupamos a los pacientes según recibieran monoterapia o politerapia, en el grupo de los que no tenían HTN predominaba la politerapia, lo cual sugiere que la hipertensión era más severa (Figura 23).

**Figura 23.** Monoterapia frente a politerapia



Tampoco hallamos diferencias significativas en el tipo de fármaco utilizado entre los dos grupos (Figura 24).

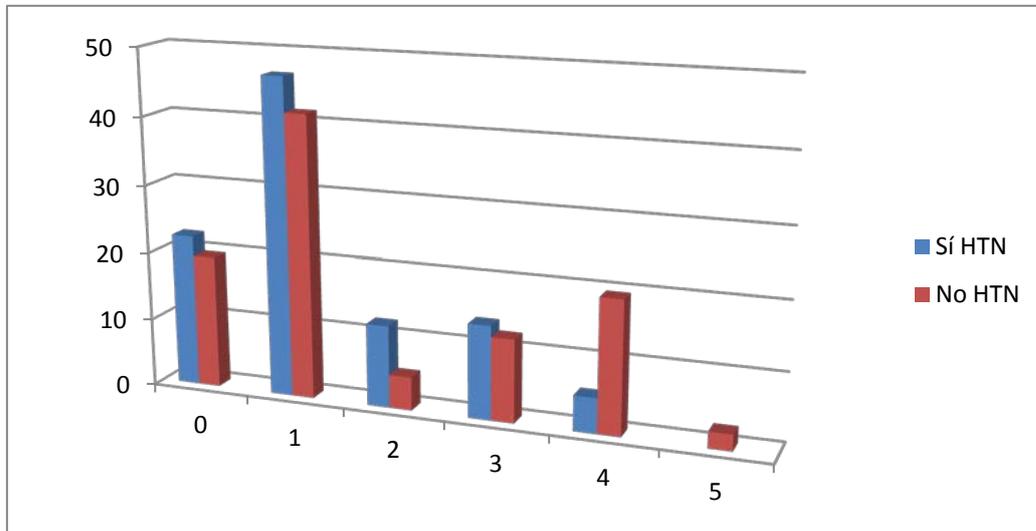
**Figura 24.** Fármacos antihipertensivos por grupos



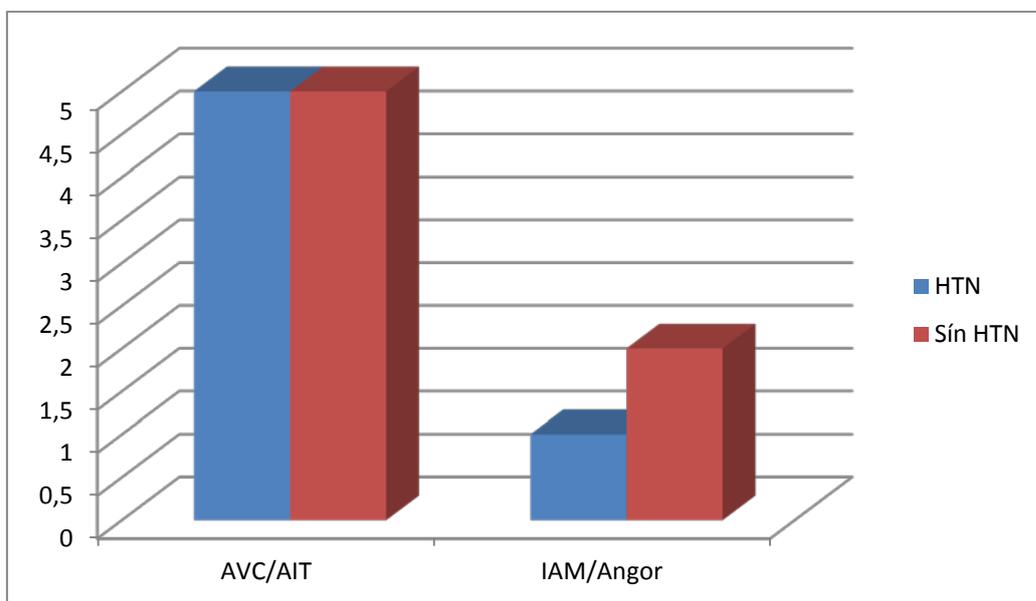
En relación a las variables pronósticas, no existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la valoración funcional al año del ictus, medida a

través de la escala de Rankin modificada, eventos clínicos vasculares o éxitus al año (Figuras 25 y 26).

**Figura 25.** Escala de Rankin modificada a los 6 meses por grupos



**Figura 26.** Eventos clínicos al año por grupos



### 1.2.2 Valores de PA y MAPA por grupos

En cuanto a los valores de PA en la MAPA, los pacientes con HTN presentaron PA media de 24 horas inferiores de forma significativa a los que no presentaron hipotensión, ya fuera en el global, en el periodo de actividad como de descanso.

Respecto a las cifras de PA en consulta. La media de la PAS fue significativamente menor en el grupo con HTN, no existiendo diferencias significativas en la media de la PAD.

El grupo de pacientes que cumplían criterios de hipertensión en la MAPA, considerando la media de la PA en 24 horas mayor de 134/84, fue significativamente mayor en el grupo que no presentó HTN.

Igualmente, analizando la carga según la PAS en 24 horas, también se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, presentado el grupo sin HTN mayor frecuencia de pacientes con carga tensional patológica (Tabla 20).

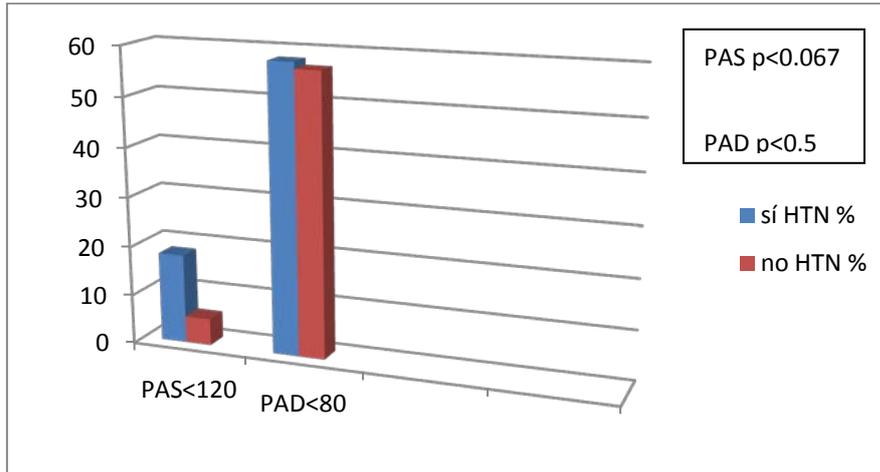
**Tabla 20.** Valores de PA por grupos

	SIN HPN (n=41)	CON HPN (n=59)	P
PAS MEDIA 24H	134 (13)	115(10)	<0.0001
PAD MEDIA 24H	73(10)	66(6)	<0.0001
PAS MEDIA ACTIVIDAD	134(15)	118(11)	<0.0001
PAD MEDIA ACTIVIDAD	75 (10)	68(7)	<0.0001
PAS MEDIA DESCANSO	132(17)	109(10)	<0.0001
PAD MEDIA DESCANSO	71 (11)	60 (7)	<0.0001
PAS CLINICA	144(23)	134(19)	0.014
PAD CLINICA	78 (13)	75(11)	NS
HTD	9 (22%)	35(60.3%)	<0.0001
HTA. MAPA			
PAM	20(43.8%)	6(10.1%)	< 0.0001
CARGA 24H	23(56%)	9(15,4%)	< 0.0001

HPN: Hipotensión Nocturna \*Prensión arterial en mmHg. (Desviación Estándar)

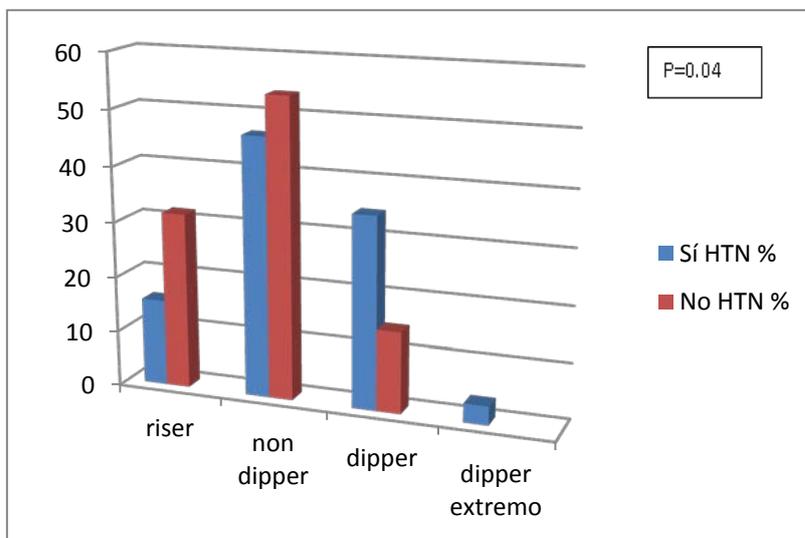
Por otra parte, el número de pacientes con PAS <de 120 ó PAD <80 en la consulta, o ausencia de PA elevada, fue similar en ambos grupos (Figura 27).

**Figura 27.** Valores de PAS<120 ó PAD<80

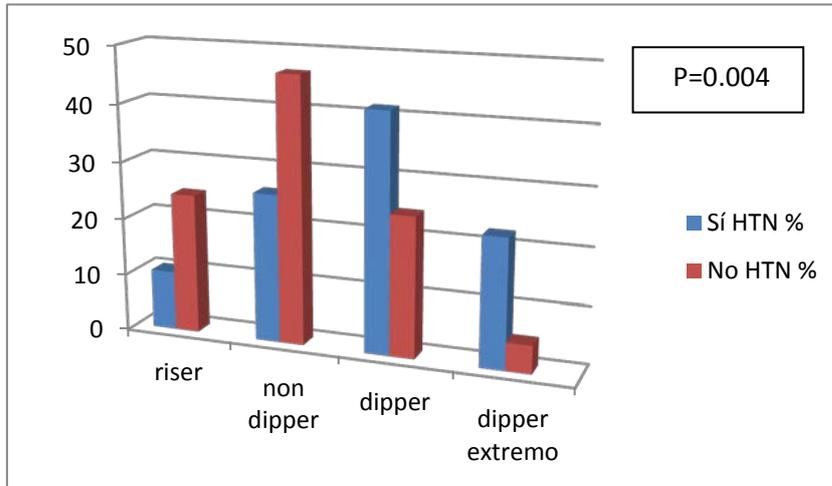


Se evidenciaron diferencias significativas en los patrones circadianos entre ambos grupos, con mayor número de sujetos dipper en el grupo con HTN. Estas diferencias fueron mayores en los valores de PAD (figuras 28 y 29), sobre todo, al reagrupar los patrones en dos grupos según presentaran un descenso mayor o menor del 10% de la PA diurna (figura 30).

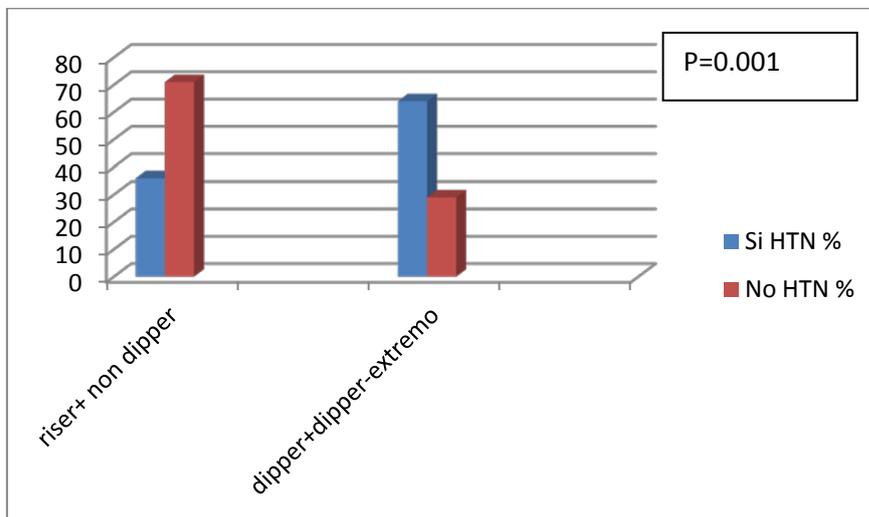
**Figura 28.** Patrón circadiano sistólico



**Figura 29.** Patrón circadiano diastólico



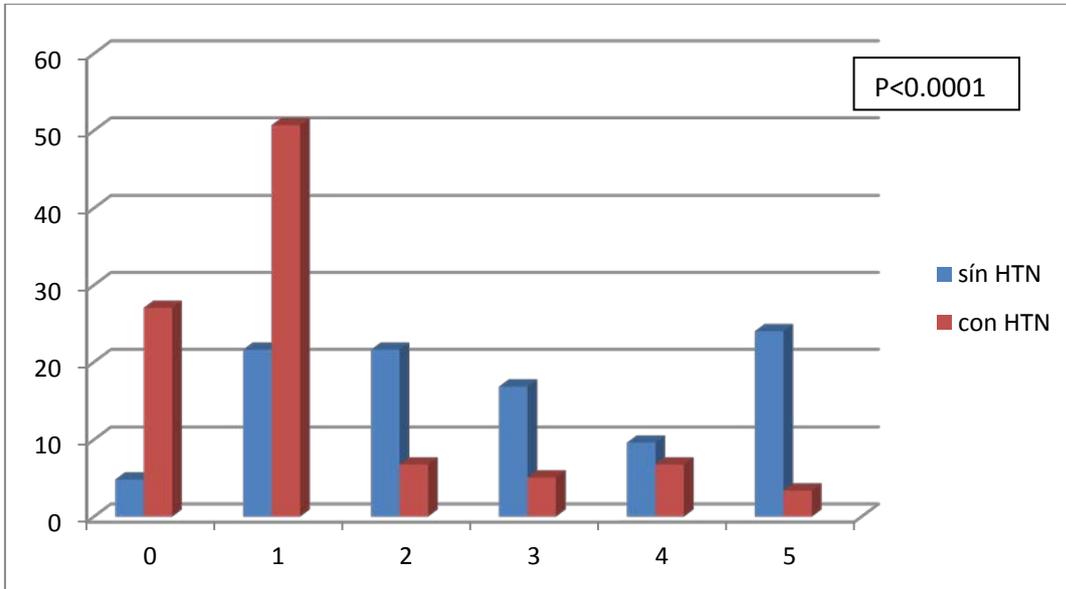
**Figura 30.** Patrón circadiano diastólico agrupados por grupos con reducción de la PA nocturna < ó > de 10% de la PA diurna



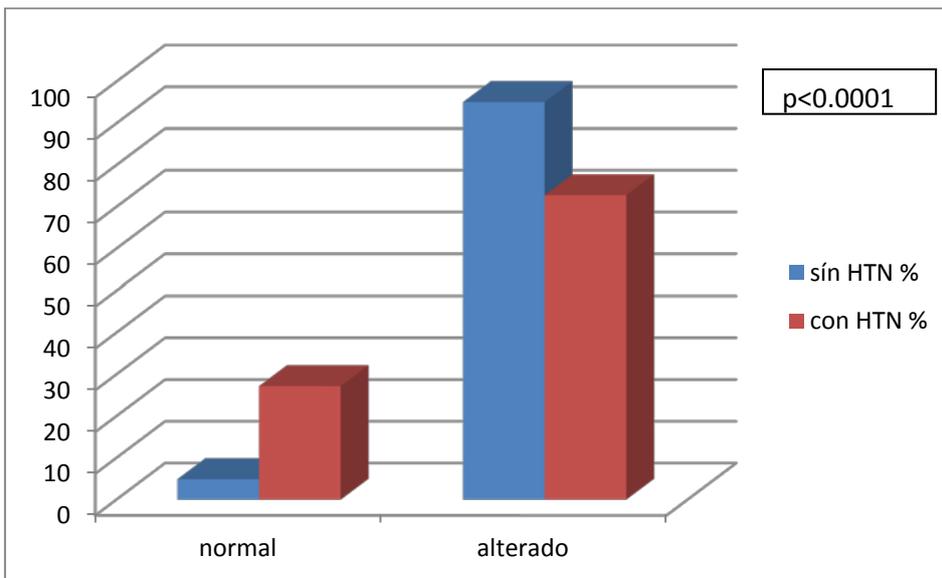
También comparamos el número de alteraciones observadas en la MAPA sugestivos de HTA según los grupos incluyendo PAM media y carga a las 24 horas, en actividad y durante el descanso, así como el patrón non dipper (figura 31).

En el grupo con HTN 16 pacientes presentaron un registro normal ( 27,2%) mientras que en el grupo sin HTN sólo 2 pacientes mostraron todos los parámetros normales ( 4,9%) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ )(figura 32).

**Figura 31. Número de alteraciones en la MAPA según los grupos**



**Figura 32. Porcentaje de pacientes con alteración en algún parámetro tensional en la MAPA por grupos sin ó con HTN**



## 2. Análisis inferencial

### 2.1 Predictores de hipotensión nocturna

Con el fin de obtener predictores de HTN se realizó un estudio multivariante de regresión logística que incluía las siguientes variables: edad, antecedentes de HTA, toma de fármacos durante la noche, diagnóstico de HTA en la MAPA, episodios de hipotensión diurna, patrón circadiano diastólico dividido en dos grupos, por un lado los pacientes en los que no descienden la TA nocturna (riser y non dipper) y por otro los que si descienden (dipper y dipper extremo), y valores en la escala modificada de Rankin agrupadas en leve (0,1,2), moderado (3) y grave (4,5). De todas estas variables sólo mostraron una correlación estadísticamente significativa el presentar episodios de hipotensión diurna y la bajada de PA por la noche mayor de un 10% respecto a la diurna (patrón dipper ó dipper extremo) como predictores de riesgo del desarrollo de HTN y el diagnóstico de HTA en la MAPA como factor protector.

Tabla 21. Análisis multivariante de predictores de hipotensión nocturna

	Exp(B)	IC 95%		Sig(p)
		Inferior	Superior	
Edad	,960	,909	1,014	,141
Fármaco NOCHE(1)	,832	,244	2,839	,769
HTD <sup>1</sup>	10,561	2,509	44,445	<b>,001</b>
HTA MAPA	,159	,035	,719	<b>,017</b>
PATRÓN DIAST 2 <sup>2</sup>	12,995	3,085	54,745	<b>,000</b>
mRS <sup>3</sup> leve				,213
mRS moderado	1,554	,290	8,334	,607
mRS grave	,244	,041	1,451	121
HTA	,951	,247	3,668	,942
Constante	5,113			,378

1: hipotensión diurna. 2: riser+non dipper vs dipper+dipper extreme. 3: Rankin modificada

## 2.2 Hipotensión nocturna como predictor pronóstico

Intentamos establecer una valoración pronóstica de la HTN. En la fase de recogida de datos se incluyeron las siguientes variables pronósticas:

- 1.- Variables de pronóstico funcional, considerándose un mal pronóstico el obtener al año del ictus una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS)  $\geq 3$  (anexo).
- 2.- Variables de pronóstico cardiovascular, incluyéndose la aparición durante el seguimiento de nuevos eventos cardiovasculares (ictus, AIT, o Síndrome coronario agudo- con o sin elevación del segmento ST- y eventos arteriales periféricos)
- 3.- Mortalidad por cualquier causa durante el periodo de seguimiento.

Dada las limitaciones que conlleva el análisis pronóstico de un estudio de estas características, con un seguimiento a corto plazo (un año desde el ictus y 6 meses desde la realización de la MAPA) y con una población limitada (cien sujetos), por el escaso número de eventos y éxitos que conlleva, se decidió realizar el análisis pronóstico utilizando una variable pronóstica compuesta en la que se valoró un mal pronóstico global (funcional, cardiovascular y vital). Por lo tanto se incluyeron en el grupo de mal pronóstico a 28 pacientes: 7 éxitos, 9 pacientes con eventos cardiovasculares, y, por último, 12 sujetos con un mRS.

**Tabla 22. Estudio univariante pronóstico**

Variables	Puntuación	gl	Sig.
fármaco NOCHE	1,014	1	,314
HIPOTADIUR6M	2,194	1	,139
edad	12,116	1	,000
BAJAoTAoNOCHE	4,477	1	,034
HIPOTANOC6MT	4,696	1	,030
genero	,342	1	,559
acvaprevio	4,167	1	,041
HTA	,030	1	,862
cPatrons6	2,314	1	,128
cPatronD6	,137	1	,711
Estadísticos globales	26,052	14	,025

**Tabla 23. Análisis multivariante pronóstico**

	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Fármaco NOCHE	,110	3,231	,766	13,627
HIPOTADIUR6M	,421	,537	,118	2,441
edad	,003	1,165	1,052	1,291
BAJAoTAoNOCHE	,023	,047	,003	,657
HIPOTANOC6MT	,412	,535	,120	2,385
género	,278	,483	,129	1,801
acvprevio	,039	5,798	1,090	30,832
HTA	,569	,630	,129	3,085
Cpatrón S6	,185	2,907	,601	14,070
Cpatrón D6	,549	1,321	,531	3,287
constante	,004	,000		

En el análisis univariante una mayor edad, tener un ictus previo, junto con la presencia de HTN se asociaron a un peor pronóstico global, mientras que la bajada de la TA por la noche se asociaba a un mejor pronóstico global. No obstante, una vez realizado el análisis multivariante la presencia de HTN perdió su valor pronóstico, permaneciendo las otras variables como pronósticas en dicho análisis.

## **DISCUSIÓN**

El control de los factores de riesgo, en general, y de la HTA, en particular, en pacientes que han presentado un evento cerebrovascular es una cuestión de gran interés para la medicina actual, dado que de su correcto manejo va a depender la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en esta población, principalmente el ictus.

Los individuos que han sufrido un ictus suponen una población de muy alto riesgo vascular. En la actualidad se sabe que el 20% de los ictus son recurrentes, y que tras un ictus isquémico el riesgo de recurrencia en el primer año es aproximadamente del 10% y posteriormente de un 5% anual (*GPC sobre prevención de ictus, 2008*).

Así mismo, el riesgo de presentar un evento isquémico coronario tras un ictus se estima en un 6% durante el primer año y posteriormente, en un 4,6% anual. Por tanto, el riesgo de recurrencias vasculares durante el primer año después de un ictus isquémico o AIT suele ser de tipo cerebrovascular, predominando posteriormente los eventos coronarios.

Si nos referimos a sujetos con AIT éste riesgo es aún mayor. Una RS mostró que el 3,5% de los pacientes sufrió un ictus durante los dos primeros días de un AIT, el 8% durante el primer mes y hasta el 9,2% durante los primeros 90 días (*GPC sobre prevención de ictus, 2008*). En este sentido se ha diseñado una escala para predecir el riesgo individual de ictus de un paciente con AIT atendido por primera vez en un servicio médico. Esta es la escala ABCD (*Rothwell PM et al, 2005*) en la que se incluyen los siguientes parámetros: edad, PA, perfil clínico y duración del episodio, posteriormente se ha realizado una modificación que incluye la DM (ABCD2) (*Johnston SC et al. 2007*).

Además, a lo largo de esta exposición ya hemos comentado que estos porcentajes se pueden reducir si controlamos los distintos factores de riesgo vascular en esos individuos. De hecho, la aplicación en los pacientes que han sobrevivido a un ictus, de cinco medidas preventivas, que incluyen cambios en la dieta, ejercicio físico, aspirina, estatina y el uso de un agente antihipertensivo, se traduce en una reducción relativa del riesgo de nuevos eventos vasculares de un 80% (*Hackan DG et al.,2007*). Es particularmente importante el control de la PA. Una RS de 7 ECA y 15.527 pacientes con

antecedentes de ictus (isquémico, AIT o hemorrágico), con y sin HTA, mostró que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de sufrir un nuevo ictus en un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,63 a 0,92), de sufrir un infarto de miocardio en un 21% y los episodios vasculares en un 21%, aunque no reduce de forma significativa la mortalidad total ni la mortalidad debida a un ictus. Los beneficios observados se debieron mayoritariamente al control de la PAS

(*Rashid P et al., 2003*). Por tanto, conseguir un manejo adecuado de la PA en los pacientes con ictus reciente es una cuestión clave en la atención de estos enfermos.

En la actualidad, los objetivos de PA en prevención secundaria según las diferentes guías son muy estrictos. Como vemos en nuestros resultados, esto se consigue a costa de someter a estos pacientes a frecuentes episodios inadvertidos de HTN. A continuación discutiremos los resultados de este trabajo, centrándonos en la existencia o no de episodios de HTN, correlacionándolo con los registros en la MAPA y los patrones circadianos.

Nuestro estudio, mediante MAPA de 24 horas, demuestra claramente que los episodios de HTN en los pacientes con ictus reciente, son muy frecuentes. De hecho, estaban presentes en más de la mitad de la muestra (59%).

Existe escasa literatura sobre la relevancia de la HTN. En un estudio doble ciego, randomizado con placebo cuatro semanas, seguido de tratamiento activo con espirapril (3 y 6 mg) sobre una población de 40 personas con edades comprendidas entre 60 y 76 años, se observó que existían episodios de HTN (PAM <70mmHg) previa al tratamiento y estos se incrementaban al añadir el fármaco hipotensor (40 episodios frente a 117) (*Kantola I et. Al, 2001*). Los autores concluyen que la HTN puede comprometer la perfusión cerebral y cardiaca en la población anciana dado que los cambios estructurales vasculares en este grupo de edad son irreversibles.

En cuanto a las posibles consecuencias derivadas de la HTN, los estudios son limitados. Sabemos que la HT en general se ha correlacionado con el deterioro cognitivo, así una PAD baja se ha asociado a un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer (EA) y como explicación parece que podría deberse a una posible hipoperfusión cerebral, aunque esto aún no ha sido demostrado (*Qiu C*

*et al. 2003; Felddstein CA, 2012*). De hecho, en el estudio de Baltimore sobre envejecimiento (the Baltimore Longitudinal Study of Aging) tanto la hipertensión como la hipotensión se asociaron a peores resultados en distintos test cognitivos (*Beckett NS et al., 2005*).

La hipotensión ortostática (HTO), entendida como una caída de la PAS  $\geq$  20mmHg ó TAD  $\geq$  10mmHg tras adoptar la bipedestación desde una posición de decúbito, también se ha vinculado al ictus. En una cohorte de 11707 participantes en el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), tras un seguimiento de unos 8 años, se observó que la HTO era un predictor independiente para el ictus isquémico (HR 2, IC 95% 1,2-3,2) (*Eigenbrodt M L et al., 2003*).

Por otra parte, está claramente establecida la relación entre los episodios de HT y la aparición de los llamados infartos hemodinámicos. Éstos se localizan en áreas limítrofes entre dos territorios arteriales principales y aparecen cuando PA cae por debajo de los niveles de autorregulación cerebral impidiendo mantener una perfusión cerebral adecuada. Esta situación aparece en distintos escenarios (*Klijn CJM et al., 2010*). Por ejemplo, durante la cirugía, en particular en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea. También se ha visto que la necesidad de tratamiento por hipotensión postoperatoria se asocia a un peor pronóstico (mortalidad, complicaciones cardíacas e ictus), no sólo en el periodo perioperatorio sino también tras de un seguimiento de un año (HR 1.6; 95% CI, 1.2-2.2; P = 0,003). Parece que habría una asociación clara entre la aparición de hipotensión y el uso de anestesia general (*Tan TV et al., 2013*).

Otra causa de hipotensión vinculada a infartos hemodinámicos es la insuficiencia cardíaca, si el paciente presenta una PAS baja (*Pullicino PM et al. 2009*). En cuanto al uso de tratamiento antihipertensivo, se han descrito episodios de hipotensión tras intensificar la pauta farmacológica en los días previos al ictus (*Hankey GJ et al., 1987*), sobre todo en la población anciana (*Jansen PA et al., 1986*).

Si nos centramos en la HTN la bibliografía encontrada es aún más escasa. Un estudio sobre perfusión cerebral mediante SPECT con oxima  $^{99m}\text{Tc}$ -hexametilpropilenamina y MAPA de 24 horas en 108 varones de edad

avanzada, demostró que una PAD baja nocturna se asociaba a una reducción del flujo cerebral, lo cual indica un mayor riesgo de isquemia nocturna (*Reinprecht F et al. 2008*). Además la HTN se ha relacionado con la patogenia del glaucoma y de la neuropatía óptica anterior isquémica (*Hayreh SS et al., 1999*). Otra asociación interesante es la encontrada entre episodios de HTN al inicio del sueño no-REM y la aparición de isquemia miocárdica (medida mediante la función contráctil regional del ventrículo izquierdo) en individuos con enfermedad coronaria severa (*Kim SJ et al., 2008*).

A pesar de la frecuencia de los episodios de la HTN y la importancia que éstos puedan tener, vemos que, basándonos en nuestros resultados, mediante las técnicas habituales de control de PA no seríamos capaces de identificar a aquellos pacientes que van a presentar HTN. Aunque existieron diferencias en la PA medida en consulta entre ambos grupos, (sin HTN 144/78 mmHg vs 134/75 mmHg con HTN), siendo estadísticamente significativa la diferencia en la sistólica ( $p = 0,04$ ), sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes considerados con PA óptima ( $PA \leq 120/80$  mmHg) (PAS  $<120$  mmHg del 18,1% en el grupo con HTN frente al 5,4% en el grupo sin HTN,  $p=0,11$  y TAD  $<80$  mmHg del 58% en el grupo de HTN frente 56,7% en el grupo sin HTN,  $p=1$ ), ni en la presencia de hipotensión arterial ( $90/60$  mmHg) (sólo 7 pacientes de la muestra mostraron una PAD  $<60$ ). Por tanto, el tener valores de PA considerados bajos en consulta no implica presentar episodios de HTN.

En cuanto a los valores en el registro de la MAPA, se observa que existen diferencias significativas entre ambos grupos en todos los parámetros registrados, tanto diurnos como nocturnos. Por ejemplo, las PAMs durante el periodo de actividad (sin HTN 134/75 vs con HTN 118/68 mmHg) y el periodo de descanso nocturno (sin HTN 132/71 vs con HTN 109/60 mmHg) fueron claramente menores en el grupo con HTN ( $p < 0,0001$ ). Así, en los estudios univariante y multivariante se demuestra una correlación inversa entre el diagnóstico de HTA mediante MAPA según la PAM y los episodios HTN. Además, si nos fijamos en la carga a las 24h (valores de PA  $>$ de 134/84 mmHg durante el día y  $>120/70$  en descanso, por encima del 30% del tiempo registrado), vemos que también existen diferencias significativas entre ambos

grupos ( 56% presentaban alta carga en el grupo sin HTN frente al 15,4% en el grupo con HTN,  $p < 0,0001$ ), poniendo de nuevo de manifiesto que los pacientes con HTN están más controlados que aquellos que no la presentan.

Llegado a este punto, podemos afirmar que la monitorización de la PA con MAPA en nuestro estudio, se ajustaba mejor al diagnóstico de HTA y permitía detectar episodios de HTN que de otro modo hubieran pasado desapercibidos.

En este sentido, existen varios estudios en la literatura que demuestran un mejor control tensional con la MAPA tras un ictus. En una serie de 51 pacientes con una historia reciente de AIT y 225 sujetos control, clínicamente sanos, que se sometieron a una MAPA, encontraron que en una proporción muy significativa de estos pacientes (90%) la PA no estaba bien controlada (*Cugini P, et al. 1997*). Posteriormente, un estudio llevado a cabo por Zakopoulos y cols, sobre 187 pacientes hipertensos con ictus y estudio MAPA demostraron que se detectaba un peor control tensional si se usaban las mediciones de MAPA en relación a la PA clínica, siendo el porcentaje de pacientes controlados de un 32,1% con MAPA frente a un 43,3% en la clínica ( $p < 0,001$ ), es decir, el 16% de los considerados normotensos en la clínica, resultaban ser hipertensos en la MAPA (*Zakopoulos N et al. 2006*). Nuestro grupo, en un estudio prospectivo que incluyó 88 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 13 hemorrágicos seguidos durante un año, también encontró que las medidas de PA clínica no eran un método fiable de control, concluyendo pues que la MAPA debería ser realizada de forma rutinaria en esta población (*Castilla-Guerra et al. 2009*).

En una serie japonesa de 1007 individuos mayores de 55 años se correlacionó la presencia de infartos cerebrales silentes con la PA clínica, la PA ambulatoria (AMPA) y la monitorización ambulatoria de PA (MAPA), siendo significativa la correlación tan sólo para estos dos últimos tipos de medida, y el mayor predictor fue la PA nocturna (en este caso más elevada en el grupo con lesiones cerebrales) (*Hara A et al., A 2012*).

Todo esto apoya el hecho de que los pacientes que han sufrido un ictus deben ser subsidiarios de la realización de una MAPA para diagnóstico y control de la HTA ya que éste aporta datos más fidedignos.

En relación a los patrones circadianos, muchas investigaciones se han centrado en la variación de los mismos en el ictus agudo, y se ha descrito una reducción o abolición en la variación circadiana de la PA (*Jain S et al., 2004*). Sin embargo, los estudios sobre las modificaciones de estos patrones después de un ictus son escasos. Si analizamos nuestra muestra, a los 6 meses del ictus, el 72% de los pacientes presentaban un patrón sistólico non-dipper y el 50% en el caso de la PAD. Esto es congruente con los resultados publicados previamente por nuestro grupo donde, tras un seguimiento de 101 pacientes con ictus agudo durante un año, encontramos que después de la fase aguda del ictus existe una alteración crónica del ritmo circadiano de la PA. La variación diurna normal de la PA fue abolida en el 87,1% de los pacientes en la fase aguda, en el 76,9% a los seis meses y en el 74,6% al año del ictus. Este patrón anormal persiste en la mayoría de los pacientes (aproximadamente tres cuartas partes) a pesar de que la PA tiende a disminuir y normalizarse después de semanas o meses tras un accidente cerebrovascular, en parte por el efecto de la medicación antihipertensiva (*Castilla-Guerra et al., 2009*). De acuerdo con estos resultados, Sasaki y cols, en 48 pacientes ancianos hipertensos encamados, evaluados entre 1 y 3 meses después de un ictus encontraron que la caída nocturna de la PA era mínima en la mayoría (~ 90%) de ellos (*Sasaki M et al., 2012*).

Un estado nondipping, es decir, un estado en el que los pacientes presentan ya sea una ausencia o una reducción de la caída nocturna de PA, se correlaciona con daño avanzado en los órganos diana y peor pronóstico (*Hansen TW et al., 2007; Hodgkinson J et al., 2013*).

Yamamoto y cols, en un estudio de 177 pacientes con ictus lacunares y una MAPA realizada entre 14 días y 1 mes después del accidente cerebrovascular sin la administración de fármacos antihipertensivos y seguidos durante una media de 8,9 años, demostraron que una PAS de 24 h elevada fue un predictor independiente de eventos vasculares (> 145 mm Hg versus <130 mm Hg; RR: 10,3; IC del 95%, 1,3 a 81,3), y el estado nondipping (en este caso los pacientes que no presentaron un descenso nocturno de la PAS > 5% fueron clasificados como nondippers) fue un predictor independiente para el desarrollo

posterior de demencia (RR: 7,1; IC del 95%, 2,2 a 22,0) (*Yamamoto Y et al., 2002*).

En otro estudio de Staals y cols, 123 pacientes con un primer ictus lacunar y estudiados con MAPA de 24 horas después del evento agudo (entre 1 y 6 meses después del ictus) encontraron que las PA sistólica y diastólica de 24 horas, la diurna y nocturna se asociaban significativamente con la presencia y el número de microhemorragias cerebrales (BMBs) (odds ratio 1,6 a 2,3 por cada aumento de una desviación estándar de la PA). Además, distinguían entre las diferentes ubicaciones ya que, varias características de la PA se asociaron significativamente con la presencia de BMB profundas, pero no con las BMB puramente lobares (*Staals J et al., 2009*).

Por último, otros autores han encontrado, en una muestra de 224 pacientes consecutivos con infarto lacunar sintomático sometidos a resonancia magnética y MAPA, que el estado non-dipper junto con la enfermedad de pequeño vaso extensa y la enfermedad renal crónica se asociaron independientemente con la existencia de deterioro cognitivo (*Yamamoto Y et al., 2011*).

Continuando nuestro análisis, si comparamos los dos grupos (con HTN y sin HTN) demostramos diferencias significativas en relación a los patrones circadianos, con mayor número de sujetos dipper según la PAS en el grupo con HTN (34,5% con HTN vs 14,6% sin HTN  $p=0,04$ ). Estas diferencias fueron incluso mayores en los valores de PAD (41,4% con HTN vs 24,4% en sin HTN  $p=0,004$ ). En el estudio multivariante, donde reagrupamos los patrones en dos grupos, aquellos con descenso de la PA nocturna mayor o igual al 10% (dipper o dipper extremo) frente a los que no la descendían o incluso la elevaban (non-dipper o riser), se demostró que el descenso de la PA del 10% o superior fue predictor de HTN, lo cual es lógico pensar a priori. Hubiese sido interesante analizar los patrones por separado ya que el patrón dipper extremo también se correlaciona con mal pronóstico, pero el tamaño muestral no lo permitió. Así, en un estudio prospectivo realizado por Kario y cols. Se describe una muestra de 575 pacientes ancianos hipertensos seguidos durante una media de 41 meses, presentaron una mayor incidencia de ictus, no sólo aquellos con un patrón nondipper, sino también aquellos con patrón dipper extremo, existiendo pues una relación entre la incidencia de ictus y el patrón circadiano de la PA en

forma de J. En estos pacientes, tanto la frecuencia de ictus silentes en la resonancia basal, como la incidencia de nuevos ictus durante el seguimiento fue mayor en el grupo dipper extremo que en el grupo dipper, y el 27% de estos nuevos ictus correspondían a ictus isquémicos que ocurrían durante el sueño (*Kario K et al., 2001*).

Resumiendo podemos decir que en nuestra muestra la mayoría de los pacientes eran non-dipper y los que presentaba HTN eran sobre todo dippers, sin poder diferenciar dipper de dipper extremo dado el escaso número de pacientes.

Desde el punto de vista de tratamiento, sí hubo diferencia significativa en cuanto al número de fármacos entre los grupos (1,92 sin HTN vs 1,37 con HTN  $p$  0,04), de forma que, de los pacientes tratados, la politerapia fue más frecuente en el grupo sin HTN (52% vs 36,2%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en relación a la administración nocturna de fármacos y la aparición de HTN. De hecho, en el estudio multivariante se corrobora que los antihipertensivos administrados de noche no se relacionan con la HTN. Por tanto, ni el uso de más fármacos antihipertensivos ni el uso de los mismos de noche parecen ser la causa de la HTN en nuestro caso.

Aunque el antecedente de HTA fue similar en ambos grupos, existía una tendencia (no significativa) a una mayor frecuencia de miocardiopatía hipertensiva por ecocardiografía en el grupo sin HTN. Esto, unido a un mayor uso de politerapia en este grupo invitan a pensar que la HTA en ellos fuera más severa, o dicho de otra manera, que los que presentaron HTN eran menos hipertensos y probablemente las necesidades de tratamiento tras el ictus fueran distintas en ambos grupos.

Desde el año 2004, y a raíz de la publicación del estudio PROGRESS, las recomendaciones nacionales e internacionales sobre la HTA en prevención secundaria del ictus inciden en la necesidad de iniciar tratamiento en aquellos pacientes hipertensos o incluso normotensos que hayan sufrido un ictus (*PROGRESS Group, 2001*). En la última revisión de AHA/ASA, aunque los autores no proponen un objetivo absoluto de PA, recomiendan una reducción de 10/5mmHg y unas cifras de normotensión de menor de 120/80 mmHg (*Furie KL et al., 2011*). No obstante, nuestro estudio pone en duda dichas

recomendaciones, demostrando que someter de forma indiscriminada a pacientes con ictus reciente a un tratamiento antihipertensivo puede provocar valores tensionales que comprometan la perfusión cerebral y que contribuyan a medio plazo a aumentar la morbimortalidad de dichos enfermos.

Cuestionando la idea de que a menor PA, menor riesgo vascular se ha publicado en los últimos años diversos artículos. En un estudio sobre más de 5000 pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, ictus o aneurisma abdominal) seguidos durante una media de 5 años, evaluaron la incidencia de un nuevo evento vascular y la mortalidad por cualquier causa. De nuevo corroboraron que la relación entre estos parámetros y la PA seguía una curva en forma de J (*Dorresteiji JAN et al., 2012*).

En relación al ictus, en un análisis observacional post-hoc del estudio PRoFESS sobre unos 20.000 pacientes con ictus aterotrombótico reciente, estudiaron la asociación con la recurrencia de un nuevo ictus durante un seguimiento de dos años y medio y los distintos valores de PAS: muy baja normal (<120mmHg), baja-normal (120-<130mmHg), alta-normal (130-<140mmHg), alta (140-<150mmHg) y muy alta ( $\geq 150$ mmHg). Encontraron que los grupos con PAS < 120 y >140mmHg se asociaron a mayor recurrencia de ictus (*Ovbiagele B et al., 2011*).

En un metaanálisis de 11 estudios con 42.572 participantes y 794 ictus, los autores mostraron que el alcanzar valores de PAS < 130 mmHg en comparación con 130 a 139 mmHg sólo aportó beneficio en la reducción de riesgo de ictus en aquellos individuos con factores de riesgo pero no a aquellos con enfermedad cardiovascular establecida (*Lee M et al., 2012*).

Como comentamos en la introducción, recientemente se han publicado los resultados del estudio SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke trial) sobre prevención secundaria de ictus en pacientes que habían sufrido un ictus lacunar en los 6 meses previos (n=3000) con dos intervenciones: aspirina versus doble antiagregación y tratamiento antihipertensivo intensivo (PAS<130mmHg) versus convencional (PAS 130-149mmHg). No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la reducción de ictus en general, ictus

discapacitantes o fatales en el grupo con terapia intensiva, mientras que si demostraron una reducción del riesgo de hemorragia en dos tercios. En cuanto a efectos secundarios, hubo un mayor número de síncope ortostáticos en el grupo con tratamiento intensivo (11 frente a 5) (SPS3 Study Group, 2013).

Una especial mención merece el grupo de los individuos considerados muy ancianos. En relación al uso de antihipertensivos, ya se ha comentado que un metaanálisis demostró en mayores de 80 años que, a pesar de que el tratamiento redujo el riesgo de ictus (35%) y de eventos cardiovasculares de forma significativa (27,9%  $p < 0.001$ ) no tenía efecto, sin embargo, sobre la mortalidad total (RR 1.06, IC 95% 1.089-1.25), ésta sólo se reducía en aquellos estudios con menor descenso de la PA y terapia antihipertensiva menos intensiva (Bejan-Angoulvant T et al., 2010). Un ejemplo de ello es el estudio HYVET (the Hypertension in the Very Elderly Trial), donde se aleatorizaron 3845 pacientes hipertensos muy ancianos ( $\geq 80$  años) tratados con indapamina frente a placebo. Se observó una reducción del riesgo de ictus y de la mortalidad por cualquier causa (HR 0,79%, IC 95% CI 0,65-0,95), pero una vez más el objetivo de PA fue bastante elevado para lo que recomiendan las guías actuales (150/80mmHg), siendo el grado de consecución reducido (48% en el grupo tratado y 19,9% en el control) además de tratarse de individuos con escasa comorbilidad (Beckett NS et al, 2008; Castilla-Guerra L et al, 2012).

Por tanto, en contra de lo que recomienda la AHA/ASA de tratar con agentes antihipertensivos a todos los individuos tras un ictus, nosotros abogamos por realizar un tratamiento más individualizado y, en base a los resultados de la monitorización ambulatoria, es decir, una cronomodulación del tratamiento antihipertensivo, al menos durante los primeros 6 meses tras el evento.

Concretando, podemos decir que los individuos que no presentaron HTN eran más hipertensos porque tenían valores de PA más elevadas, eran menos dippers, tenían más tratamiento antihipertensivo y una tendencia a la mayor afectación de órganos dianas (cardiopatía hipertensiva).

A la vista de lo expuesto, nos planteamos buscar una ecuación que nos predijera la aparición episodios de HTN.

Resultaron ser predictores de HTN la presencia de hipotensión diurna (HTD) y presentar un patrón circadiano con descenso nocturno mayor o igual al 10% (con HTN 64% vs 29% en, no HTN  $p < 0.001$ ) mientras que el diagnóstico de HTA en la MAPA se relacionó de forma inversa con la presencia de HTN. No mostraron significación estadística la edad, tener un antecedente de HTA, el uso de fármacos antihipertensivos por la noche o la situación funcional.

Retomando el inicio de nuestra discusión sobre la importancia de la HTN, intentamos analizar las posibles implicaciones pronósticas en nuestra muestra.

Como se recoge en el apartado de Resultados, aproximadamente uno de cada tres sujetos (el 28%), tras un año de seguimiento, fueron incluidos en grupo de mal pronóstico, siendo éste valorado mediante una variable compuesta que incluía mala situación funcional, aparición de eventos cardiovasculares o el ser éxitus letalis en ese periodo.

En el análisis univariante una mayor edad, tener un ictus previo, junto con la presencia de HTN se asociaron a un peor pronóstico global, mientras que la bajada de la tensión arterial nocturna en relación a la diurna se asociaba a un mejor pronóstico global. No obstante, una vez realizado el análisis multivariante la presencia de HTN perdió su valor pronóstico, permaneciendo las otras variables como pronósticas en dicho análisis. De hecho, a corto plazo, los pacientes con HTN en el análisis univariante presentan mejor pronóstico, ya que se incluyen en el grupo de mal pronóstico 16 pacientes de los 41 que no presentan HTN (el 39%) frente a 12 de 59 de los que presenta HTN (el 20,3%) ( $p=0.034$ ). Pero, como se ha comentado esta asociación no se mantiene en el análisis multivariante. La explicación más probable es que aquellos pacientes que presentan HTN están incluidos principalmente los sujetos con descenso nocturno de la PA (patrón dipper o dipper extremo), manteniéndose esta variable como pronóstica cuando se realiza el estudio multivariante. De hecho, de los 28 pacientes (el 28% de la muestra) que presentan descenso de la PA por la noche, 22 (el 78,5%) están incluidos en el grupo con NTH, siendo la correlación HTN frente a descenso nocturno de la PA estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ). Por lo tanto, la HTN no se asocia con el pronóstico a corto plazo de los pacientes con ictus reciente en base a la variable pronóstica evaluada. Posiblemente, estos pacientes que, una vez pasada la fase aguda

del ictus, presentan tensiones más bajas y frecuentes episodios de HTN desarrollen a largo plazo un peor pronóstico vital. De hecho, ya hemos comentado varios estudios que demuestran que en pacientes con ictus reciente, una reducción intensiva de la PA no significa un mejor pronóstico para el enfermo (*Lee M et al., 20012*).

También hemos visto anteriormente el subanálisis del estudio PROFESS (*Ovbiagele B et al., 2011*) donde los pacientes con PAS <120mmHg presentaron una mayor tasa de recurrencia de ictus. En otro estudio llevado a cabo por el mismo autor, éste intenta demostrar si dicha tendencia se modifica a lo largo del tiempo y observó sobre 3,680 pacientes con ictus reciente no cardioembólicos seguidos durante dos años, que la tasa de recurrencia en aquellos con PAS <120mmHg fue mayor que en los sujetos que presentaron PAS >140mmHg, siendo esta diferencia estadísticamente significativa tras los 6 meses de haber sufrido el ictus. Evidentemente, el estudio no tenía potencia estadística suficiente como para extrapolar estos resultados a la población general y una interpretación de ello podría ser que los pacientes con PA más baja tienen una situación sistémica peor y por tanto mayor riesgo de complicaciones (*Ovbiagele B, 2012*). Sin embargo, otra posible lectura podría ser que los mecanismos de autorregulación cerebral, como sabemos, están alterados en la fase aguda del ictus haciendo que el tejido cerebral tenga mayor intolerancia a la hipotensión, sobre todo en los individuos hipertensos donde la curva de autorregulación está desplazada hacia la derecha.

Probablemente, con el paso del tiempo estos mecanismos de autorregulación, alterados en la fase aguda del ictus, se reestablezcan y permitan una mayor tolerancia a cifras de PA más bajas. En una revisión de 23 estudios sobre autorregulación cerebral e ictus con doppler transcraneal, encontraron que la autorregulación cerebral estaba alterada, incluso en los ictus menores de forma bilateral, que empeoraba en los primeros 5 días del evento y que posteriormente se recuperaba en los 3 meses, aunque los resultados tenían limitaciones metodológicas (*Aries MJH et al., 2010*).

En resumen podemos concluir que se ha correlacionado un pronóstico negativo tras un ictus con una PAS baja, un patrón nondipper o patrón dipper extremo, pero no hay estudios en relación a la HTN. En nuestro estudio tampoco hemos

podido demostrar que la HTN sea un factor pronóstico a corto plazo, probablemente por tratarse de una muestra reducida y un seguimiento de escasa duración, pero el demostrar que estos episodios de HTN existen y son frecuentes abre una nueva línea de investigación para futuros estudios diseñados con este fin.

# **CONCLUSIONES**

1.- La HTN es frecuente en los pacientes que han sufrido un ictus reciente

(59% de nuestra muestra).

2.- La HTN no se correlaciona con la hipotensión arterial clínica ni sistólica ni diastólica por lo que no es posible predecirla mediante la toma de tensión arterial clínica.

3.- La HTN se correlaciona con la hipotensión diurna y con la presencia del descenso de la PA diastólica nocturna (patrones dipper y dipper extremo diastólicos) en la MAPA de 24h.

4.- Los pacientes con un mejor control tensional, presentan mayor frecuencia de episodios de HTN.

5.- La HTN no se correlaciona con el uso de fármacos antihipertensivos administrados de noche.

6.- A los 6 meses del ictus existe una pérdida del ritmo fisiológico de la PA predominando en un 72% el patrón non-dipper o riser. Esto podría interpretarse como una alteración en los mecanismos de autorregulación cerebral a medio plazo.

7.- Para un adecuado control de la PA en pacientes que han sufrido un ictus proponemos la realización de MAPA con el fin de detectar HTN y otros parámetros alterados en esta población como es el patrón circadiano.

8.- Nosotros proponemos, en contra de las recomendaciones actuales de tratar a todos los individuos que han sufrido un ictus con agentes antihipertensivos, que este tratamiento debe ser individualizado en base a los resultados de un estudio MAPA, con el fin de obtener un adecuado control PA que asegure cifras que no comprometan el flujo cerebral.

10.- En nuestro estudio, la HTN no se correlaciona a corto plazo con un peor pronóstico funcional, vital o la aparición de eventos cardiovasculares.

11.- Son necesarios nuevos estudios a largo plazo específicamente diseñados para ver la implicación pronóstica de la HTN a largo plazo.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
2. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG: Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 1250-1255.
3. Aho K, Harmsen P, Hatano S et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ.* 1980; 58(1): 113-30.
4. Alvarez Sabin J, Molina C, Abilleira S et al. Stroke Code Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin* 1999; 113(13):481-3.
5. Anderson CS, Huang Y, Wang JG et al. INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomized pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7:391-9.
6. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere, A, Álvarez Sabin J, Soler L. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de neurología. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E. (Ed). *Guía para el tratamiento y prevención del ictus.* 2006; PP: 1-23.
7. Aries MJH, Elting JW, De Keyser J, et al Cerebral Autoregulation in Stroke: A Review of Transcranial Doppler Studies. *Stroke* 2010, 41:2697-704.
8. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al, the PROGRESS Collaborative Group: Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-8.
9. Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke.* 2003; 34:2420-5.
10. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981; 12: 723-5.

11. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337:1521-6.
12. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, et al. Low dose betablockade in acute stroke ("Best" Trial): an evaluation. *BMJ*. 1988; 296:737-41.
13. Bath P, Chalmers J, Powers W, et al. International society of hypertension writing group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003; 21:665-72.
14. Beckett ND, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Eng Med* 2008; 358: 1887-98.
15. Beckett NS, Giggey P.P, Thayer J. F., Thayer and Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension* 2005 45(3):374-9.
16. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright J.M. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2010, 28:1366–72.
17. Bogousslavsky, G Van Melle and F Regli. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988; 19:1083-92.
18. Bridgen G, Broadhurst p, Cashman P, et al. Effects of non-invasive ambulatory blood pressure devices on blood pressure. *Am J Cardiol* 1991; 66: 1396-8.
19. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke*. 1998; 29:1504-9.
20. C.A. Feldstein. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012 32(3):753-63.
21. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, Alvarez-Suero J: Secondary stroke prevention in the elderly: new evidence in hypertension and hyperlipidemia. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 586-90.

22. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, Espino-Montoro A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in stroke survivors: do we really control our patients? *Eur J Intern Med.* 2009; 20:760-3.
23. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, Romera-Tellado M, Álvarez-Suero J. Primary stroke prevention in the elderly: current evidence in the treatment of arterial hypertension. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012 May-Jun; 47(3):119-24.
24. Castillo J, Leira, R, Garcia, MM et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004. 35(2):520-6.
25. Castillo J. Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment. *Cerebrovascular Dis* 1999; 9(suppl 3): 1-8.
26. Chalmers J, Arima H. Management of hypertension. Evidence from the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration and from major clinical trials. *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 119 (6): 373-80.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Blach HR et al The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003. 42:1206- 52.
28. Chrysant SG: Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol* 2010; 106: 825-29.
29. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Ed: Prous Science. Barcelona 2006.
30. Cugini P, Tubani L, Sesana G, et al. The role and chronobiometric study of ambulatory arterial pressure monitoring in hypertensive patients with a recent cerebral ischemia episode. *Recenti Prog Med.* 1997 ;88:383-7
31. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1339-44.
32. Dahlof B, Server PS, Pouler NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavia Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering

- Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.R
33. Dahlöf B, Devereux RB, Julius S et al. Characteristics of 9194 Patients With Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study. *Hypertension* 1998; 32:989-97.
  34. Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens.* 1997 Jul; 10(7 Pt 1):705-13.
  35. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens.* 1996 Apr; 9(4): 342-60.
  36. Degaute JP, van de Borne P, Kerkhofs M, et al. Does non-invasive blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 1992; 10: 879-85.
  37. Devereux R.B. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. *Hypertension.* 1987; 20:1251-60.
  38. Díaz Guzmán J, Egido Herrero J, Fuentes B et al, en representación del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Incidencia del ictus en España: Estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol.* 2008; 47: 617-23.
  39. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee, PPROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PPROFESS). *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(5-6):368-80.
  40. Diener HC: Preventing stroke: the PPROFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens Suppl* 2009; 27:S31–S36.
  41. Dorresteijn JAN, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation Between Blood

- Pressure and Vascular Events and Mortality in Patients With Manifest Vascular Disease J-Curve Revisited. *Hypertension* 2012; 59:14-21.
42. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG for the TIA Working Group. Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004; 62: 29-34.
43. Eigenbrodt M L, Rose K M, Couper D J, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study, 1987–1996. *Stroke* 2000; 31:2307-13.
44. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. Disponible en:  
[www.msssi.gob.es/.../sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf](http://www.msssi.gob.es/.../sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf)
45. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology 2003; 21:1011-53.
46. Evangelista A, Alonso AM, Martín R et al. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on Ecocardiography. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 663-83.
47. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circulation* 1990; 66:8-17.
48. Furie K L, Kasner S, Adams SERJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2011; 42:227-76.
49. Goldstein LB, Chaturvedi A, Bushnell CD et al. Guidelines for the Primary Prevention of stroke: A guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke. *Stroke* 2011, 42:517-58.
50. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210:155-62.
51. Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència

- d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2006/15.
52. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study. *Stroke* 2007;38:1881-5.
53. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-74.
54. Hankey GJ, Gubbay SS. Focal cerebral ischaemia and infarction due to antihypertensive therapy. *Med J Aust.* 1987; 146(8):412-4.
55. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25:1554–64.
56. Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, et al. Ambulatory Versus Home Versus Clinic Blood Pressure The Association With Subclinical Cerebrovascular Diseases: The Ohasama Study. *Hypertension.* 2012; 59:22-8.
57. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica.* 1999; 213(2):76-96.
58. HDFP group. The hypertension detection and follow-up program: Hypertension detection and follow-up program cooperative group. *Prev Med.* 1976 Jun; 5(2):207-15.
59. Hodgkinson J, Sheppard JP, Heneghan C et al. Accuracy of ambulatory blood pressure monitors: a systematic review of validation studies. *J Hypertens.* 2013; 31:239-50.
60. HOPE group. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
61. Instituto de Estadística de Andalucía [Internet]. Anuario Estadístico de Andalucía. 2008. Disponible en URL: [www.ine.es](http://www.ine.es). [acceso el 1 de mayo de 2011].

62. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Defunciones según Defunciones según la causa de muerte. 2005. Disponible en URL: [www.ine.es](http://www.ine.es). [acceso el 1 de mayo de 2011].
63. Jain S, Namboodri KKN, Kumari S, et al. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurology* 2004; 4:1.
64. Jansen PA, Schulte BP, Meyboom RH, et al. Antihypertensive treatment as a possible cause of stroke in the elderly. *Age Ageing*. 1986; 15(3):129-38.
65. JATOS study group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008 Dec; 31(12):2115-27.
66. Jauch EC, Saver JJ, Adams H P, et al. Guidelines for the Early Management of patients with acute ischemic stroke: a guidelines for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870-947.
67. Jiménez- Hernández MD, Alcázar Romero PP, Alés Otón E, et al. Plan Andaluz de Atención al ictus 2011/2014. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/.../plan\\_ictus/Plan\\_ICTUS\\_2010.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/.../plan_ictus/Plan_ICTUS_2010.pdf)
68. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369: 283-92.
69. Kantola I, A Terent A, M Kataja, et al. ACE-inhibitor therapy with spirapril increases nocturnal hypotensive episodes in elderly hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2001; 15: 873-8.
70. Karachalios GN, Charalabopoulos A, Papalimneou V, et al. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract*. 2005; 59:562-70.
71. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-5.
72. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke Prognosis and Abnormal Nocturnal Blood Pressure Falls in Older Hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852-7.

73. Kim SJ, Kuklov A, Kehoe R F, et al. Sleep-Induced Hypotension Precipitates Severe Myocardial Ischemia. *Sleep* 2008; 31(9):1215-20.
74. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension; analysis based on 11 major randomized trials. *Blood Press* 2001; 10:190-2.
75. Klijn CJM, Kappelle L J. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1008–17.
76. Kuwajima I, Susuki Y, Shimosawa T, et al. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 67: 1307-11.
77. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 19; 338:b1665.
78. Law N, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assessment* 2003; 7.
79. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35:776-85.
80. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Does achieving an intensive versus usual blood pressure level prevent stroke? *Ann Neurol*. 2012; 71:133-40.
81. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. The collaborative group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002; 33:1315-20.
82. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data on one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
83. Liu Y, Mituska S, Hashizuma K, et al. The sequential change of local cerebral blood flow and local cerebral glucose metabolism after focal cerebral ischaemia and perfusion in rat and the effects of MK-801 on local cerebral glucose metabolism. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139:770-9.
84. López-Albente G, Pollán M, Aragonés N et al. En: Tendencias de la Mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de

- nacimiento y del periodo de muerte. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.2002.  
 Disponible en: [http://publicaciones.isciii.es/view\\_doc.jsp?id=148](http://publicaciones.isciii.es/view_doc.jsp?id=148)
- 85.Lu GC, Cheng JW, Zhu KM, et al: A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke. *Stroke* 2009; 40: 3876-8.
- 86.Mancia G, De Baker G, Dominiczak A et al. 2007 Guideline for the Management of Arterial Hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH)and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
- 87.Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society Hypertension (ESH) and of the European Society Cardiology (ESC) *Journal of Hypertesion* 2013,31:1281-357.
- 88.Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, et al. Estimación de la incidencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(6):573-80.
89. Matías-Guiu J. La investigación en epidemiología del ictus en España. ¿Estudios de base poblacional o utilización de aproximaciones a partir del CMBD? *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:563-4.
- 90.Morgenstern LB, Hemphill III JG, Anderson C, et al . Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke. *Stroke*. 2010; 41:2108-29.
- 91.National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular disease III. *Stroke* 1990; 21: 637-741.
- 92.O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*.2003; 21:821-48.
- 93.Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension inthe elderly: valsartan in elderlyisolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010 Aug; 56(2):196-202.

94. Organización Mundial de la Salud. The Atlas of disease cardiovascular and stroke. Disponible en: <http://who.int/home-page/index.es.shtml>. [Updated March 2013].
95. Ovbiagele B. Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Jul; 22(5):633-8.
96. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. PROFESS Investigators. Level of Systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306: 2137-44.
97. Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, et al. Antihypertensive medications prescribed at discharge after an acute ischemic cerebrovascular event. *Stroke.* 2005 Sep; 36(9):1944-7.
98. Parera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1:33-42.
99. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995 Sep; 108(9):710-7.
100. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part1: Blood pressure measurement in Humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professionals and Public Education of The American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005; 45:142-61.
101. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variation: dippers and non-dippers. *Circulation* 1990; 81: 700-2.
102. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8:48–56.
103. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287):1033-41.
104. Pullicino PM, McClure LA, Wadley VG, et al. Blood pressure and stroke in heart failure in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke* 2009 Dec; 40(12):3706-10.

105. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Archives of Neurology* 2003. 60(2): 223-8.
106. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007; 25:32-8
107. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 2008; 118:176-187.
108. Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocritical Care*. 2007; 6:56 -66.
109. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34(11):2741-8.
110. Redon J, Liao Y, Lozano JV, et al. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994; 12: 947-53.
111. Reinprecht F, Axelsson J, Siennicki-Lantz A, et al. Low nocturnal blood pressure is associated with reduced cerebral blood flow in the cohort "Men born in 1914". *Int J Angiol*. 2008; 17:71-7.
112. Roman M, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens* 1997; 15: 959-76.
113. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005; 366: 29–36.
114. Sasaki M, Ando H, Fujimura A. Lack of nocturnal blood pressure fall in elderly bedridden hypertensive patients with cerebrovascular disease. *Chronobiol Int*. 2012; 29:62-5.
115. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al: The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003 Jul;34(7):1699-703.
116. Schrader J, Lüders S, Kulschewski, et al. A Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention:

- principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES).  
Stroke. 2005 Jun; 36(6):1218-26.
- 117.Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía española de hipertensión arterial 2005. Medida de la presión arterial. Hipertensión 2005; 22 suplemento 2: 16-26.
- 118.SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomized trial. Lancet. 2013 Aug 10; 382:507-15.
- 119.Staals J, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, et al. Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. Stroke 2009; 40:3264-8.
- 120.Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med. 1993 Mar 8; 153(5):598-615.
- 121.Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. Circulation 1976; 53: 720-27.
- 122.Strauss MH, Hall A: Angiotensin receptor blockers should be regarded as first-line drugs for stroke prevention in both primary and secondary prevention settings: no. Stroke 2009; 40: 3161-2.
- 123.Tan TW, Eslami MH, Kalish JA et al. The need for treatment of hemodynamic instability following carotid endarterectomy is associated with increased perioperative and 1-year morbidity and mortality. J Vasc Surg 2014 Jan; 59(1):16-24.
- 124.Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. AM Heart J 2004; 148:52-61.
- 125.The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT. Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients

- randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000; 283:1967-75.
126. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
127. Traon AP, Costes-Salon MC, Galinier M et al. Dynamics of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *J neurol Sci* 2002; 195: 139-44
128. Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. In "Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics". White WB. Humana Press. New Jersey. 2001; Ps 191-218.
129. Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press*. 2007; 16(1):13-9.
130. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21(11):1983-92.
131. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004 Jan; 43(1):18-24.
132. World Health Organisation. Burden of Stroke 2002. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf)
133. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. Disponible en: [www.who.int/whr/2002/en/whr02\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf)
134. Yamamoto Y, Ohara T, Nagakane Y, et al. Chronic kidney disease, 24-h blood pressure and small vessel diseases are independently associated with

- cognitive impairment in lacunar infarct patients. *Hypertens Res.* 2011; 34:1276-82.
135. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke.* 2002; 33:297-305.
136. Zaharchuk G, Mandeville JB, Bogdanov AA Jr, et al. Cerebrovascular dynamics of autorregulation and hypoperfusion. An MRI study of CBF and changes in total and microvascular cerebral blood volume during hemorrhagic hypotension. *Stroke* 1999; 30:2197-205.
137. Zakopoulos N, Spengos K, Tsivgoulis G, et al. Assessment of blood pressure control in hypertensive stroke survivors: an ambulatory blood pressure monitoring study. *Blood Press Monit.* 2006; 11:235-41.
138. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923–34.
139. Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Stroke .*Hypertension.* 2006; 48:187-95.

## ANEXO

### Anexo 1

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA FIBRINOLISIS INTRAVENOSA

1. Diagnóstico clínico de ictus
2. Menos de 4.5 horas de evolución. (3h si mayor de 80 años)
3. Edad:  $\geq 18$  años
4. Rankin previo  $\leq 2$

## Anexo 2

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA FIBRINOLISIS INTRAVENOSA

1. Déficit detectado al despertar o levantarse de la cama (considerar hora inicio la última vez que fue visto normal).
2. Crisis epiléptica al comienzo del ictus.
3. Glucemia <50 mg/dl ó >400 mg/dl.
4. HTA grave no controlada.
5. TA sistólica >185 mmHg o TA diastólica >105 mmHg que no desciende tras tratamiento hipotensor no agresivo.
6. En tratamiento con anticoagulación oral o HBPM.
7. Uso de heparina en las últimas 48h y TTPA prolongado.
8. Diátesis hemorrágica conocida.
9. Hemorragia grave manifiesta o en los últimos 21 días (incluyendo sangrado gastrointestinal o urinario)
10. Sospecha o historia conocida de hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea o después de hemorragia por aneurisma.
11. Cualquier historia de lesión del sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
12. Ictus (excepto AIT) o TCE grave en los últimos 3 meses. Ictus isquémico previo y diabetes mellitus.
13. Aneurismas arteriales, malformaciones arteriales/venosas.
14. Punción de vaso sanguíneo no compresible (yugular o subclavia) en los últimos 10 días.
15. Punción lumbar en los últimos 7 días.
16. Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado.
17. Retinopatía hemorrágica (puede indicarla, por ejemplo, alteración visual en diabéticos).
18. Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos tres meses.
19. Masaje cardíaco externo traumático en los últimos 10 días.
20. Infarto de miocardio en las últimas 4 semanas.
21. Endocarditis bacteriana. Pericarditis.
22. Pancreatitis aguda.
23. Biopsia hepática o pulmonar en los últimos 14 días.
24. Enfermedad hepática grave: Insuficiencia hepática. Cirrosis. Hipertensión portal. Varices esofágicas. Hepatitis activa.
25. Enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada durante los últimos tres meses.
26. Embarazo. Parto obstétrico en el último mes.
27. TC craneal con hemorragia o signos indirectos de infarto extenso. Sospecha de hemorragia subaracnoidea aunque TC normal.
28. Plaquetas: < 100.000 /ml.

**Anexo 3****ESCALA DE RANKIN MODIFICADA**

- 0. Sin síntomas.**
- 1. Sin incapacidad importante**  
Signos y síntomas. Realiza actividades laborales y sociales
- 2. Incapacidad leve**  
Incapaz de realizar todas las actividades previa, pero atiende sus asuntos sin ayuda
- 3. Incapacidad moderada**  
Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas. Necesidad de cuidador al menos 2 veces en semana.
- 4. Incapacidad moderadamente severa**  
Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades. Precisa ayuda para caminar y para actividades básicas. Cuidador 1 vez/día
- 5. Incapacidad severa**  
Encamado, incontinente. Atención constante.
- 6. Éxito**