

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Fredy Andrés Luna Vela MD.

Residente III año Medicina Interna FCI-IC / Universidad del Rosario

Danny Julián Novoa Ramírez MD Esp.

Coordinador Académico Residentes de Medicina Interna FCI-IC / Universidad del Rosario

INTRODUCCIÓN

El manejo de la presión arterial (PA) es un reto terapéutico en el contexto del Accidente Cerebrovascular (ACV) agudo para los médicos que a diario nos enfrentamos a esta común enfermedad. Es clara la heterogeneidad significativa entre los diferentes subtipos de la enfermedad cerebrovascular, y a la incomprensión existente de la etiopatogenia de las variaciones de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral que ocurren dentro de cada forma de presentación de la enfermedad.

Llamativamente hasta la fecha no existe ningún ensayo clínico aleatorizado de fase III que haya demostrado un beneficio de las intervenciones terapéuticas de la PA en los desenlaces clínicos de los pacientes. Es por esto que el tratamiento óptimo de la PA en el ACV agudo es desconocido y las recomendaciones de las guías actuales disponibles en la literatura se fundamentan en pequeños estudios y opiniones de expertos.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad cerebro vascular se ubica como la tercera causa de muerte en la sociedad occidental, solamente superada por la patología cardíaca y el cáncer; y es responsable de uno de los mayores índices de incapacidad física e intelectual. Dejando de lado la edad; la hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante implicado con la patología vascular cerebral. La presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol) aumenta el riesgo de manera exponencial.

Más de un tercio de los pacientes con HTA mueren debido a complicaciones de tipo cerebrovascular, en relación directa con la elevación de la presión arterial o con la ateromatosis vascular acelerada, que agrava la HTA. El mayor éxito del tratamiento antihipertensivo ha sido reducir en más del 40% el riesgo de complicaciones cerebrovasculares atribuibles a la HTA, a pesar de lo cual, éstas siguen representando una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hipertensos.

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado el efecto lesivo vascular desencadenado por la HTA, como en el estudio de Framingham y el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), los cuales están incluidos en el metanálisis de nueve ensayos clínicos que integró 418.343 individuos realizado por MacMahon et al. En el cuál se valoró la asociación entre las cifras de PA (presión arterial), especialmente la presión arterial diastólica (PAD), la incidencia de ACV y enfermedad coronaria, que mostró una relación positiva con ambas entidades.

Aunque todos los estudios han encontrado una relación directa entre el ACV y la PAD, en algunos de ellos se ha logrado comprobar que la PAS se asocia de manera más intensa con el ACV. De hecho, los resultados del estudio MRFIT sugieren que es la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) el principal predictor de daño cerebrovascular.

Datos de la National Stroke Association afirman que la hipertensión arterial multiplica por seis el riesgo de padecer un ACV y se estima que el 50% de los infartos isquémicos y el 48% de las hemorragias cerebrales se presentan en pacientes con HTA. La incidencia de ACV en la población general es aproximadamente de 150-200 casos por 100.000 habitantes/año, cifra que se duplica por cada década de la vida a partir de los 55 años de edad. La tasa de mortalidad atribuible al ACV está entre 35 y 200/100.000 habitantes/año, con algunas variaciones dependiendo del país; siendo la mortalidad global a lo largo del primer mes de un 15%-30% para el infarto cerebral y de un 40%-80% para la hemorragia cerebral.

Adicionalmente la HTA también tiene un papel como factor de riesgo en las llamadas lesiones cerebrovasculares silentes, específicamente los infartos lacunares y la leucoaraiosis, esta última definida como alteraciones en la señal de intensidad en la resonancia magnética cerebral de la sustancia blanca vista en pacientes geriátricos. El Cardiovascular Health Study que evaluó 3.301 pacientes mayores de 65 años, de los cuáles 44% tenían HTA, la incidencia de leucoaraiosis fue del 87%. Y si bien existen otros factores relacionados como dislipemia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, la HTA es el más importante. Respecto a este tipo de lesiones la importancia fisiopatológica y en desenlaces clínicos se basa en el aumento del riesgo de desarrollar un ACV y en mayor deterioro de la

función cognitiva. Diferentes ensayos clínicos han evaluado desenlaces en cuanto a mortalidad, funcionalidad y metas de presión arterial en los diferentes tipos de accidente cerebrovascular Tabla 1.

Tabla N.1. Estudios de manejo de la presión arterial (PA) en ACV.

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	# PACIENTES	TIPO DE ACV	CONCLUSIONES
ATACH2010	Prospectivo	60	HIC	Reducción rápida e intensiva de PA después de HIC es factible y segura.
Beseoglu et al. 2010	Retrospectivo	105	HSA	Menor PAS máxima, menor variación de PAS y mayor PAS mínima están asociadas con mejor estado funcional al egreso después de HSA
COSSACS. 2010	Ensayo aleatorizado prospectivo	763	ACVi, HIC	Si bien continuar antihipertensivos luego del accidente cerebrovascular reduce la PA, no hay diferencias significativas en la dependencia funcional o muerte a las 2 semanas, es de bajo poder estadístico
INTERACT 2010	Ensayo aleatorizado prospectivo	296	HIC	Rápida e intensa reducción de la PA después de HIC, reduce el riesgo de expansión del hematoma.
Geeganage et al. Cochrane 2010	Metanálisis	7649	ACVi, HIC	No se encontró evidencia suficiente para concluir si la intervención de la PA afecta los desenlaces después del accidente cerebrovascular agudo.
Grise et al. 2011	Retrospectivo	1739	ACVi	Cuando los médicos de emergencias optan por

				reducir la PA en ACVi, a menudo se reduce por debajo de umbrales de tratamiento recomendados y disminuyen más rápidamente de lo recomendado en las guías.
Mayer et al. 2011	Prospectivo Observacional	432	ACVi, HIC, HSA	Encontró que la PA mínima registrada y la reducción excesiva de la PA pueden contribuir a la mortalidad después de un accidente cerebrovascular.
Ntaios et al. 2011	Prospectivo Observacional	791	ACVi	Existe una relación en forma de U entre la PAS y una asociación entre los desenlaces y la dirección y magnitud del cambio de PA durante las primeras 48 horas después del accidente cerebrovascular.
Ohwaki et al. 2009	Retrospectivo	100	HIC	El riesgo de deterioro neurológico precoz en HIC comienza a aumentar a medida que la PAS cae por debajo de 123mmHg.
Pezzini et al. 2011	Prospectivo observacional	264	ACVi, HIC	Ambas una PA elevada y un incremento de la variabilidad de la PA impactan a corto y mediano plazo en los desenlaces de pacientes con HIC, y en menor medida en ACV isquémico
SCAST 2011	Ensayo prospectivo aleatorizado	2004	ACVi, HIC	Aunque con bajo poder, se observó una tendencia de incremento en eventos vasculares y peores desenlaces funcionales en pacientes que iniciaron candesartán después de un ACVI isquémico

PA: presión arterial, PAS: presión arterial sistólica, ACVi: ACV isquémico, HIC: hemorragia intracerebral, HSA: hemorragia subaracnoidea.

FISIOPATOLOGÍA

El cerebro es un órgano con una elevada actividad metabólica, y aunque solo representa el 2% del peso corporal total, consume aproximadamente el 20% del oxígeno sanguíneo, para lo cual recibe en promedio un 15% del gasto cardiaco basal. Bajo condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es del orden de 50-60 ml/100g/min. El flujo sanguíneo cerebral es una relación entre la presión de perfusión cerebral (PPC) y la resistencia vascular cerebral (RVC):

$$\text{FSC} = \text{Presión de perfusión cerebral (PPC)} / \text{Resistencias vasculares cerebrales (RVC)}$$

Donde la presión de perfusión cerebral representa la diferencia entre la presión en la arteria al ingresar en la circulación cerebral y la presión venosa de retorno. En condiciones de normalidad la presión venosa de retorno es mínima y por esto la PPC es similar a la presión arterial sistémica. Así con una PPC normal, las variaciones en el FSC son secundarias a cambios en las RVC.

Existen múltiples mecanismos que regulan el flujo sanguíneo cerebral (FSC), donde el más importante es la autorregulación, el cuál es mediado por los cambios en las RVC, así los vasos sanguíneos cerebrales se dilatan en respuesta a una caída de la presión arterial y presentan vasoconstricción cuando se produce un incremento de la misma.

De esta forma se asegura que el FSC permanezca constante a pesar de que se produzcan grandes fluctuaciones de la presión arterial, que pueden oscilar entre 50 y 160 mmHg (límite inferior y superior). Adicionalmente la activación del sistema nervioso autónomo

simpático (SNA-S) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) desplazan la curva de autorregulación hacia la derecha.

Pero se debe tener presente que en el paciente hipertenso, el valor absoluto del FSC es el mismo que en el normotenso, ya que la curva de autorregulación cerebral se encuentra desplazada hacia la derecha tanto en el límite superior como inferior. Por lo cual, si bien se toleran cifras de presión más elevadas, disminuye la tolerancia a la hipotensión arterial, que puede desencadenar hipoxia tisular por disminución de la presión de perfusión cerebral. A pesar del fenómeno fisiológico de autorregulación cerebral, el aumento persistente de las cifras de presión arterial, típico de la HTA establecida, genera una vasoconstricción sostenida en arterias de pequeño calibre y arteriolas que originará cambios ultraestructurales en los vasos sanguíneos en el espectro de la angiopatía hipertensiva caracterizada fundamentalmente, por una hipertrofia intimal, disminución del diámetro interno y remodelación vascular.

Y es que se ha demostrado que en la circulación cerebral, la Angiotensina II se ha implicado en la generación de especies reactivas de oxígeno, alteraciones de la función vasomotora, acoplamiento neurovascular disminuido, inflamación y remodelación vascular. Además, diferentes estudios en humanos han demostrado que el flujo sanguíneo cerebral se altera durante la hipertensión arterial y la focalización, la intervención terapéutica en el RAAS puede mejorar el flujo sanguíneo cerebral. Es importante destacar que muchos de los efectos anteriormente mencionados han demostrado ser dependiente de NADPH oxidasas. Por lo tanto, la Angiotensina II, NADPH oxidasas y el estrés oxidativo probablemente desempeñan un papel clave en la patogénesis de la hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular.

PRESIÓN ARTERIAL EN ACV ISQUÉMICO

Alteraciones en la presión arterial son comunes en todo el espectro fisiopatológico de un ACV isquémico. Más del 82% de los pacientes que ingresan a urgencias con ACV isquémico tienen una presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg.

Ha sido mostrado en diferentes estudios la relación en forma de U entre la presión arterial al momento de presentación y los desenlaces después del ACV isquémico, donde tanto niveles elevados como bajos de presión arterial se asocian directamente con pobres resultados.

Leonardi-Bee et al. hallaron que por cada 10 mmHg de PAS por debajo de 150 mmHg, el riesgo de muerte temprana incrementó en un 3.6% y el riesgo de muerte tardía y dependencia funcional incrementó en un 17.9%. Adicionalmente por cada 10mmHg de incremento de la PAS por encima de 150 mmHg el riesgo de muerte temprana incrementó 3.8%. Los negativos desenlaces debido al aumento de la PA están relacionados con empeoramiento del edema cerebral, mientras que los pobres resultados en el caso de PA baja pueden ser debidos a hipoperfusión cerebral y eventos cardiacos.

El mal control de la PA es bien reconocido como un factor de riesgo para desarrollo de Hemorragia Intracerebral (HIC) en pacientes con ACV isquémico que fueron tratados con terapia trombolítica. Así rigurosamente se recomienda el mantenimiento de la PA por debajo de 185/100 mmHg en esta población de pacientes.

TRATAMIENTO DE HTA EN ACV ISQUÉMICO

Es bien conocida la asociación entre la HTA y los pobres desenlaces en el ACV isquémico, durante más de 20 años se ha debatido si debemos realizar una intervención directa en la PA para mejorar dichos desenlaces en nuestros pacientes. La PA elevada puede causar mayor lesión neurológica al empeorar el edema cerebral, sin embargo un rápido descenso de la PA puede resultar en deterioro de la isquemia y peores desenlaces. La autorregulación mantiene un flujo sanguíneo cerebral constante independiente de la presión arterial sistémica. Si la autorregulación falla, como se postula ocurre en el ACV, el FSC dependerá directamente de la presión arterial sistémica. Por ende las intervenciones terapéuticas para disminuir la PA deberían proteger el tejido cerebral. Por otra parte, la PA elevada sin tratamiento agrava el edema cerebral y favorece la transformación hemorrágica.

Los estudios acerca de los agentes farmacológicos para el tratamiento de la HTA en ACV tienen resultados controvertidos. Los betabloqueadores y los bloqueadores de los canales de calcio están implicados con mayor deterioro de los desenlaces en ACV isquémico, mientras el candesartán (bloqueador del receptor de angiotensina) disminuye los eventos vasculares recurrentes a los 12 meses de seguimiento; aunque no hay diferencias significativas entre la PA tratada con dicho fármaco vs el grupo placebo. Un reciente estudio, el SCAST un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, no halló diferencias significativas entre los desenlaces de los dos grupos de pacientes con candesartán y placebo. De otro lado un incremento en los eventos vasculares y mayor compromiso de la funcionalidad fueron encontrados en el grupo con candesartán.

El COSSACS un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, en el que se analizó un grupo de pacientes con terapia antihipertensiva antes de la presentación del ACV (isquémico o HIC) dentro de las primeras 48 horas de inicio de los síntomas. Los pacientes fueron aleatorizados para suspender o reiniciar su medicación antihipertensiva usual por 2 semanas después del ACV, con un objetivo primario de muerte o dependencia (evaluada con Escala de Rankin modificada > 3) durante 2 semanas.

De los 763 paciente incluidos en el estudio, el 95% tenían ACV isquémico, a pesar de una diferencia estadísticamente significativa en la presión arterial entre el grupo que detuvo y aquel que continuó la terapia farmacológica con una diferencia media de la PAS de 13 mmHg [95% intervalo de confianza (IC) 10-17, $p < 0,0001$], el estudio tuvo un pobre poder estadístico para detectar una diferencia en el resultado primario debido a la precoz terminación del mismo.

Las guías más recientes para manejo de ACV de la American Stroke Association (ASA) publicadas en el año 2013, se recomienda estrictamente disminuir la PA en pacientes con ACV isquémico que no sean candidatos a terapia trombolítica solo si la PA es mayor de 220/120 mmHg, así como las guías de la European Stroke Organization (ESO) publicadas en el 2008 recomiendan estas mismas directrices de tratamiento.

TERAPIA FARMACOLÓGICA EN ACV ISQUÉMICO

IECAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA

El uso de los iECAs y ARA en ACV agudo han sido una línea de estudio amplio en la literatura reciente. La angiotensina II tiene una actividad antiinflamatoria en la vasculatura y promueve formación de especies reactivas de oxígeno, citoquinas, y moléculas de adhesión que juegan un papel en la respuesta inflamatoria. El estudio ACCESS un ensayo clínico aleatorizado controlado multicentrico doble ciego demostró un efecto neuroprotector del bloqueo del receptor de angiotensina con candesartán cilexetil, el cual parece ser independiente de su efecto hipotensor.

También el SCAT Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial, un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, placebo controlado en el cual 2029 pacientes con ACV agudo isquémico o hemorrágico con PAS >140mmHg fueron aleatorizados para recibir candesartán o placebo dentro las primeras 30 horas de inicio de los síntomas. En el seguimiento a los 6 meses no se encontraron diferencias en el objetivo primario de muerte vascular, infarto del miocardio, o ACV, y una tendencia no significativa de peores desenlaces funcionales en el grupo que recibió candesartán.

En el CHHIPS trial, pacientes hipertensos ya fuese con un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico fueron aleatorizados para recibir lisinopril, labetalol, o placebo dentro de las primeras 36h de inicio del evento cerebrovascular. La mortalidad a los noventa días se redujo un 50% en los que recibieron tratamiento antihipertensivo, pero la significación clínica fue limítrofe ($p=0.05$). No hubo aumento en eventos adversos en los grupos que recibieron terapia antihipertensiva. Ambos fármacos fueron eficaces en reducir

la PA, pero no se encontraron diferencias en el objetivo primario de mortalidad a los 14 días y discapacidad entre los grupos, aunque el estudio tuvo un bajo poder por problemas de reclutamiento.

BETABLOQUEADORES

Los betabloqueadores siguen ocupando el primer lugar entre los agentes farmacológicos empleados para reducir la PA en ACV agudo. Varios estudios antiguos propusieron un efecto neuroprotector de esta familia antihipertensiva. En una reciente revisión retrospectiva de bases de datos, los betabloqueadores usados durante la hospitalización para ACV isquémico agudo redujeron el riesgo de muerte a los 30 días. Interesantemente dicha reducción en la mortalidad desapareció cuando en el análisis se excluyeron las causas cardiovasculares de muerte, lo que sugiere efectos cardioprotectores que son actualmente bien conocidos más que efectos neuroprotectores generados por el bloqueo beta adrenérgico.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Mientras los bloqueadores de los canales de calcio han mostrado una mejoría de los desenlaces en pacientes con enfermedad aneurismática y HSA, pero los mismos efectos no han sido concluyentes en ACV isquémico agudo. Una reciente revisión de Cochrane de 28 ensayos clínicos todos conducidos antes del año 2000 no halló beneficio del uso de bloqueadores de los canales de calcio en desenlaces como discapacidad ó mortalidad en

pacientes con ACV isquémico. Una reciente revisión retrospectiva analizó Nicardipina en infusión reportando una menor variabilidad de la PA y menor necesidad de ajustes de dosis o medicamentos adicionales para alcanzar las metas de PA cuando se comparó con labetalol.

NITRATOS

La preocupación por los efectos antiplaquetarios y propiedades vasodilatadoras cerebrales de óxido nítrico del nitroprusiato de sodio, nitropaste, nitroglicerina, y trinitratogliceril transdérmica (GTN), siguen limitando su uso en ACV isquémico.

Varios estudios pequeños han confirmado la capacidad de la TNG transdérmico para bajar la PA sin cambiar el flujo sanguíneo cerebral o la PIC o que afecten a la función plaquetaria.

El estudio ENOS, el cual se encuentra en curso, es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado controlado, doble ciego, diseñado para determinar la seguridad y eficacia del trinitratogliceril transdérmica (TNG) en reducir la dependencia y mortalidad a los 90 días.

Los resultados del ensayo ENOS puede proporcionar evidencia más definitiva sobre el uso de donantes de óxido nítrico en el accidente cerebrovascular agudo.

TEORÍA DE LA HIPOTENSIÓN RELATIVA EN ACV

Dados los hallazgos fisiopatogénicos que implican que por cada 10 mmHg de PAS por debajo de 150 mmHg en contexto de ACV isquémico, existe un incremento en el riesgo de muerte temprana, tardía y dependencia funcional. Ha surgido como pregunta clínica y de investigación si elevar activamente la presión arterial en pacientes hipotensos con ACV isquémico puede tener un beneficio clínico.

Pero debe tenerse siempre presente que las causas de hipotensión arterial pueden ser efecto de condiciones clínicas corregibles como hipovolemia, choque séptico, falla cardiaca descompensada, u otros eventos cardiovasculares, las cuales deberán ser rápidamente identificadas y corregidas.

Hasta la actualidad, el único ensayo prospectivo que ha tratado de analizar la inducción de la hipertensión arterial en el accidente cerebrovascular isquémico fue el CHHIPS, lamentablemente, sólo un paciente fue inscrito en el brazo que recibió manejo vasopresor. Por lo tanto, no queda claro si la inducción de la hipertensión puede ser benéfica en pacientes con hipotensión relativa y ACV isquémico.

Ntaios et al. analizaron los primeros 2 días de PA en paciente con ACV isquémico en el registro ASTRAL y determinó los desenlaces funcionales a los 3 meses. Los pacientes fueron manejados de acuerdo a las directrices de guías ESO. Pacientes sin un diagnóstico previo de HTA y una baja PA en el momento de presentación se beneficiaban de incrementos modestos en la PA, y los pacientes con diagnóstico previo de HTA y una bajo nivel de PA al momento del ingreso tuvieron peores desenlaces.

Pezzini et al. realizaron un estudio similar al comparar mediciones de la PA durante los primeros 2 días después del accidente cerebrovascular agudo y a las 48-h, con los resultados de MIHHS y escala de Rankin modificada y mortalidad a los 90 días. Los pacientes se manejaron siguiendo las recomendaciones de las guías de la ASA. No se encontró asociación entre la PA y los desenlaces clínicos y de mortalidad de los pacientes con ACV isquémico.

RECOMENDACIONES

Muchos interrogantes quedan acerca del manejo ideal de la PA después de un ACV isquémico.

El más reciente metanálisis del Cochrane Stroke Group que utilizó datos de 43 ensayos clínicos de intervenciones en la PA durante la primera semana en pacientes con ACV isquémico agudo, fracasó en encontrar evidencias para determinar conclusiones definitivas acerca de cuáles deben ser las metas a seguir en el manejo de la presión arterial de pacientes con ACV. Es clara la necesidad de más ensayos clínicos que a futuro nos permitan tomar decisiones basadas en mejores argumentos epidemiológicos.

El ENOS un contemporáneo ensayo clínico tiene planeado seleccionar al azar a 5000 pacientes para 7 días con trinitratogliceril transdérmico versus placebo después de un accidente cerebrovascular isquémico o una HIC, con el objetivo primario de muerte y dependencia funcional (Escala de Rankin modificada > 2) a los 90 días. Los pacientes serán aleatorizados para continuar o suspender la terapia antihipertensiva previa al ACV.

Aunque este ensayo clínico provee además información de cómo guiar el manejo de la PA después del ACV, mas ensayos clínicos están por desarrollarse.

PRESION ARTERIAL EN HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Hipertensión arterial es frecuente en la fase aguda de la HIC, un estudio de prevalencia demostró que el 75% de los pacientes con HIC se presentan con PAS superior a 140 mmHg. Elevación de la PA está relacionado con peores desenlaces post HIC. Fogelholm et al. describieron que la presión arterial media en el primer día fue un predictor de sobrevivida a los 28 días, y Zhang et al. encontraron que por encima de 140 mmHg, aumentos de la PAS se asocian con incrementode riesgo de muerte y discapacidad. El impacto negativo que tiene la hipertensión arterial en los desenlaces de la HIC puede estar vinculado con la contribución de la presión arterial alta a la expansión de hematoma, así como en el desarrollo de edema cerebral perihematoma. El crecimiento del hematoma, que clásicamente ocurre dentro de las primeras horas después de la HIC, se asocia con un mayor deterioro neurológico precoz, aumento de la mortalidad, y peores desenlaces funcionales.

De otro lado el efecto de la presión arterial baja sobre los desenlaces de la HIC no está bien documentado. En su estudio el Dr. Ohwaki et al. encontraron que el deterioro neurológico precoz es más probable en los extremos de la PAS, pero sobre todo por debajo de 120 mmHg de PAS. El menor riesgo de deterioro neurológico precoz se encontró en el rango de 115- 130mmHg de PAS. Siempre las causas corregibles de hipotensión arterial deben ser resueltas rápidamente.

TRATAMIENTO DE HTA EN HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La HTA puede ayudar en el crecimiento del hematoma y aumento del edema cerebral, los cuáles resultan en incremento de la mortalidad y discapacidad. Pequeños estudios observacionales han confirmado que la PA baja en las primeras horas de la HIC disminuye la probabilidad de expansión del hematoma.

El INTERACT aleatorizó 403 pacientes con HIC a tratamiento para reducción intensiva (meta de PAS < 140mmHg) ó según las guías (meta de la PAS <180 mmHg). El riesgo relativo para expansión del hematoma fue de 36% menos en el grupo de terapia intensiva (IC 0-59%, 95%, p = 0.05), lo que valida la hipótesis de cómo una disminución de la PA puede disminuir la expansión del hematoma. Posteriormente el INTERACT2 que se realizó para confirmar estos hallazgos y determinar el impacto de la reducción de la PA a 140 mmHg en desenlaces de funcionalidad de HIC. En el ATACH los investigadores realizaron un estudio de seguridad en la reducción de la PA en agudo HIC. En este estudio prospectivo de fase I, dosis progresivamente elevadas de terapia antihipertensiva se asignaron a los pacientes con HIC que se presentaron dentro de 6 horas de inicio de los síntomas y con PAS de al menos 170 mmHg a uno de los tres target de PAS: 170–200mmHg, 140–170mmHg, or 110–140mmHg. 60 pacientes fueron incluidos de manera uniforme entre las tres cohortes. Fracasos del tratamiento se observaron con mayor frecuencia en la tercera cohorte (con el objetivo más bajo PAS). Las tres cohortes cayeron por debajo de los umbrales de seguridad previamente especificados en cuanto a deterioro neurológico y 72 h-eventos adversos, aunque el número de fracasos de tratamiento en la cohorte de tercero puede confundir estos datos.

Aún así, ATACH, particularmente cuando se analiza en conjunto con INTERACT, proporciona apoyo adicional a la teoría de que la reducción de la PA agresiva es bien tolerada y puede ser beneficioso en la HIC aguda.

RECOMENDACIONES

Aunque los anteriores estudios son promisorios, datos de ensayos en fase III sobre el manejo de la PA en HIC aun están por realizarse. El metanálisis del Grupo Stroke de Cochrane que incluyó pacientes con HIC y pacientes con ACV isquémico, reporta que la evidencia disponible es insuficiente para ofrecer unas recomendaciones específicas para el manejo de PA en HIC.

Con los datos disponibles, la reciente actualización de las guías de la ASA para HIC recomiendan disminuir la PA con medicación intravenosa para aquellos pacientes que tengan PAS > 200 mmHg (PAM > 150mmHg); reducción de la PAS para alcanzar una meta de PAS 160 mmHg (PAM 110mmHg) para pacientes con PAS > 180mmHg (PAM >130mmHg), y monitoreo de la presión intracraneal (PIC) y disminuir la PAS mientras se asegure una presión de perfusión cerebral (PPC) por encima de 60mmHg si se sospecha una elevación de la PIC.

Las guías Europeas recomiendan que pacientes con HTA conocida y PA > 180/105mmHg deben alcanzar una reducción de la PA alrededor de 170/100mmHg. Pacientes sin HTA conocida y PA >160/95 mmHg deberán lograr una reducción de la PA para una meta de 150/90mmHg. Con base a los datos del INTERACT y ATACH, si es posible una reducción más agresiva de la PA en la HIC puede ser bien tolerada.

Los estudios en curso de fase III INTERACT2, ATACHII e ICH ADAPT deberían además contribuir a conocimientos más profundos sobre el manejo de la PA en HIC.

PRESION ARTERIAL EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Después de la HSA, el riesgo de resangrado de un aneurisma no controlado es elevado durante las primeras 24 horas y con peores desenlaces en lo que respecta a funcionalidad y mortalidad.

Aunque la evidencia que demuestra una relación entre incremento de la PA y resangrado aneurismático es limitada, un estudio sugiere que la PAS > 160mmHg es un factor de riesgo independiente para resangrado en la fase aguda de la HSA. Otro estudio retrospectivo confirmó que tratar la HTA en HSA disminuye el riesgo de resangrado pero incrementaba el riesgo de ACV isquémico y no mejoraba los desenlaces clínicos a los 3 meses.

HTA es frecuente en la fase aguda de la HSA con un rango de prevalencia del 56 a 100%. Porque la evidencia disponible es limitada, las recomendaciones de las guías de la ASA para el manejo de la HTA en HSA afirma: "la presión arterial debe ser monitoreada y controlada para equilibrar el riesgo de accidente cerebrovascular, hipertensión relacionada con el resangrado y el mantenimiento del PPC"

Durante la hospitalización, vasospasmo sintomático/isquemia cerebral tardía es una complicación mayor que representa más del 50% de muertes en pacientes con HSA que sobreviven a la hospitalización inicial. La hipotensión es un factor pronóstico directo de pobres desenlaces después de HSA, pero la PA elevada también se ha encontrado que genera un impacto negativo en los desenlaces clínicos. Un reciente estudio retrospectivo, que evaluó el efecto de la PA, PIC, y variación de la PPC en desenlaces a corto plazo, definido como GCS (Escala de coma de Glasgow) y GOS (Escala de desenlace de Glasgow) en pacientes con HSA severa. Los pacientes con mejoría a corto plazo de GCS

tenían significativa menor PAS máxima y rango de PAS, así como significativamente mayor PAS mínima en comparación con aquellos que no mejoraron, ni empeoraron. No se encontraron diferencias en la PIC o PP entre el grupo de mejora frente al grupo constante o grupo de deterioro.

La hipertensión terapéutica es la práctica aceptada en la actualidad para el manejo del vasoespasmio sintomático aunque no hay ensayos clínicos que soporten esta intervención, con el objetivo de impedir el infarto mediante el aumento de PAM, y por lo tanto mejorar el FSC, hasta que los cambios neurológicos se resuelven. Un posible objetivo para la PAS es 160-180mmHg, pero este objetivo debe ser individualizado según la edad, la severidad del cuadro clínico y las comorbilidades cardiovasculares. Hipertensión terapéutica debe ser evitada en el contexto de un aneurisma no asegurado porque existe elevado riesgo de resangrado.

Aún existen muchas incertidumbres respecto al manejo de la PA en la HSA. Con base en la evidencia limitada, la PAS debe mantenerse por debajo de 160mmHg en pacientes con aneurismas que no se han controlado localmente. Para los pacientes con vasoespasmio sintomático y un aneurisma asegurado, la hipertensión terapéutica puede ser benéfica.

CONCLUSIONES

- Extremos en la PAS en pacientes con ACV isquémico tienen un impacto negativo en los desenlaces clínicos, aunque los target meta para el tratamiento son actualmente desconocidos y probablemente varían de paciente a paciente.
- Una rápida e intensiva disminución de la PA en HIC se tolera bien desde un punto de vista de seguridad clínica y disminuye la expansión del hematoma en las

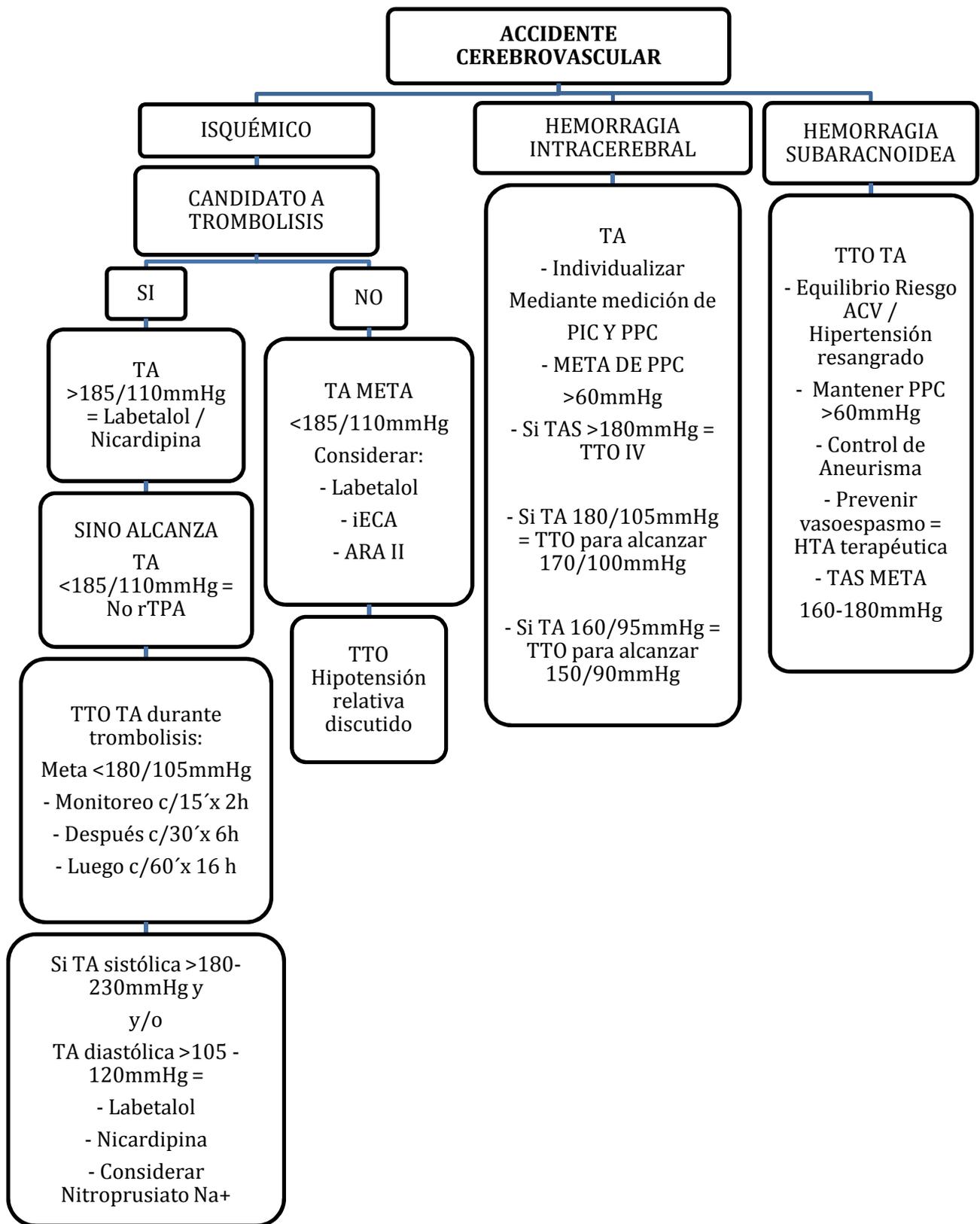
primeras 72 horas, aunque es desconocido que efecto tiene en los desenlaces de los pacientes.

- La disminución de la PAS por debajo de 160mmHg puede reducir el riesgo de resangrado aneurismático en pacientes con HSA.
- Hipertensión arterial terapéutica inducida puede ser benéfica en el tratamiento del vasoespasmó después de una HSA, aunque la meta de PAS 160-180mmHg es algo arbitraria y debe ser individualizada.

PREGUNTAS CONTROVERSIALES

- *Dada la asociación existente entre la presión arterial y los pobres desenlaces en ictus isquémico, que factores vasculares ultraestructurales intervienen en mejores desenlaces?*
- *Cuál es el verdadero rol de la teoría del manejo de la hipotensión relativa, dada la ausencia de estudios clínicos?*
- *La disminución de la presión arterial en la hemorragia intracerebral puede disminuir la expansión del hematoma? y puede ser bien tolerada clínicamente? La terapia hipotensora puede mejorar los desenlaces clínicos?*
- *En la hipertensión terapéutica para el manejo del vasoespasmó después de HSA, como poder individualizar el target de PA, dado que el valor de 160-180mmHg es arbitrario?*

FLUJOGRAMA DE MANEJO. HTA Y ACV.



LECTURAS RECOMENDADAS

1. **European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage.** *Cerebrovasc Dis* 2013; **35**: 93–112.
2. **Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al.** Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke; a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary working groups. *Circulation* 2007; **115**: 478–534.
3. **AHA/ASA Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke.** A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; **44**: 870-947.
4. **AHA/ASA Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.** A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; **43**: 1711-1737.
5. **Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al.** Effects of early intensive blood pressure lowering treatment on the growth of hematoma and perihematoma edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 2010; **41**: 307–312.
6. **Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators.** Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; **38**: 637–648.
7. **Beseoglu K, Unfrau H, Steiger D, et al.** Influence of blood pressure variability on short-term outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Cent Eur Neurosurg* 2010; **71**: 69–74.
8. **CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group.** CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; **349**: 1641–1649.
9. **Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al.** The second (main) phase of an open, randomized, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Intl J Stroke* 2010; **5**: 110–116.

10. **International Stroke Trial Collaborative Group.** The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
11. **Grise EM, Adeoye O, Lindsell CJ, et al.** Emergency Department adherence to American Heart Association guidelines for blood pressure management in acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; **43**: 557–559.
12. **Mayer SA, Kurtz P, Wyman A, et al.** Clinical practices, complications, and mortality in neurological patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension registry. *Crit Care Med* 2011; **39**: 2330–2336.
13. **Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al.** The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; **34**: 1699–1703.
14. **Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al.** The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebocontrolled, double-blind trial. *Lancet* 2011; **377**: 741–750.
15. **Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al.** Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomized, open, blindedendpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 767–775.
16. **The ENOS Trial Investigators.** Glyceryltrinitrate vs. control, and continuing vs. stopping temporarily prior antihypertensive therapy, in acute stroke: rationale and design of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial. *Int J Stroke* 2006; **1**: 245–249.
17. **Ntaios G, Lanbrou D, Michel P.** Blood pressure change and outcome in acute ischemic stroke: the impact of baseline values, previous hypertensive disease and previous antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2011; **29**: 1583–1589.
18. **Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al.** Influence of acute blood pressure on short- and mid-term outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *J Neurol* 2011; **258**: 634–640.
19. **Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al.** Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004; **35**:1364–1367.
20. **Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al.** Effects of hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 48–56.

21. **Sprigg N, Bath PMW.** Management of blood pressure in acute stroke. *Pract Neurol* 2005; **5**:218–223.
22. **Zhang Y, Reilly KH, Tong W, et al.** Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens* 2008; **26**: 1446–1452.
23. **Geeganage C, Bath PMW.** Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD002839.
24. **Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al.** Prevalence of elevated blood pressure in 563704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; **25**: 32–38.
25. **Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM.** High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systemic review. *Hypertension* 2004; **43**: 18–24.
26. **Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al.** Association between 24-h blood pressure monitoring variables and brain oedema in patients with hyperacute stroke. *J Hypertens* 2003; **21**: 2167–2173.
27. **Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al.** Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Part I. Spontaneous intracerebral haemorrhage: the European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; **22**: 294–316.
28. **Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al.** Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005; **62**: 410–416.
29. **Yarlagadda S, Rajendran P, Miss JC, et al.** Cardiovascular predictors of in-patient mortality after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; **5**: 102–107.
30. **Treggiari MM.** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; **15**: 329–335.
31. **Otsubo H, Takemae T, Inoue T, et al.** Normovolaemic induced hypertension therapy for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 1990; **103**: 18–26.

DIRECCIONES WEB

1. <http://www.eso-stroke.org/recommendations.php?cid=9&sid=1>. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; **35**: 93–112.
2. <http://stroke.ahajournals.org/content/44/3/870>. AHA/ASA Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; **44**: 870-947.
3. <http://stroke.ahajournals.org/content/43/6/1711>. AHA/ASA Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; **43**: 1711-1737.
4. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/arterial-hypertension.aspx>. Guidelines 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). *European Heart Journal* 2007; **28**: 1462–1536.