UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**FACTORES QUE INCIDEN EN EL FRACASO TERAPEUTICO
EN PACIENTES HIPERTENSOS**

**(Estudio descriptivo-transversal, en pacientes que consultaron a la clínica
de hipertensión del Hospital General San Juan de Dios en los meses de
octubre-noviembre del año 2001.)**

HECTOR AUGUSTO SANTOS CARANZA

Mèdico y Cirujano

Guatemala, marzo de 2002

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
I. INTRODUCCION.....	1
II. DEFINICION DEL PROBLEMA.....	2
III. JUSTIFICACION.....	3
IV. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS.....	4
V. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	5
A. Definición de hipertensión arterial	
1. Clasificación de hipertensión arterial	
2. Factores de riesgo para hipertensión arterial	
B. Fisiopatología.....	6
C. Terapia antihipertensiva.....	7
1. Protección por los fármacos	
2. Efectos colaterales por fármacos	
3. Factores de riesgo para hipertensión refractaria	
VI. MATERIALES Y METODOLOGIA.....	15
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS.....	21
VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	25
IX. CONCLUSIONES.....	27
X. RECOMENDACIONES.....	28
XI. RESUMEN.....	29
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	30
XIII. ANEXOS.....	33

INTRODUCCION

La hipertensión arterial es un problema de suma importancia en los países desarrollados y ahora también en países en desarrollo; existen reportes que avalan que en Guatemala se considera la enfermedad cardiovascular más frecuente, con una prevalencia del 30% en todo el país y de un 22% en el área urbana.(1) El fracaso terapéutico en el paciente hipertenso tiene varias implicaciones desde la propia respuesta del paciente al fármaco, hasta razones no medicas para el mal cumplimiento del mismo. Su pobre control, se asocia a eventos mayores como en enfermedad cerebro vascular(ECV), infarto agudo del miocardio(IAM) también insuficiencia renal crónica(IRC) entre otros, que llevan a un mayor costo económico, personal, social y familiar para el paciente.(2,4,5,6)

En el presente estudio, se insiste además en la importancia de la relación medico-paciente para llevar una empatía y ganar la participación de ambos en el tratamiento del paciente hipertenso y no llegar a serias consecuencias. Relacionando todo lo anterior, se ve la importancia del papel del médico y que pueda brindar de una mejor forma de ayuda terapéutica hacia el paciente y por lo tanto disminuir la deserción en el tratamiento del paciente hipertenso.(4,5)

1.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se sabe que un 50% de los pacientes que comienzan una terapia contra la hipertensión no la estarán siguiendo un año después. La mayoría dejará de tomar los medicamentos ya sea por un seguimiento inadecuado, al no percibir el beneficio, o por efectos colaterales.(4)

En la mayoría de los extensos estudios clínicos, del 20 al 40% de los pacientes que iniciaron la terapia con fármacos la suspendieron, debiéndose se en la mitad de los casos a reacciones adversas.(4) Aunque la mayoría de éstos son leves y con frecuencia sólo transitorias, pueden y de hecho interfieren en la calidad de vida. Algunas, tales como la torpeza mental, pueden ser tan sutiles que no son aparentes para el paciente. Otros, tales como la impotencia, tal vez no se discutan o relacionen con el fármaco. La decisión de iniciar con terapia a base de fármacos no debe considerarse a la ligera, sino que deben considerarse cuidadosamente las implicaciones involucradas. Deberá existir certeza de que los beneficios sobrepasan a los riesgos y efectos colaterales.(2,4,6)

Existe la buena relación médico-paciente, debiendo analizar los obstáculos que estén dando por resultado una pobre cooperación en el tratamiento: problemas económicos, efectos indeseables de la medicación o falta de cooperación por otros miembros de la familia. El médico debe revalorar obstáculos inherentes a la visita al consultorio, como largas esperas, altos costos, exámenes de laboratorio excesivos, trato impersonal o superficial, carencia de simpatía o comprensión y superficialidad o minuciosidad extrema en el trato; por último modificar los factores que alteran la terapéutica antihipertensiva; de modo que el paciente colabore y entienda que es para beneficio propio.(4,5) Los médicos tratantes de Hospital General San Juan de Dios, en particular en la clínica de hipertensión han observado que los pacientes no siguen la prescripción que se les indica por la falta de recursos económicos, efectos secundarios de algunos medicamentos, dosis bajas o inconvenientes de los fármacos antihipertensivos, combinaciones inapropiadas. y peculiaridades culturales de la población atendida.*

* Comentario por Doctores Cardiólogos Rómulo López, Verónica Paniagua y Edgar Rodríguez.

2.

I.

III. JUSTIFICACION

Se conoce que los pacientes no siguen el tratamiento antihipertensivo por diferentes razones como el alto costo del medicamento, al no percibir el beneficio o por tener un seguimiento inadecuado lo cual ocurre en un 20 a 40% de los pacientes y un 50% al año, dejan el tratamiento, a lo cual también los efectos colaterales que los medicamentos tienen y que al paciente lo afectan, aunque en una forma mínima.(4)

En relación a la problemática están los factores de riesgo modificables y los no modificables que aquejan a los pacientes que de igual o mayor forma contribuyen a precipitar el fracaso en el tratamiento de esta patología; así como también otros factores como interacción de drogas, bajas dosis, pseudohipertensión por mencionar algunas que llevan al fracaso y a la llamada hipertensión refractaria. Por lo anterior no solo se necesita estudiar cuales son los factores que influyen en el fracaso terapéutico en hipertensos en nuestro medio; sino buscar la razón por la que deja su tratamiento y no mejora.(2,4,5,6)

Por lo tanto, el estudio es de beneficio ya que en la clínica de hipertensión del Hospital General es evidente este problema, y ser de utilidad el hallazgo de los factores que más influyen en el fracaso terapéutico de la hipertensión arterial; ya que para el paciente resultará en un mejor desempeño de su médico tratante y de él mismo al saber que causas lo aquejan, y para la clínica el poder prestar un mejor servicio a estos pacientes.

3.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL.

- Identificar los factores que inciden en el fracaso terapéutico en pacientes hipertensos, que asisten a la clínica de hipertensión del Hospital General San Juan de Dios durante el período del mes de octubre del 2001.

ESPECIFICOS.

1. Establecer que factor de riesgo modificable es el más frecuente en el fracaso terapéutico en hipertensos.
2. Establecer las actitudes del paciente hacia su tratamiento antihipertensivo.
3. Establecer características demográficas como edad, escolaridad y etnia.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. HIPERTESION ARTERIAL.

1. Consideraciones generales.

Se le considera una patología multifactorial, y un problema en salud pública en el mundo. En Guatemala se le sitúa como la enfermedad cardiovascular más frecuente, con una prevalencia de hasta 30% en todo el país y de un 22% en el área urbana.(1) La presión arterial es una variable continua que depende de la edad, el medio ambiente, labilidad neuroendocrina del individuo, raza, sexo, tabaquismo, estrés, obesidad, dislipidemia, dentarismo, herencia y diabetes.(2,3,5,7)

La hipertensión esencial es comúnmente sintomática y fácilmente detectable y tratable, siendo que, si no se diagnostica y trata a tiempo llevará a importantes complicaciones cardiovasculares y reducción de la esperanza de vida aproximadamente de 10 a 20 años.(2,4,6)

La presión arterial es la fuerza o tensión que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias al pasar por ellas. Esta presión alcanza su máximo durante la sístole ventricular (presión sistólica) y durante la relajación cardiaca la resistencia arterial representa el nivel más bajo de presión (presión diastólica). Hipertensión arterial se le llama a la presión arterial elevada. Se considera hipertensión arterial a la presencia de una presión sistólica por arriba de 140 mmHg y una presión diastólica por arriba de 90 mmHg, tomada por lo menos en dos ocasiones en exámenes clínicos separados.(2,4,5,6,8,9,18,19)

2. Clasificación de la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial se puede clasificar de 3 maneras:

- a. Por la importancia de lesión a órgano blanco.
- b. Por nivel de lectura de presión arterial.
- c. Por su etiología.

a. Por lesión a órgano blanco(10)

Fase 1: no se aprecian signos objetivos de alteraciones orgánicas.

Fase 2: aparecen por lo menos uno de los siguientes signos:

Hipertrofia del ventrículo izquierdo clínico, radiológico, EKG y

ecocardiográficamente.

5.

Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas.

Proteinuria y ligero aumento en la concentración de creatinina en el Plasma o uno de los dos.

Fase 3: aparecen síntomas y signos de lesión a distintos órganos:

Corazón: insuficiencia del ventrículo izquierdo.

Encefalo: hemorragia cerebral o del tallo encefálico, encefalopatía Hipertensiva.

Fondo de ojo: hemorragias y exudados retinianos con o sin edema de Papilas estos son patognomónicos de fase maligna.

b. La clasificación por grado: (4)

El informe del Comité Nacional Conjunto de 1993, propuso la siguiente clasificación así:(4)

Categoría	mm Hg sistólica	mm Hg diastólica
Normal	menor 130	menor 85
Normal alta	130 a 139	85 a 89
HIPERTENSION		
Leve	140 a 159	90 a 99
Moderada	160 a 179	100 a 109
Severa	180 a 209	110 a 119
Muy severa	mayor 210	mayor 120

c. Por etiología: (10)

Hipertensión arterial esencial o primaria que constituye del 90 al 95% de los casos.

Hipertensión arterial secundaria que constituye del 1 al 5% de los casos.

3. Factores de riesgo de hipertensión arterial.

a. Colesterol	h. Alcoholismo
b. Diabetes mellitus	i. Sedentarismo
c. Obesidad	j. Estrés
d. Edad	k. Herencia
e. Sexo	
f. Raza	
g. Tabaquismo(2,4)	

4. Fisiopatología.

La presión arterial sanguínea es regulada por algunos factores en los que se encuentran el sistema renina angiotensina, sistema calicreína quinina, prostaglandinas, arginina vasopresina, péptidos auriculares natriuréticos.(2,6,) las causas de alteración de los mecanismos regulatorios de la presión arterial que producen hipertensión arterial son desconocidas al igual que las razones que determinan el nivel de la presión y sus amplias variaciones en los diferentes individuos.(9)

Entre las opiniones que han sido publicadas se incluyen: un defecto renal en la excreción del sodio, posiblemente activado por el estrés, junto con cierto umbral de ingesta de sodio. Se ha publicado un defecto adquirido o congénito del transporte de sodio a través de las membranas celulares, por lo que mayor cantidad de sodio es retenida dentro de la célula. Esta alteración en el metabolismo puede llevar a un aumento de la concentración intracelular de calcio y a un consecuente aumento del tono y reactivada de la resistencia de los vasos, la cual, una vez iniciada, se mantiene por una resistencia vascular periférica acrecentada. En gran medida esta resistencia en las arterias pequeñas y arteriolas, cuyo contenido proporcionalmente amplio de músculo liso aporta en relación pared/lumen elevado (ley de Laplace).(7,11)

Cuando esas células musculares se contraen e hipertrofian los descensos relativamente pequeños en el diámetro luminal provocan aumentos notables de la resistencia. Algunos piensan que solo el estrés es suficiente para realizar lo anterior.(2,4,8) Se ha postulado que la acción del sistema nervioso central en la patogenia de la hipertensión a través de un aumento en la actividad simpática directa o indirecta por el estrés que conlleva al incremento de la emisión de adrenalina proveniente de la medula suprarrenal y de noradrenalina, las cuales además de su efecto alfa adrenérgico que incluye aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco estimula los receptores beta 2 de la membrana neuronal presináptica que aumentan los niveles de noradrenalina procediendo una vasoconstricción más sostenida(2,6,8)

5. Terapia antihipertensiva.

Se ha documentado que la hipertensión puede ser prevenida por un pronto y continuado cambio del estilo de vida incluyendo evitar la obesidad, moderación en la ingesta de alcohol, sal y realización de ejercicios. Una vez diagnosticada la hipertensión se debe iniciar un tratamiento que incluya una variedad de terapias no farmacológicas, sobre todo en lo que se refiere a modificar el estilo de vida. En el estudio del tratamiento de la hipertensión ligera, pequeñas pérdidas de peso, restricción de sodio y alcohol y el ejercicio

consiguieron disminuir de 8.6/8.6mmHg a lo largo de unos 48 meses de seguimiento.(4,5,12,13)

7.

Con respecto a la reducción de peso se sabe que si la persona padece de hipertensión y es obesa entonces la presión arterial tiende a elevarse; y al bajar de peso puede la misma disminuir. Los estudios han demostrado que un 30% o más de los hipertensos tienen apnea del sueño, y en algunos la hipertensión cede al terminar la apnea del sueño. Las calorías deben restringirse de acuerdo a cada paciente. Una dieta baja en grasas de 1200 calorías da una reducción gradual sin molestias.(2,4,5,6,12)

La restricción del sodio en la dieta a 2.4g por día disminuirá la presión arterial de 5 a 10mmHg. Esto se obtiene al suprimir alimentos muy salados como pepinillos, carnes procesadas, jugo de tomate en lata, y no añadiendo sal al cocinar. Se puede utilizar KCl para sustituir la sal teniendo cuidado en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener consideración con el sodio oculto en aquellos alimentos procesados como verduras en lata y cereales del desayuno. Una elevada ingesta de sodio está relacionada con la hipertrofia ventricular izquierda independientemente de la presión arterial.(2,4,6)

Algunos estudios bien controlados han demostrado que la ingesta de una dieta con menos grasas saturadas y más grasas no saturadas, reducirá la presión arterial. Se puede atribuir este efecto a un aumento en la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras. Un estudio demostró una disminución de la presión arterial con una dieta alta en fibra. Unos cuantos estudios con controles han demostrado un efecto antihipertensivo del polvo de ajo desecado, entre 600 y 900mg al día. El alcohol con moderación en cierta forma 3ml al día es protector contra la enfermedad coronaria(ECC) y su mortalidad aunque tiende a elevar la presión arterial. Puede ser en cualquier de estas formas:

Dos cervezas

Dos copas de vino

Dos bebidas mezcladas

Se ha demostrado esto en varias encuestas epidemiológicas que quienes beben 3ml de etanol al día, presentan menos ECC que los que no beben; pero esto no justifica el beber ya que se han mencionado anteriormente los riesgos que conlleva el beber alcohol y que es mejor evitar su consumo.(4,5)

Además de los cambios dietéticos hay otras modificaciones en el estilo de vida que pueden ayudar a bajar la presión arterial. Aquí se incluye el ejercicio dinámico que debe de ser isotónico, ya que durante un ejercicio dinámico, el gasto cardíaco aumenta, pero la resistencia periférica disminuye a

partir de la vasodilatación en la vasculatura muscular. La presión sistólica se eleva pero no así la diastólica que tiende a bajar o permanecer igual. Tanto el

8.

ejercicio dinámico como el estático ofrecerán un efecto antihipertensivo a largo plazo. Para llegar al estado condicionado del funcionamiento cardíaco, se requieren de 20 a 30 minutos tres veces por semana de ejercicio sostenido al 70% de la capacidad máxima, determinado con la ayuda de elevación del pulso.(2,4,5,12)

Aunque un inicio inmediato de la terapia es la práctica común, se recomienda un abordaje más conservador por las siguientes razones:

- tales pacientes tienen bajo riesgo a corto plazo y no estarán en peligro por posponer la terapia con fármacos hasta que la permanencia de su hipertensión sea confirmada y las terapias sin fármacos tengan la oportunidad de disminuir la PAD a menos de 90 mmHg.(4)
- muchos de estos pacientes tendrán un presión arterial más baja después de dos a tres meses de mediciones repetidas. Sin embargo, si se convierten en normotensos, deberán permanecer bajo vigilancia ya que tienen más posibilidades de volverse hipertensos en el futuro.(2,4)
- Las modificaciones al estilo de vida pueden bajar y conservar sus presiones bajas. Esto fue demostrado en el tratamiento de la hipertensión ligera.(2,4)
- Todas las terapias con fármacos tienen riesgos, costos y efectos colaterales. Mientras que Joint National Committee de los EU (JNC-5) recomienda tratamiento farmacológico para la mayoría de pacientes con PAD arriba de 90 mmHg, la mayoría de los expertos de otros países recomienda solo si la PAD es mayor de 100 mmHg.(4)

a. Protección por los fármacos.

A pesar de sus riesgos, los fármacos se indicarían para más pacientes si hubiera evidencia clara de que protegen contra la mayor morbimortalidad cardiovascular. Se ha demostrado la protección contra embolias pero no se ha podido demostrar así la misma protección para con la enfermedad coronaria. Se sabe que parte del fracaso de la protección, es el uso de un fármaco con una gran dosis de diurético; ya que produce hipokalemia puede haber sido responsable de las tasas más elevadas de muerte(coronaria) súbita. Se ha reconocido otra razón del fracaso para mostrar la protección contra la mortalidad coronaria: la reducción inadvertida de la presión arterial por debajo del nivel crítico necesario para mantener la perfusión del miocardio, principalmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente.(2,4)

9.

b. Efectos colaterales de los fármacos.

En la mayoría de los extensos estudios clínicos, del 20 al 40% de los pacientes que iniciaron la terapia con fármacos la suspendieron, debiéndose en la mitad a reacciones adversas. Aunque la mayoría de éstos son leves y con frecuencia sólo transitorios, pueden y de hecho interfieren en la calidad de vida. Algunos, tales como la torpeza mental, pueden ser tan sutiles que son aparentes para el paciente. Otros, tales como la impotencia, tal vez no se discutan o relacionen con el fármaco. La decisión de iniciar con terapia a base de fármacos no debe considerarse a la ligera, sino que deben considerarse cuidadosamente las implicaciones involucradas. Deberá existir certeza de que los beneficios sobrepasan a los riesgos y efectos colaterales.(2,4,6)

c. Factores de riesgo para hipertensión refractaria.

Se tiene que un 50% de los pacientes que comienzan una terapia contra la hipertensión no la estarán siguiendo un año después. La mayoría dejará de tomar los medicamentos:

- i. por un seguimiento inadecuado
- ii. al no percibir el beneficio
- iii. por efectos colaterales(4)

En España por ejemplo solo la mitad de los pacientes hipertensos siguen los tratamientos recomendados por sus médicos, y las terapias indicadas por estos especialistas están influenciadas, por los visitadores de los laboratorios farmacéuticos. La mayoría de los estudios clínicos deja claro que hay algo en el tratamiento que no va bien. La primera de las asignaturas pendientes en hipertensión es la de conseguir que los pacientes se tomen las pastillas que les ha recomendado su médico.(21) En un estudio hecho en la Universidad brasileña de Goias, fueron seleccionados pacientes hipertensos con tratamiento por 3 años y se les pregunto por que abandonaron el tratamiento y si había complicación cerebro-vascular. Se formó así un grupo de 176 personas, siendo la razón prevalente la muerte verificado en 22 casos(28%); 40% de los casos fueron muertes relacionadas a problemas por la hipertensión; la segunda causa frecuente fue por las complicaciones o efectos colaterales(24%) y por último la causa fue el cambio de tratamiento ya que el(los) tratamiento(s), al parecer no funcionaban. El 78% de los pacientes dijeron estar bajo tratamiento, pero solamente el 21.81% tenia la presión arterial bien controlada. Solamente 7 pacientes tomaban bebidas alcohólicas(12%) y el 9% fumaban y 31 individuos (57%) tenían vidas sedentarias. A todo esto se encontró también que los diuréticos eran los

fármacos más usados o también combinados, en segundo lugar se encuentran los simpaticólíticos de acción central y por última droga los IECA. La alta

10.

morbimortalidad de la hipertensión arterial y el bajo número de pacientes bajo control hace tomar medidas que deban tener un orden y descentralizar los centros de tratamiento antihipertensivo y así tener mejores opciones de tratamiento para opciones de tratamiento para estos síndromes.(22) En otro estudio efectuado en Italia el tratamiento discontinuado fue de 25 a 50%, siendo la forma más común de deserción al medicamento por la ineffectividad del mismo(44%) ; seguido de los efectos colaterales(32%); el 72% de los pacientes dejaban el tratamiento en los primeros seis meses.(23) Otro estudio hecho en EU probó que los pacientes tenían cierto tratamiento y que ellos optaban por no seguirlo o cambiar a otro medicamento, sin consultar a su médico y presentando posteriormente complicaciones.(24)

En un estudio efectuado por Isaksson y col., se demostró que la resistencia a la hipertensión con respecto a su tratamiento en individuos con triple droga y que tenían obesidad central y también resistencia a la insulina fue debido a que en la fibra muscular, al acumularse la insulina, la misma hizo que se hipertrofiara la fibra del músculo liso aumentando así su resistencia basal. Este factor contribuye, a que exista asociación entre hiperteinsulinemia y la respuesta atenuada de la hipertensión a el tratamiento hipertensivo.(25)

Kaplan y col., en una forma más concreta en conferencia dijo que en su experiencia la(s) dificultad(es) del tratamiento antihipertensivo eran: resistencia al tratamiento, reportes de sensibilidad a las drogas, efectos de ansiedad que inducían a hiperventilación. Alrededor de un 15% de los pacientes hacen resistencia a la terapia antihipertensiva. De las múltiples causas, de resistencia se tiene la sobrecarga de volumen que es el más común. Esta sobrecarga de volumen esta relacionada a otros factores, como la inadecuada terapéutica con diuréticos que juega un importante rol. Muchos pacientes pueden tener hipoperfusión cuando están usando la dosis normal del antihipertensivo, haciendo difícil la terapéutica.(26,28,29)

En otros estudios, referidos hacia el tratamiento de hipertensión refractaria se tuvo que los factores por los que los pacientes tenían dificultad en el tratamiento incluían: obesidad, no seguir prescripción médica, regímenes subóptimos de normalidad, apnea del sueño, ingestión de sustancias que interferían con el tratamiento, alcoholismo, pseudohipertensión, hipertensión de oficio.(27,28)

La pseudoresistencia no es común encontrar en los pacientes en consulta u oficina, teniéndose lecturas muy elevadas y que luego de la consulta bajen, esto se llama hipertensión blanca u oculta; siendo esta considerada una

hipertensión refractaria en el contexto de hipertensión media (grados I o II).

11.

Pacientes en quienes podrían tener hipertensión refractaria y no se demuestra evidencia de daño a órgano blanco, a pesar que se tiene presión sanguínea muy elevada en la oficina o clínica, se denomina pseudohipertensión. La disparidad que hay entre el grado de hipertensión y la que se da por daño a órgano blanco puede tratarse por las mediciones en casa de la presión arterial y las obtenidas en forma ambulatoria dadas por un aparato automático el cual las graba.(31,32)

Otra fuente de medición errónea de la medición de presión sanguínea es la pseudohipertensión hallada en pacientes ancianos. Este fenómeno es llamado, fenómeno de Osler, esta dado por una arteria esclerosada la cual no distensible como una arteria normal y por lo tanto da elevaciones falsas de la presión arterial.(33) Un ejemplo muy común de la pseudoresistencia es el esfigmomanómetro y ocurre cuando se toma la presión arterial con un brazalete pequeño y las personas tienen un brazo largo en su diámetro.(34)

En la siguiente tabla se presentan las causas de fracaso terapéutico y por lo tanto la aparición de hipertensión refractaria:(30,31)

- Terapia no continuada.
 - costo de medicamentos
 - no clarificación o no escritura de la forma de tomar los medicamentos
 - educación inadecuada o nula del paciente
 - no participación del paciente del tratamiento a seguir
 - efectos secundarios del medicamento
 - falta de memorización
 - dosis inconvenientes

- Causas relacionadas a la droga
 - dosis muy bajas
 - combinaciones inapropiadas
 - rápida inactivación
 - interacción de drogas
 - AINES(antiinflamatorios no esteroideos)
 - Contraceptivos orales
 - Simpaticomiméticos
 - Antidepresivos
 - Esteroides adrenales
 - Descongestionantes nasales
 - Sustancias que contengan regaliz(tabaco para masticar)
 - Cocaína
 - Ciclosporina
 - Eritropoyetina

12.

- Condiciones asociadas
 - incremento de obesidad
 - alcoholismo más de 1 onza de etanol al día
 - apnea del sueño
 - resistencia a la insulina/hiperinsulinemia
 - dolor crónico
- Hipertensión asociada
 - insuficiencia renal
 - hipertensión renovascular
 - feocromocitoma
 - aldosteronismo primario
- Sobrecarga de volumen
 - terapia inadecuada con diuréticos
 - ingesta excesiva de sodio
 - retención de fluidos por la reducción de presión sanguínea
 - daño progresivo renal
- Pseudo hipertensión(30,31)

Se debe tener cuidado de recetar los fármacos de modo tal que:

- puedan ser recordadas por la gente asintomático
- interfieran lo menos posible con actividades diversas
- provoquen pocos efectos colaterales(4)

Aunado a lo anterior, existe lo que es la buena relación médico-paciente, ya que entre los dos deben de analizar los obstáculos que estén dando por resultado una pobre cooperación en el tratamiento: problemas económicos, efectos indeseables de la medicación o falta de cooperación por otros miembros de la familia. El médico debe revalorar obstáculos inherentes a la visita al consultorio, como largas esperas, altos costos, exámenes de laboratorio excesivos, trato impersonal o superficial, carencia de simpatía o comprensión y superficialidad o minuciosismo extremo en el trato. Frente a un caso refractario al tratamiento habrá que analizar: el factor paciente que no coopera, así como el error en el diagnóstico etiológico. En tal caso, debe reevaluarse si no hay causa secundaria de hipertensión arterial que haya pasado inadvertida. Se debe analizar igualmente la posibilidad de errores de manejo del médico tratante. La cesación brusca del tratamiento trae inconvenientes. Casos refractarios y complejos justifican la evaluación por parte del especialista experto en la materia.(4,5)

13.

El conocimiento de los efectos beneficiosos como secundarios de las diferentes clases de fármacos será adecuado para contrastar el estado general del paciente y la mejor elección. El ideal de la elección no solo se basa en el control de la hipertensión sino en mejora las condiciones concomitantes del paciente.(4)

Así como una minoría de pacientes puede ser resistente a terapia, un gran porcentaje de pacientes que pueden ser tan sensibles, que pueda reducir el nivel de medicación. En estudios de seguimiento por lo menor 15% de los pacientes cuya hipertensión que bien controlada con medicamentos durante cinco años, permanecieron normotensos hasta durante cinco años después de que se discontinuó la terapia por completo. Puede ser que la razón de interrumpir la terapia esté basada en un diagnóstico incorrecto antes de iniciar el tratamiento. (4,5)

MATERIALES Y METODOLOGIA

A. METODOLOGIA.

1. Tipo de estudio. Descriptivo-transversal, no experimental.
2. Area de estudio. Clínica de hipertensión de la Unidad de cardiología del Hospital General San Juan de Dios.
3. Sujeto de estudio. Todos los pacientes que asisten a la clínica de hipertensión.
4. Universo y muestra. El total de pacientes ambulatorios pertenecientes a la clínica de hipertensión es de **2399**; de los cuales **360** de ellos llegan al mes, de estos **60** pacientes son vistos por control de colesterol y los **300** pacientes restantes llegan por hipertensión arterial; siendo esto un estimado de pacientes que consultan. Se tomaron 300 pacientes como muestra por conveniencia, tomándose en cuenta que es una muestra significativa y a la vez estimada, al no tener los suficientes pacientes en el mes de estudio (octubre) se tomó el mes siguiente (noviembre) para su finalización.
5. Criterios de inclusión.
 - Pacientes que asisten a la clínica de hipertensión.
 - Período de trabajo de 1 mes en la clínica de hipertensión ya que teniendo el total de pacientes vistos en un mes puede tenerse una muestra significativa; por lo mencionado anteriormente.
 - Pacientes con diagnóstico de hipertensión sisto-diastólica.
 - Pacientes que tengan o no factores de riesgo.
6. Criterios de exclusión.
 - Pacientes hipertensos complicados(IAM, IRC, IRA, ECV)
 - Pacientes con hipertensión sistólica aislada.
 - Pacientes que no sean hipertensos.
 - Pacientes que no asistan a la clínica de hipertensión.
7. Definición de variables.

Variable independiente. Factores de riesgo modificables y no modificables
Entre otros.

Variable dependiente. Hipertensión arterial.
(Ver página siguiente definición de variables).

8. Ejecución de estudio y técnica de recolección de datos.

Se efectuó por medio de una boleta de encuesta y se entrevistó al paciente, se midió P/A se peso, se midió talla una sola vez para determinar parte de los objetivos y lo que especifican las variables así como también se preguntó sobre el tratamiento y establecer con esto dosis bajas, mala combinación de medicamentos; haciéndose todo esto en una sola entrevista con el paciente, evaluando todo lo que corresponde a la investigación sobre el fracaso terapéutico de la hipertensión.

Etapa I. Se fue a la Unidad de cardiología del HGSJD para hacer una entrevista con el jefe de la misma y pedir el permiso para efectuar allí la investigación.

Etapa II. Se asistió a la clínica de hipertensión para poder hacer el interrogatorio a los pacientes, medir P/A, peso, talla y obtener todas las demás preguntas de la boleta.

Etapa III. Se ordenó la información, procediéndose a la exclusión de pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión y luego tabular.

Etapa IV. Se procesó los datos obtenidos, se analizaron y se discutió los resultados y ponerlos en el informe final.

B. RECURSOS.

1. Humanos

- El investigador Héctor Santos
- Asesor Dr. Edgar Rodríguez
- Revisor Dr. Rómulo López
- Personal de la Unidad de cardiología del HGSJD.
- Pacientes que asisten a la clínica de hipertensión.

2. Materiales y físicos

- Referencias bibliográficas
- Materiales y útiles de escritorio.
- Computadora e impresora.
- Area física de la Unidad de cardiología del HGSJD
- Expedientes de cada paciente.
- Boleta de recolección de datos.

4. Económicos

• Hojas de impresora	Q75.00
• Camioneta	Q85.00
• Fotocopias de boleta	Q60.00
• Fotocopias de recopilación bibliográfica	Q40.00
• Tiempo de Internet	Q60.00
• Total	Q320.00

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

FACTORES QUE INCIDEN EN EL FRACASO TERAPEUTICO EN PACIENTES HIPERTENSOS

CUADRO No. 1

Distribución según rangos de P/A y sexo de los pacientes. Clínica de hipertensión, Hospital General San Juan de Dios. Oct. Nov/2001						
Rangos	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
Normal	0	0	0	0	0	0
Normal alta	0	0	0	0	0	0
HTA leve	15	5	8	2.66	26	8.66
HTA moderada	195	65	8	2.66	203	68
HTA severa	50	17	21	7	71	23.66
HTA muy severa	0	0	0	0	0	0
Totales	263	88	37	12.33	300	100%

Fuente. Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 2

Distribución según rangos de IMC y sexo de los pacientes. Clínica de hipertensión, Hospital General San Juan de Dios. Oct. Nov/2001						
Rangos	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
Normal	60	20	3	1	63	21
Obesidad leve	101	33.6	19	6.33	121	40.33
Obesidad moderada	95	31.6	14	4	109	36.33
Obesidad grave	7	2.33	1	0.33	8	2.7
Totales	263	88	37	12.33	300	100%

Fuente. Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 3

Distribución según factores de riesgo y su frecuencia. Clínica de hipertensión, Hospital General San Juan de Dios. Oct. Nov/2001		
Factores	Frecuencia	%
Tabaquismo	0	0
Diabetes mellitus	46	15.33

Alcoholismo	2	1
Obesidad	237	79
Dislipidemia	78	26

Fuente. Boleta de recolección de datos. Los pacientes tienen más de un factor de riesgo por lo que sale más del 100%. Porcentaje de 300 ptes. estudiados. 21.

CUADRO No. 4

Distribución según otros factores de riesgo y su frecuencia. Clínica de hipertensión, Hospital San Juan de Dios. Oct. Nov/2001		
Factores	Frecuencia	%
Dosis inconveniente	107	36
Dosis bajas de medicamento	10	3.33
Combinaciones inapropiadas	36	12
Interacción con otros fármacos	57	19
Apnea del sueño	290	97
Cumplimiento de dieta hiposódica	68	22
Pseudohipertensión	1	0.33
Terapia inadecuada con diuréticos	0	0

Fuente. Boleta de recolección de datos. Existe más del 100% ya que algunos pacientes tienen más de un factor de riesgo. Porcentaje sobre 300 pacientes estudiados.

CUADRO No. 4.1

Distribución según interacción con otros fármacos. Clínica de hipertensión, Hospital San Juan de Dios. Oct. Nov/2001			
Medicamentos	Frecuencia		%
AINES	56	98.24	18.66
Anticonceptivos orales	0	0	0
Simpáticomiméticos	0	0	0
Colestiramina	0	0	0
Rifampicina	0	0	0
Tricíclicos	0	0	0
Antihistaminicos	1	1.75	0.33
Ciclosporina	0	0	0
Eritropoyetina	0	0	0
Fenilpropanolamina	0	0	0
Cocaína	0	0	0
Totales	57	300	100

Fuente. Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 5

Distribución según razones por las que no toman medicamentos los pacientes. Clínica de hipertensión, Hospital San Juan de Dios. Oct. Nov//2001		
Razones	Frecuencia	%
Efectos secundarios	10	3.33
Razón no médica	176	58.66
Hace dieta	0	0
Hace ejercicios	0	0
No es beneficioso el tratamiento	1	0.33

Fuente. Boleta de recolección de datos. Porcentaje sobre 300 pacientes Estudiados.

CUADRO No. 5.1

Distribución según razones no médicas por las que el paciente no toma medicamento. Clínica de hipertensión, Hospital San Juan de Dios. Oct. Nov/2001			
Razón	Frecuencia		%
Falta de educación	20	11.36	6.66
Situación económica baja	117	66.5	39
Falta de memorización	38	22	12.66
No participación de pte en tratamiento	1	0.60	0.33
Totales	176	300	100.46
			58.66

Fuente. Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 6

Distribución según estimación de tabaquismo y alcoholismo en los pacientes. Clínica de hipertensión, Hospital General San Juan de Dios. Oct. Nov/2001					
Tabaquismo			Alcoholismo		
Cantidad	F	%	Frecuencia	F	%
Menos de 5 cigarrillos al día	1	0.30	Ocasionalmente	14	4.66
6 a 10 cigarrillos al día	0	0	Casi siempre	2	0.66
Más de 10 cigarrillos al día	0	0	Todos los días	0	0

Fuente. Boleta de recolección de datos. Porcentajes de 300 pacientes estudiados.

23.

CUADRO No. 7

Distribución según escolaridad de los pacientes. Clínica de hipertensión, Hospital general San Juan de Dios. Oct. Nov/2001		
Niveles de educación	Frecuencia	%
Ninguna	57	19
Primaria	204	68
Secundaria	18	6
Diversificado	18	6
Universitaria	3	1
Totales	300	100

Fuente. Boleta de recolección de datos.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Durante dos meses (octubre-noviembre) que duró la investigación, se estudiaron 300 pacientes que asistieron a la clínica de hipertensión; de los cuales 37(12.33%) fueron sexo masculino y femenino 263(88%), fenómeno dado ya que la población que asiste a esta clínica es aquella que no la cubre el Seguro Social(IGSS), de esa manera, los pacientes masculinos son la minoría.

De la población estudiada el 68% presentó hipertensión moderada y el 23.66% hipertensión severa y la hipertensión leve un 8.66%. Dichos resultados se dan así ya que el estudio no tomó a pacientes con rangos normales de presión arterial; sino solamente hipertensos con tratamiento por lo que no se encontró pacientes con presión arterial normal alta y normal. Se observa también que los rangos de P/A más altos son en los que se esperan las complicaciones cardiovasculares posteriores y que existe un muy bajo porcentaje en la hipertensión leve ya que en ésta y la HTA normal alta es en donde se dan las complicaciones que son súbitas, siendo estas más peligrosas (Cuadro No.1)

Se puede observar que la mayoría de pacientes estudiados son obesos con un 79%, distribuidos en los diferentes rangos del índice de masa corporal, siendo este uno de los factores de riesgo más frecuentemente encontrado y asociado al 97% de los pacientes que presentaron apnea del sueño, siendo este último provocado por la obesidad o viceversa y que los dos factores influyan en la presencia de hipertensión. Se ha demostrado que un 30% o más tiene apnea del sueño y obesidad.(2,4,6,12) No se encontró ningún paciente con tabaquismo y solamente un 1% de pacientes presentó alcoholismo, lo cual se atribuye a que la población no es en su mayoría económicamente activa. Se observa también la existencia de pacientes con diabetes mellitus, así como de dislipidemias, siendo estos factores de riesgo para la permanencia de la hipertensión; estos dos factores se relacionan a la obesidad de tipo central, en lo que respecta al daño vascular y renal provocado por la diabetes como el aumento de colesterol LDL y formación de la placa ateromatosa, y la obesidad y su relación con la resistencia a la insulina selectiva por el acumuló de insulina en la fibra muscular lisa.(2,4,5,10,25) (Cuadros No.2,3,4)

Se observa en el cuadro de otros factores de riesgo(Cuadro No. 4), que el factor más frecuente es la apnea del sueño, ya comentada en párrafos anteriores; Los otros factores presentes son el incumplimiento de la

dieta hiposódica manifestándose como sobrecarga de volumen y haciendo resistencia al tratamiento en un 15% según indica Kaplan y col. La terapia no continuada en el paciente se manifiesta con un 36% y que posteriormente el paciente hace deserción de su medicamento por su ineffectividad con un 44%(24%), y que es muy similar al 36% de los pacientes estudiados.

25.

Como causas asociadas a las drogas que interactúan con otros fármacos, se encontró un 19% que es poco influyente, pero si se muestra como un condicionante asociado con respecto a la ingesta de AINES de los pacientes y el dolor agudo o crónico que padecen(30,31) (Cuadros No. 4, 4.1)

Se considera que la importancia de los efectos secundarios provocados por los medicamentos un 3.33% no se mostró como un factor significativo, siendo este mencionado en la literatura como uno de los importantes factores de riesgo en la terapia no continuada por el paciente, reflejándose en dos estudios donde los efectos secundarios tiene moderada incidencia mostrándose un 24% en Brasil y un 32% en Italia. Las razones por las que no toman el medicamento los pacientes se presentó en un buen porcentaje (58.66%), siendo influenciada por la situación económica baja como la razón no médica presentada por los pacientes; ya que la población atendida en el hospital es de escasos o medianos recursos y/o población no económicamente activa. Otro agravante presente es la falta de educación y la falta de memorización para tomar el medicamento que contribuyen a no tener una terapia no continuada como lo menciona la literatura(21,30,31) (Cuadros No. 5, 5.1)

Los factores de riesgo tabaquismo y alcoholismo no tienen influencia en la población estudiada, ya que no hay fumadores entre los pacientes y solo 1% manifestaron beber licor; a pesar que también son condicionantes asociados de la hipertensión refractaria(4,30,31). Por otro lado la población tiene poca preparación académica, encontrando en el 68% de ellos que cursaron estudios hasta primaria y un 19% no hizo estudios, lo cual se relaciona considerablemente a la falta de educación y la situación económica baja que manifestaron los pacientes; siendo todo esto un claro reflejo de los demás factores que influyen en el fracaso del tratamiento antihipertensivo y la incidencia de hipertensión refractaria de la población estudiada.(Cuadros No. 6,7)

IX. CONCLUSIONES

1. La alta frecuencia encontrada de hipertensión moderada y severa (91.66%) no influye en el tratamiento antihipertensivo, pero sí es un reflejo del mismo, siendo estos rangos en donde se dan las complicaciones cardiovasculares posteriores.
2. Los factores de riesgo alcoholismo y tabaquismo no demostraron incidir en el tratamiento de los pacientes hipertensos, ya que los mismos en su mayoría no son población económicamente activa y no son consumidores.
3. El segundo factor de riesgo más frecuente es la terapia no continuada por razones no médicas con un 58.66%, siendo de este porcentaje un 66.5 correspondiente a la situación económica baja, la cual es la razón más frecuente por la que los pacientes no toman sus medicamentos y esta relacionado con el nivel educativo de los pacientes y el tipo de población atendida en el hospital.
4. El grupo más afectado fue el sexo femenino(88%), aunque el mismo no se puede catalogar como un factor de riesgo, ya que la población atendida no es cubierta por el seguro social, siendo el sexo masculino la minoría del estudio.
5. El factor condicionante asociado más frecuente es la apnea del sueño, radicando su importancia en que ésta puede ser provocada por la obesidad y estar presente en el 30% de pacientes hipertensos según literatura, aunque en el presente estudio se encontró en el 97% de los pacientes del estudio.

27.

RECOMENDACIONES

1. Controlar de una forma conjunta cardiólogo/nutricionista el tratamiento del paciente hipertenso, recordando que la hipertensión tiene varias facetas en su tratamiento y que debe ser individual.
2. Se debe considerar el uso de medicamentos de monodosis , siendo esto lo más indicado en el tratamiento antihipertensivo.
3. Dar un plan educacional continuo, para evitar la permanencia o inicio de factores que influyan en la terapéutica antihipertensiva.

XI. RESUMEN

La hipertensión arterial es una patología multifactorial, y un problema de salud pública en el mundo. En Guatemala se le considera como la enfermedad cardiovascular más frecuente, con un prevalencia de hasta 30% en todo el país y de un 22% en el área urbana. Se sabe que un 50% de los pacientes que comienzan una terapia contra la hipertensión no la estarán siguiendo un año después. Se estudio una muestra de 300 pacientes hipertensos, de la clínica de hipertensión del Hospital General San Juan de Dios, siendo una investigación transversal y descriptiva, evaluándose a todos los pacientes por medio de una boleta de encuesta. Se encontró que el 58.66% por razones no médicas no continúan con su terapia, y que de estos (176-pacientes) el 66.5% no continuaban con su terapia (39% de los 300 pacientes estudiados) tenían una situación económica baja. Se encontró que la obesidad con un 79% y la apnea del sueño 97% fueron los factores de riesgo más frecuentes detectados en el estudio, ambos considerados como uno de los influyentes en el fracaso del tratamiento antihipertensivo. Se consideró que el 68% de los pacientes que cursaron hasta la primaria y el 19% que no curso grado alguno, tiene relación directa con la terapia no continuada y la poca accesibilidad del medicamento por la situación económica precaria en la que se encuentran los pacientes. Se detectó también que el 36% de los pacientes presentaron dosis no adecuada, de los medicamentos, lo cual contribuyó en buena medida a la terapia no continuada. Por último, los hallazgos de hipertensión moderada (68%) y la hipertensión severa (23.66%) y en escaso porcentaje 8.66% de pacientes con hipertensión leve; sirven como parámetros de un fracaso terapéutico antihipertensivo influenciado por los factores de riesgo detectados.

XII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. Asociación Guatemalteca de cardiología (1987-1990) El diagnóstico clínico de la patología cardiovascular de la población guatemalteca. Revista de asociación guatemalteca de cardiología; Guatemala, 1990 pp. 23-25
2. Isselbacher, et al. Hipertensión arterial. Principios de medicina interna de Harrison 13ed. Vol. II editorial Mcgraw – hill interamericana. Madrid, España, 1994, pp. 2330-33
3. Katan, J. New definition of hypertension ISH meeting report. Nutrition. International society of hypertension meeting report. Pp 7, 1998
Amsterdam, Holanda
4. Kaplan, Norman . Tratamiento de la hipertensión sexta edición. Editorial esencial medical. EU 1995 pp 3-45
5. Ignacio Chávez. Hipertensión arterial. México ediciones Croisser, 1984.
6. Wyngardeen y Smith. Hipertensión arterial. Tratado de medicina interna de Cecil. 18ed. Vol. I pp 328 editorial interamericana, México 1991
7. Montoya M. La hipertensión. Cardiología Fundamentos de medicina. 4ta. ed. Colombia corporación para investigaciones biológicas 1993. pp. 10-14
8. Stein, Jay. Hipertensión arterial. Medicina interna, 3er. Ed. Tomo I editorial editorial Salvat, México 1999, pp. 238-45
9. Rivas, Eddy Prevalencia de hipertensión arterial sistémica en una Comunidad de Guatemala (Estudio descriptivo-transversal efectuado en San Juan Sacatépequez de Dic. a Fe.) Tesis de médico y cirujano. Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Dic a Feb. 1991 A 1992 pp. 7-14
10. Jerez, Luis. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. Tesis (médico y cirujano). Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1995 pp 6-10
11. Nasjletti A. Salvetti, A. Hypertension, pathophysiology. Revista american society of hypertension meeting report. New York 13 – 16 may 1998 pp. 11-13
12. Reisin, E. Métodos no farmacológicos de la terapia de hipertensión. Clínicas

de Norteamérica. Hipertensión esencial. Tomo 2. Vol. 6 pp 1275-87 ed. Interamericana, México, 1997

30.

13. Seals, D. Effects of regular aerobic exercise of elevated blood pressure in postmenopausal women. Am J cardiol. 1997 jul. 1 80(1):49-56
14. Kuznetsova. T. El estilo de vida como determinante de la presión arterial. Tendencias internacionales en hipertensión arterial. Publicaciones núm. 2; 1999
15. Posadas. C. Hipertensión arterial sistémica. Revista nueva cardiología. Vol. 4 núm. 2 noviembre 1994 segunda época. Obsidiana S.A. de C.V. México, pp. 13-15
16. Neaton JD. Grimm R. Et al_ treatment of mild hypertension study. (TOMHS): Final results. JAMA 1993;2;70:713-24
17. Pfizer, laboratorios, Folleto sobre educación y prevención de la hipertensión. Guatemala, 2000
18. Cohn, J N. Ew definition of hypertension international society of hypertension Amsterdam, Holanda 1998 pp. 22
19. Asociación de hipertensión arterial. Revista científica. Divan vol. 2. Mayo 1997 , Guatemala, pp. 14-16
20. Harrison, J. Causas de hipertensión arterial [Http://www.saha.or.ar/](http://www.saha.or.ar/) 2001.
21. Alonzo, H. Hipertensos mal tratados, en España [Http://www.med.or.ar/](http://www.med.or.ar/) por internet 2001
22. Paulo, CV. Jardim, Larissa O Rodríguez. Study of patients who abandoned their hypertension treatment at a multiprofessional center. 16th Annual Scientific Meeting, may 15-19 ,2001, CA. EU pp. 14
23. Gaetana Palumbo, Lorenzo G. Mantovani Discontinuation of antihypertensive therapy in patients attending a hypertension unit in Milan, Italy: frequency and determinants. 16th Annual Scientific Meeting, May 15-19, 2001, CA, EU pp. 23
24. Hoa T. Pham, Doug Gause. Discontinuation, Switching and adding among antihypertensive drug classes. 16th Annual Scientific Meeting, May 15-19, 2001, CA, EU pp. 45
25. Isaksson, H. Cederholm, T., et al. Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fibre area. Blood Pressure 2:46, 1993, EU

26. Kaplan NM. Difficult to treat hypertension. Southwestern Internal Medicine Conference. AM Med Sci J 1995 Jun 309:339-46

31.

27. Alper AB, Calhoun DA. Contemporary management of refractory hypertension. Curr hypertens Rep. 1999 Oct. 1:402-7

28. Vidt, DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. Postgrad Med 2000 May, 107:57-60, 63-4, 67-8, 70. EU

29. Kaplan, NM. Establishing control of refractory hypertension. Hosp Pract. (Off Ed) May 1994, 29:115-20. EU

30. Kaplan NM, Clinical hypertension. Sixth ed. Williams and Wilkins 1994 EU Pp 23-4

31. Weber, M. Hypertension medicine. Humann press Inc. Totowa NJ EU 2001 pp. 35-39

32. Thibonnier M. Ambulatory blood pressure monitoring: when is it warranted? Postgrad Med 91:263-274 EU 1992 pp. 24-30

33. Messerli FH. Osler's maneuver and pseudohypertension. N Engl J Med 312:1548-1551 EU 1985

34. Mejia AD. Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment resistant hypertension. Ann Intern Med. 112:270-277 1990 EU.

32.

XIII. ANEXOS