

# REPORT CORSO DI FORMAZIONE “IPERTENSIONE E DANNO D’ORGANO”

ROMA, 9-10 novembre 2018

(a cura di: Dr.ssa Gabriella Barile, Specialista in malattie dell’apparato cardiovascolare, Consigliere Nazionale ANCE Cardiologia Italiana del Territorio)



## IPERTENSIONE E DANNO D’ORGANO

ROMA, 09 - 10 NOVEMBRE 2018



**SEDE NAZIONALE ANCE**  
VIA DORA, 2 - ROMA

### LE “NUOVE IPERTENSIONI”

(C. POLI - Firenze)

Il relatore distingue bene la differenza semantica e clinica tra “ipertensione resistente”, che secondo le ultime Linee Guida ACC/AHA e ESC/ESH, definisce quella condizione in cui i valori pressori rimangono al di sopra del *target*, nonostante l’impiego di tre agenti antiipertensivi di differenti classi (uno dei quali dovrebbe essere un diuretico) a dosi ottimali, e “l’ipertensione secondaria” a causa nota, potenzialmente correggibile e che rappresenta il 70% di tutte le ipertensioni resistenti. Le cause di ipertensioni secondarie sono riportate nella tabella 1 dove si rileva che le principali di esse sono rappresentate dalla “*Obstructive Sleep Apnea*” e dall’iperaldosteronismo primario”. Se la polisonnografia investiga il campo delle apnee ostruttive, presenti in più del 30% degli ipertesi

resistenti, la diagnosi di iperaldosteronismo primario, da iperplasia surrenalica bilaterale o adenoma secernente, è più complessa e si basa ancora sulla classica triade di Cohn:

- 1) ipopotassiemia (non necessaria ai fini dello screening, perché molti pazienti ipokaliemici sono iperaldosteronemici);
- 2) test ARR (*Aldosterone/Renina Ratio*) aldosterone elevato, renina soppressa;
- 3) test di conferma con carico orale di Na, o soppressione con cortisone o Captopril; se positivo si esegue TC Spirale e AVS (*Adrenal Venous Sampling* bilaterale senza o con stimolazione con ACTH) propedeutico all'intervento chirurgico.

Lo studio *Pathway-2* del 2018 ha dimostrato che nelle ipertensioni resistenti aggiungere spironolattone o amiloride “alla cieca” spesso regola la PA, perché il 99% dei pazienti con iperaldosteronismo primario non viene diagnosticato. Nel campo delle Ipertensioni Secondarie è alta la percentuale delle ipertensioni indotte da farmaci (Tab. 2-5); infine non va dimenticato l'ipotetico effetto ipertensivante della caffeina (attivazione simpatica per dosi eccessive) e dei cosiddetti “*energy drink*” (contenenti sia caffeina che taurina) e dell'alcool (effetto dose-dipendente per consumo giornaliero abituale >20 g).

Tab. 1 – *Prevalenza di ipertensioni secondarie presso la popolazione generale ipertesa e quella con ipertensione arteriosa resistente.*

<b>Ipertensione secondaria 2010</b>		
	<b>IPERTESI</b>	<b>IPERTESI RESISTENTI</b>
● OSAS	5-15%	> 30 %
● Sten. Art. Ren.	1-8%	2-10 %
● Nefroparench.	1,6-8%	2-10 %
● Iperaldoster.	1,4-10%	6-23%
● Distiroidismo	1-2%	1-3%
● S. di Cushing	0,5%	<1%
● Feocromocitoma	0,5%	< 1%
● Coartazione aorta	<1%	<1%

Tab. 2 – Ipertensione arteriosa secondaria a varie sostanze e farmaci

## Drug-induced Hypertension 1: An Unappreciated Cause of Secondary Hypertension

Ehud Grossmann

Am Journal of Medicine Vol 125, issue 1, Jan 2012, 14-22

- 1) **RITENZIONE DI LIQUIDI**
- **Glucocorticoid** Hypertension occurs more often in elderly patients and in patients with a positive family history of primary HTN. Blood pressure rise is dose dependent so at low doses, cortisol has less effect on BP.
- 2) **MINERALOCORTICOIDI**
- **LIQUERIZIA** Carbenoxolone 9-alpha fluoroprednisolone (crema cutanea ed antiemorroidaria), 9-alpha fluorocortisol (Gocce oftalmiche, spray nasale), Ketoconazole (anti micotico) sustained increase in BP characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, and suppressed plasma renin activity and low aldosterone levels
- 3) **ORMONI SESSUALI**
- **Estrogeni + progesterone** (sia contraccettivi che terapia sostitutiva)
- Mild, sustained BP elevation, more common in premenopausal women. History of high BP during pregnancy, a family history of HTN, cigarette smoking, obesity, black, diabetes, and renal disease increase the risk of developing HTN. Severe hypertension has been reported. Mild sustained dose-dependent increase in systolic BP.
- **Androgens** **Danazol (semisynthetic androgen)** Mild, dose-dependent increase in BP. Elderly patients, those with pre-existing hypertension, salt-sensitive patients, patients with renal failure and patients with renovascular hypertension are at a higher risk to develop severe HTN. Calcium antagonists are the preferred choice of treatment.

Tab. 3. Meccanismo d'azione ipertensivante dei FANS

## Drug-induced Hypertension 2: 4) Antinfiammatori non steroidei ed analgesici FANS

- Il meccanismo è ancora speculativo, ma la ritenzione di sale ed acqua, associata con l'aumento delle resistenze periferiche totali ed all'aumento della secrezione di renina è basilare.
- I FANS riducono l'effetto di diuretici, beta bloccanti, ACEI, forse sartanici ma NON riducono l'effetto di calcio antagonisti e clonidina.
- I più forti ipertensivanti sono: **INDOMETACINA, NAPROSSENE.**
- I COX 2 inibitori selettivi alzano la pressione piu' dei non selettivi.
- Rofecoxib (ora off market) alza la PA piu' del celecoxib
- **L'ASPIRINA A BASSE DOSI NON ALZA LA PRESSIONE, ANZI!** (Messeri, JACC 2005 "Two birds with one stone?"). Anche il Clopidogrel pare NON alzi la PA!
- **IL PARACETAMOLO E' IL PIU' INDICATO NEGLI IPERTESI MA PUO' ALZARE LA PRESSIONE NEI CORONAROPATICI** (Sudano Circulation 2010)
- **NEGLI IPERTESI DA ABUSO DI ANALGESICI SONO INDICATI I CALCIO ANTAGONISTI**

Tab. 4- *Ipertensione arteriosa secondaria a varie sostanze e farmaci ad attivazione neuro-adrenergica*

## **Drug-induced Hypertension 2:**

### **5) ATTIVAZIONE SISTEMA ORTOSIMPATICO**

- Fenilefrina (gocce nasali), **ipertensione dose dipendente**, Dipivalyl adrenaline HCL (Gocce oftalmiche) , **Epinefrina** (talora farmaco salvavita!), Fenil propanolamina (anoressizzante, gocce nasali), Pseudoefedrina (decongestionante nasale), Tetraidrozolina (decongestionante oftalmico), Nafazolina HCL (Decongestionante nasale ed oftalmico), Ossimetazolina HCL (decongestionante).
- PREPARATI DI ERBORISTERIA con ALCALOIDI dell'EFEDRA. (usati spesso per "tisane" energetiche e dimagranti).
- COCAINA. KETAMINA (anestetico di emergenza, broncodilatatore, ma anche "droga dello stupro"... ) **ipertensione acuta, anche severa, (MAI IN SOSPETTA IPERTENSIONE ENDOCRANICA!) ma non ipertensione cronica.**
- Alcune miscele di "sigarette elettroniche"
- Metil fenidato, dimetil fenidato "Ritalin", (deficit attenzione ed iperattività)
- AMFETAMINE (da lievi a severi aumenti di pressione!!)
- SIBUTRAMINA (anoressizzante!)

Tab. 5- *Ipertensione arteriosa secondaria a farmaci antidepressivi/antipsicotici*

## **Drug-induced Hypertension 3:**

### **5) ATTIVAZIONE SISTEMA ORTOSIMPATICO BIS**

- ANTIDEPRESSIVI/ANTIPSIOTICI
- MAOi. Crisi ipertensiva se associati con Tiramina ("suicidio con MAOi, Camambert e Sassicaia")
- Triciclici (in chi ha attacchi di panico)
- Fluoxetina, Venlafaxina.
- Clozapina
- Buspirone (ansiolitico)
- FENTANILE (nuova eroina sintetica!), Crisi ipertensive!

## INDICI PREDITTIVI DI INSUFFICIENZA CARDIACA NEL PAZIENTE IPERTESO

(R. NAMI - Siena)

L'ipertensione arteriosa è stata a lungo considerata esclusivamente come un semplice Fattore di Rischio cardiovascolare (CV) che svolge il suo effetto patogeno mediante l'azione degli elevati valori di pressione arteriosa sul cuore, sui reni, sulle arterie periferiche, sul circolo cerebrale; sembra quindi più realistico definirla come una disfunzione emodinamica il cui *burden* di rischio si estrinseca a più livelli. Di conseguenza gli eventi relati si riducono significativamente attraverso la terapia antiipertensiva, iniziata il più precocemente possibile, mantenendo i valori *target* per tutta la vita. Il *continuum* CV, dall'ipertensione all'insufficienza cardiaca, passa attraverso lo sviluppo di danno d'organo; in particolare di ischemia miocardica e di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) sospettata con ECG (Tab. 1), ma definita con metodiche Ecocardiografiche che consentono non solo una valutazione morfologica e quantitativa della geometria del Ventricolo sinistro, ma anche una precisa definizione della funzione sistolica e diastolica ventricolare (Fig.1), soprattutto avvalendosi delle moderne tecniche dello Speckle Tracking Strain (che valuta le deformazioni longitudinali delle strutture subendocardiche) e dello Speckle Tracking Twist (che valuta la torsione delle fibre muscolari epicardiche e centroparietali del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia ci consente infine di valutare il *pattern* di rilasciamento diastolico che nei pazienti ipertesi spesso è alterato pur in presenza di normale frazione di eiezione (FE). (Tab. 2). L'identificazione di tali alterazioni morfofunzionali secondarie all'ipertensione arteriosa è fondamentale per una diagnosi precoce di danno d'organo in particolare di insufficienza ventricolare sinistra e di iniziale scompenso cardiaco sia con FE ridotta sia con FE preservata; ciò ci consente di impostare la terapia cardioprotettiva più appropriata al fine di ridurre gli eventi cardiovascolari e migliorare la prognosi.

Tab. 1 – Criteri e valori di normalità comunemente usati nella definizione ECGrafica di ipertrofia ventricolare sinistra.

**Table 16** The most commonly used simple criteria and recognised cut-off points for definitions of electrocardiogram left ventricular hypertrophy

ECG voltage criteria	Criteria for LVH
$S_{V1} + R_{V5}$ (Sokolow–Lyon criterion)	>35 mm
R wave in aVL	≥11 mm
$S_{V3} + R_{aVL}$ (Cornell voltage) <sup>a</sup>	>28 mm (men)
Cornell duration product <sup>b</sup>	>20 mm (women)
	>2440 mm.ms

ESC/ESH 2018

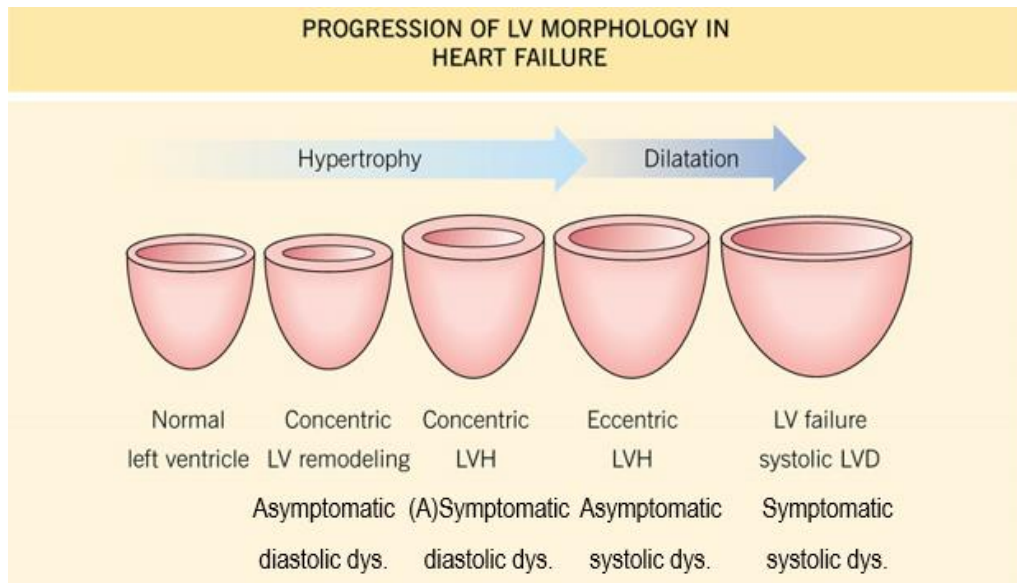


Fig. 1 – Variazioni morfologiche del ventricolo sinistro in rapporto alla sintomatologia del paziente iperteso ed al grado di disfunzione VS

Parameter	Abnormal if
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	>95 (women) >115 (men)
Relative wall thickness (RWT)	>0.42
Diastolic function:	
Septal e' velocity (cm/sec)	<8
Lateral e' velocity (cm/sec)	<10
LA volume index (mL/m <sup>2</sup> )	>34
LV Filling pressures :	
E / e' (averaged) ratio	>13

Tab. 2 – Definizioni ecocardiografiche (in base al genere ed alla superficie corporea) di ipertrofia VS, dello spessore di parete relativo (RWT, della funzione diastolica, del volume atriale sinistro e delle pressioni di riempimento VS.



## IL DANNO D'ORGANO CARDIACO NELL'IPERTENSIONE: QUALI INDICAZIONI DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC/ESH 2018

(C. Cuspidi - Milano)

Il danno d'organo mediato dall'ipertensione è considerato sia uno stadio intermedio nel *continuum* della malattia CV che un forte predittore di rischio totale di eventi. La cardiopatia ipertensiva è caratterizzata da ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), fibrosi miocardica, disfunzione sistolica e diastolica, atriomegalia, dilatazione della radice aortica. (Fig.1). L'IVS di per sé è un predittore indipendente di eventi nella popolazione generale, nei pazienti diabetici tipo 2, negli ipertesi, nei coronaropatici, nei pazienti con scompenso cardiaco, ed in quelli con insufficienza renale cronica con incidenza direttamente proporzionale all'entità della massa ventricolare soprattutto nei pazienti con *pattern* geometrico di tipo concentrico ed eccentrico dilatato (Tab. 1). La regressione dell'IVS ha, quindi, un potente impatto prognostico in termini di miglioramento della funzione sistolica e diastolica, di recupero della riserva coronarica, di riduzione dell'incidenza di aritmie, di riduzione della densità dei betarecettori, infine di rallentamento della progressione verso l'insufficienza ventricolare sinistra.

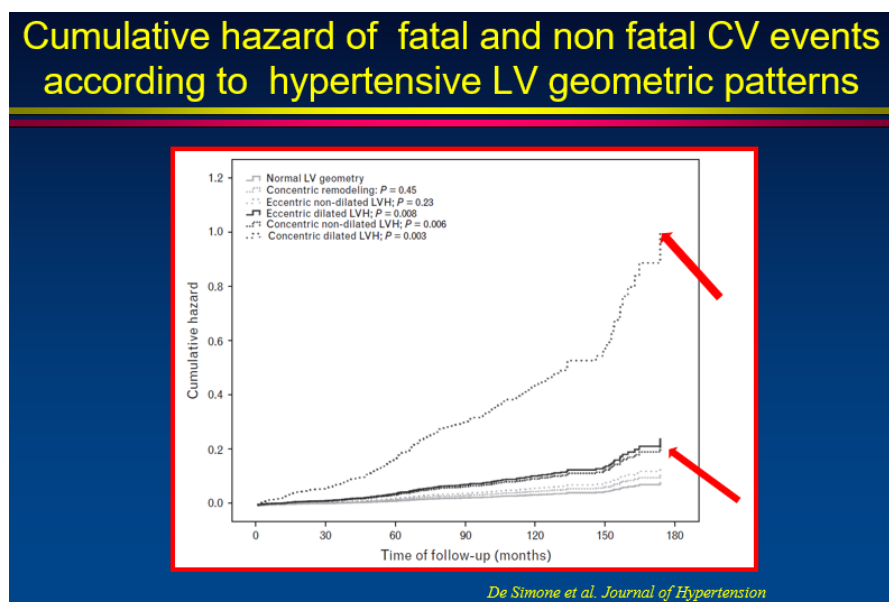


Fig.1 – Valutazione cumulativa del rischio CV di insorgenza di eventi fatali e non fatali, in rapporto ai vari pattern geometrici di ipertrofia VS.

Tab. 1- Definizioni ecocardiografiche (in base al genere, alla superficie corporea ed all'altezza) di ipertrofia VS, di aumento dei diametri endocavitari del VS e dell'atrio sinistro e del rimodellamento concentrico VS.

### Echocardiographic definitions of LVH, concentric geometry, LV chamber size, and left atrial dilatation

Parameter	Measure	Abnormality threshold
LVH	LV mass/height <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	> 50 (men) > 47 (women)
LVH	LV mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	> 115 (men) > 95 (women)
LV concentric geometry	RWT	≥ 0.43
LV chamber size	LV end-diastolic diameter/height (cm/m)	> 3.4 (men) > 3.3 (women)
Left atrial size (Elliptical)	Left atrial volume/height <sup>2</sup> (mL/m <sup>2</sup> )	> 18.5 (men) > 16.5 (women)

2018 ESH/ESC Guidelines ( J Hypertens and Eur Heart J 2018)



## IPERTENSIONE: NUOVE LINEE GUIDA E RUOLO DEI FARMACI GENERICI

(R. Pontremoli - Genova)

Nonostante un incremento di circa sette anni dell'aspettativa di vita alla nascita, per dati epidemiologici rilevati dal 1990 al 2015, l'ipertensione arteriosa e l'iperglicemia a digiuno sono passate rispettivamente al 1° e 3° posto come fattori di rischio CV, e, in entrambi i sessi, è alta l'incidenza di insufficienza renale cronica (IRC) correlata ai suddetti fattori di rischio. (Fig.1 ). I *target* di pressione arteriosa nei pazienti con malattia renale cronica con o senza albuminuria o proteinuria sono riportati nella tabella 1. È ipotizzata l'esistenza di una correlazione tipo curva J tra riduzione dei valori pressori e funzione renale con valori sistolici ottimali non inferiori a 120/130 mm Hg. Premesso che in questa tipologia di pazienti è mandatorio il controllo multifattoriale di tutti i fattori di rischio associati, i farmaci antiipertensivi di prima scelta sono gli Ace inibitori o Sartani in monoterapia o associati ai Calcioantagonisti o diuretici, anche nelle formulazioni equivalenti, efficaci al pari dei farmaci "branded", come hanno dimostrato numerosissime metanalisi e *trials* randomizzati; pur tuttavia andrebbe evitato lo switch tra farmaci generici contenenti lo stesso principio attivo perché espone il paziente ad un alto rischio di discontinuazione della terapia con inevitabile peggioramento dell'*outcome* CV

Historically, for people at risk of developing DKD, an initial increase in AER has been linked to a subsequent decline in GFR

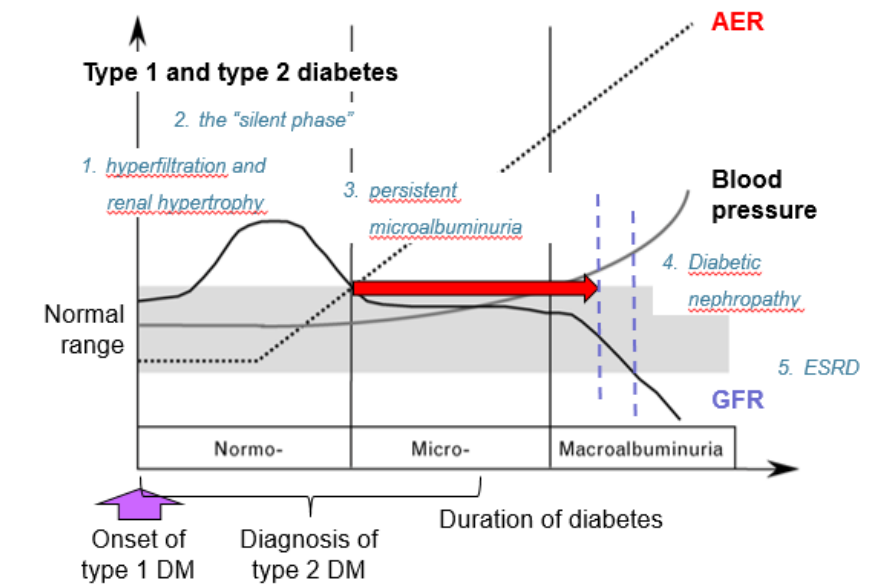


Fig. 1- Microalbuminuria (AER) associata a sviluppo di Diabete mellito II, ipertensione arteriosa e declino della funzione renale (DKD).

Tab.1 Valori pressori target in pazienti con IRC con o senza albuminuria o proteinuria, nei pazienti diabetici e nei soggetti anziani.

## Target blood pressure in chronic kidney disease

	Target BP* in CKD without albuminuria or proteinuria (mm Hg)	Target BP in CKD with albuminuria or proteinuria (mm Hg)	Target BP in diabetes (mm Hg)	Target BP in elderly people (mm Hg)	Definition of resistant hypertension
KDIGO <sup>3</sup>	<140/90	<130/80	As for non-diabetics	No specific targets	NA
CHEP <sup>4</sup>	<140/90 (in non-diabetic CKD) <130/80 (in diabetes)	<140/90 (in non-diabetic CKD) <130/80 (in diabetes)	<130/80	Aged ≥80 years; <150, <sup>†</sup> systolic BP	NA
JNC 8 <sup>5</sup>	<140/90	<140/90	<140/90	Aged ≥60 years; <150/90, <140/90 if in diabetes and CKD or CKD alone	NA
JNC 7 <sup>6</sup>	<130/80	<130/80	<130/80	No specific targets	Failure to achieve goal BP in patients who adhere to full doses of an appropriate three drug regimen that includes a diuretic
ISH and AASH <sup>7</sup>	<140/90	<140/90 <sup>‡</sup>	<140/90	Aged ≥80 years; <150/90, <140/90 if in diabetes and CKD or CKD alone	BP ≥140/90 mm Hg with use of three drugs (ACEI or ARB, CCB, and a diuretic) in full or maximally tolerated doses
NICE <sup>8,9</sup>	<140/90 (in non-diabetic CKD) <130/80 (in diabetes) <sup>§</sup>	<130/80	<140/80, <130/80 with kidney, eye, or cerebrovascular damage <sup>¶</sup>	Aged ≥80 years; <150/90 <sup>‡</sup>	BP >140/90 mm Hg after treatment with the optimal or best tolerated doses of an ACE inhibitor or an ARB plus a CCB plus a diuretic
NHFA <sup>11</sup>	<130/80	<125/75	<130/80	No specific targets	NA
ESC and ESH <sup>12</sup>	<140, systolic BP	<130, systolic BP	<140/85	Aged ≥80 years; <150/90 <sup>‡</sup>	BP ≥140/90 mm Hg with appropriate lifestyle measures and three drugs (a diuretic and two other drugs belonging to different classes, not necessarily including an MRA) at adequate doses

*Lancet* 2015; 386: 1588–98

## L'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN ETÀ PEDIATRICA

(G. Calcaterra - Palermo)

Patologia tutt'altro che rara, dato che dal 3% al 5% dei bimbi è francamente iperteso e un altro 10% ha elevati valori pressori (spesso associati ad obesità e dislipidemia) con un incremento del rischio di sviluppare in età adulta sia ipertensione che sindrome metabolica o diabete. È, quindi, cruciale la diagnosi e l'eventuale trattamento precoce di questa patologia spesso sottodiagnosticata e sottotrattata. (Fig. 1) Il BMI è il fattore che ha la più potente correlazione con l'ipertensione in età pediatrica/adolescenziale tanto che, se il rischio relativo di un bimbo in sovrappeso di svilupparla è 3,26%, per un bimbo francamente obeso sale all'11%. Per i bambini è difficile dare una definizione soddisfacente di ipertensione: secondo le "2017 AAP Guidelines for Childhood Hypertension" normalmente la PA sistolica alla nascita è circa 75-80 mm Hg, aumenta a 95 mm Hg entro il primo mese, si mantiene intorno a 100 mm Hg fino a 5-6 anni, aumenta poi ai livelli dell'età adulta da 13-18 anni. Tali valori sono stati definiti basandosi su bambini ed adolescenti di normale peso o quanto meno senza BMI > 85th percentile, preferendo il monitoraggio pressorio delle 24 ore a conferma della diagnosi (Fig. 2). Le stesse Linee Guida raccomandano che la misurazione della PA vada fatta con accuratezza con metodo auscultatorio utilizzando sfigmomanometri standard a mercurio, o con metodo oscillometrico automatico usando bracciali di misura appropriata in lunghezza e larghezza. (Fig. 3) In caso di diagnosi di elevati valori pressori, vanno escluse le cause di ipertensione arteriosa secondaria (Tab. 4) tanto più frequente quanto più giovane è il paziente e quanto più alti sono i valori pressori. Nella valutazione dell'ipertensione in età pediatrica va ricercato il ruolo causale dei **M**edicamenti, dell'**O**besità, della storia **N**eonatale (prematurità, basso peso alla nascita, allattamento al seno), dei **S**intomi e segni, del **T**rend ipertensivo nella famiglia, delle eventuali **E**ndocrinopatie e delle malattie **R**enali (Acronimo MONSTER). Non dimenticando che il bimbo iperteso spesso è sintomatico per cefalea, epistassi, difficoltà ad addormentarsi, sonnolenza diurna, sintomi che si riducono tutti con il trattamento. Alla diagnosi segue la valutazione delle comorbilità e dei segni di danno d'organo con le stesse metodiche impiegate nell'adulto. Infine, quale terapia? Largo spazio alle misure non farmacologiche (dieta con l'obiettivo del calo ponderale, esercizio aerobico, riduzione dell'assunzione giornaliera di sodio e delle bevande contenenti fruttosio); ovviamente per gli adolescenti ipertesi vanno aboliti il fumo e l'alcool; i valori pressori vanno ricondotti al di sotto del 95th percentile in riferimento all'età, al sesso ed all'altezza. La terapia farmacologica (Acei/ARB, calcioantagonisti e diuretici tiazidici) va riservata ai casi, fortunatamente più rari, di ipertensione sintomatica, di ipertensione secondaria, di ipertensione con sviluppo precoce di danno d'organo, ed infine in presenza di diabete (tipo 1 e 2) ed in caso di ipertensione persistente nonostante le misure non farmacologiche.

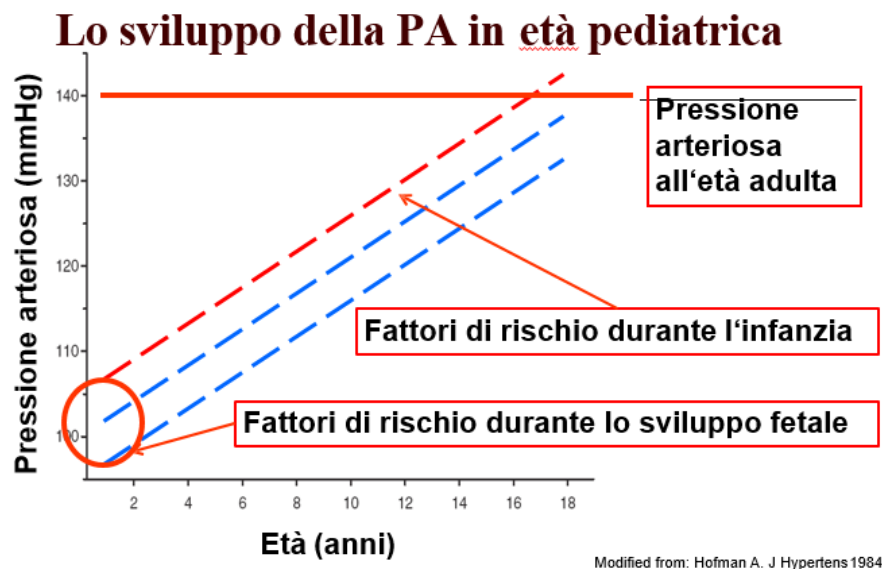


Fig. 1 – Valori medi di PA sistolica in rapporto all'età da 0 a 18 anni.

Si definisce **iperteso** un bambino che ha una pressione arteriosa sistolica e/o diastolica, misurata più volte, almeno **3** separatamente,

**superiore  $\geq 95^{\circ}$  percentile o  $> 130$  mmHg**  
**ipertensione 1 stadio - Moderata**  
**se il valore è  $\geq 95^{\circ}$ pc + 12mmHg o  $> 140$  mmHg**  
**ipertensione 2 stadio - Severa**

Valori compresi tra il  $90^{\circ}$  e  $95^{\circ}$  pc vengono considerate **'high normal'** (pre-ipertensione)

**Importante la modalità di misurazione**

Fig. 2 – Definizione e gradi di ipertensione arteriosa in età pediatrica, in base al  $95^{\circ}$  percentile

## Recommended Dimensions for BP Cuff Bladders



Age Range	Width (cm)	Length (cm)	Maximum Arm Circumference (cm)*
Newborn	4	8	10
Infant	6	12	15
Child	9	18	22
Small adult	10	24	26
Adult	13	30	34
Large adult	16	38	44
Thigh	20	42	52

\*Calculated so that the largest arm would still allow the bladder to encircle the arm by at least 80 percent.

Fig. 3 – Dimensioni del bracciale (larghezza e lunghezza) raccomandati, in base all'età ed alla circonferenza del braccio, per la misurazione della PA.

## Etiology of Secondary Hypertension in Pediatrics

Age group	Cause
Newborns	Renal vessel thrombosis Renal artery stenosis Congenital renal anomalies Coarctation of the aorta
Early Childhood 1-6 yrs	Renal parenchymal disease } 80% Renovascular disease } Coarctation of the aorta
School age 6-10 yrs	Renal parenchymal disease Renovascular disease Essential hypertension
Adolescence	Essential hypertension Renal parenchymal disease Renovascular disease Drugs

\* Pheochromocytoma and Cushing Disease should be considered in all age groups

Fig. 4 – Cause di ipertensioni secondarie diagnosticabili nelle varie fasi dell'età pediatrica.

**N.B.** Se necessario, consultare lo *slide book* a disposizione sul sito web [www.ancecardio.it](http://www.ancecardio.it)