

MONOCARDIO

Hipertensión arterial (I)





EDITOR JEFÉ
Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Dirección postal
Sociedad Castellana de Cardiología
Avda. de Menéndez Pelayo, 67
28009 Madrid

www.castellanacardio.es

MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN V • Número 3 • 2003



Presidente

Dr. Francisco Martí Bernal

Vicepresidente 1.^o

Dr. Fernando Arribas Ynsaurriaga

Vicepresidente 2.^o

Dr. José Moreu Burgos

Tesorero

Dr. José Luis Álvarez Cuesta

Secretario

Dr. Carlos Almería Valera

Editor Jefe

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Vocales

Dra. Araceli Boraita Pérez
Dr. Antonio J. Criado Millán
Dra. Rosario Piedra Ozcariz
Dr. Luis Sosa Martín
Dr. Javier Balaguer Recena
Dr. Emilio Barroso Muñoz
Dr. Javier Enjuto Olabera
Dr. Emilio Marín Aráez

Coordinación Editorial

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2003

MADRID: C. I. Venecia 2 - Alfa III. Planta 5.^a. Oficina 160. Isabel Colbrand, 10. 28050 Madrid. Teléf. 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67
www.grupoaulamedica.com

D. L.: M - 13920/1984. S V R - 311 • ISSN: 0214-4751



2.^a ÉPOCA • VOLUMEN V • Número 3 • 2003

Hipertensión arterial (I)

Director: Dr. Luis Rodríguez Padial

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN L. Rodríguez Padial	127
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA HTA A. Segura Fragoso	128
ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA HTA ESENCIAL C. Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández, J. Alcalá López, P. Hernández Simón y L. Rodríguez Padial	141
ENDOTELIO, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ATEROSCLEROSIS S. Llorens y E. Nava	161
SÍNDROME METABÓLICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL C. Graupner, L. Rodríguez Padial y A. García de Castro	167
DIAGNÓSTICO DE LA HTA. CRITERIOS DE SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO DE LA HTA SECUNDARIA V. Bertomeu Martínez y Pedro Morillas Blasco	177



Introducción

L. Rodríguez Padial

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

La hipertensión arterial, uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, es especialmente relevante en nuestro país, por la elevada prevalencia y el escaso control alcanzado en la actualidad.

Está claramente establecido que el adecuado control de las cifras de presión arterial supondría un impacto importante en la prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria. No obstante, son numerosos los pacientes hipertensos, con o sin cardiopatía, que, a pesar de acudir al sistema sanitario para recibir tratamiento, no están adecuadamente controlados. Otros muchos, además, desconocen que tienen elevadas las cifras de presión arterial.

La labor que nos corresponde realizar a los médicos es enorme y fundamental. Detección, diagnóstico, tratamiento y control son las herramientas esenciales para esta batalla; batalla en la que los cardiólogos deberíamos jugar un papel relevante, y en la que, por motivos diversos no siempre ajenos a nuestra propia responsabilidad, no hemos sabido estar

en todo momento en la forma adecuada. Ante un problema tan importante, todos los esfuerzos son necesarios y deben ser bienvenidos.

La Sociedad Castellana de Cardiología me ha encargado la realización de una monografía sobre hipertensión arterial, con la intención de mejorar la información y la formación de los cardiólogos en esta importante patología. Mi objetivo ha sido ofrecer una revisión actualizada y global de la hipertensión arterial, con especial énfasis en la afectación cardíaca de la misma, dada la audiencia mayoritaria de la revista. Como puede verse en el listado de autores, he contado para ello con importantes expertos en cada uno de los temas tratados, a los cuales agradezco su interés y la calidad de los trabajos realizados.

Tanto la Sociedad Castellana de Cardiología como yo, y, estoy seguro, todos los autores, nos sentiremos muy satisfechos con que esta monografía sea útil a los lectores y se traduzca en un mejor control de la presión arterial de nuestros pacientes.

Aspectos epidemiológicos de la HTA

A. Segura Fragoso

Instituto de Ciencias de la Salud. Talavera de la Reina. Toledo.

PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es una de las afecciones crónicas más prevalentes¹ y su frecuencia varía considerablemente entre los países desarrollados. En España los datos del estudio realizado por Banegas y cols.² con datos que contienen información representativa del conjunto de España, muestran una prevalencia de hipertensión arterial de 45,1% para el conjunto de la población de 35 a 64 años, utilizando los criterios del Joint National Committee VI informe³. Esto supondría la existencia en España de 6 millones de hipertensos de media edad, 3,3 millones de los cuales desconocen el problema. De cada 10 que lo conocen, 3 no reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo. De cada 10 que reciben este tratamiento, 8 no están controlados. En conjunto, los que «no lo saben» más los que lo saben y no reciben tratamiento más los que recibiendo tratamiento no están controlados, suponen el 95% de todos los hipertensos. Por lo tanto, España estaría lejos de la «regla de las mitades». Los datos de este estudio corresponden al año 1990, por lo que la situación ha podido variar en algunos aspectos. En la tabla I se ofrecen los datos de prevalencia de hipertensión en España. Puede observarse cómo la prevalencia aumenta con la edad, es ligeramente superior en los hombres que en las mujeres excepto en el grupo de edad de 55 a 64 años, y es superior en el medio rural que en el medio urbano. La forma más frecuente de hipertensión en España es la Hipertensión fase 1 (140-159 ó 90-99) en la que se encontrarían el 66% de los hipertensos.

Datos más recientes del estudio DRECE II⁴, también con una muestra de ámbito nacional, proporcionan una prevalencia similar del 44,4% para el conjunto de la población de 35 a 64 años.

Existen numerosos estudios transversales en nuestro país sobre la prevalencia de hipertensión arterial junto con otros factores de riesgo en diversas zonas geográficas⁵⁻¹⁷. Estos estudios no han sido realizados con metodologías uniformes y las poblacio-

nes estudiadas difieren entre sí (muestras poblacionales, poblaciones laborales, etc.) por lo que es difícil valorar las diferencias entre ellos¹². Además los criterios de clasificación de la hipertensión han cambiado también en varias ocasiones (varios criterios

Tabla I Prevalencia de hipertensión en España por sexo, edad y tipo de residencia

Grupo de población	140/90 mmHg o tratamiento farmacológico		140/ < 90 mmHg	
	Nº (%)	IC 95%	Nº (%)	IC 95%
Total	911 (45,1)	42,9-47,3	243 (12,0)	10,7-13,5
Hombres por edad				
35-44	73 (30,7)*	24,9-37,0	19 (8,0)*	4,9-12,2
45-54	113 (43,5)	37,3-49,7	29 (11,2)	7,6-15,6
55-64	188 (60,3)	54,6-65,7	49 (15,7)	11,9-20,3
35-64	374 (46,2)	42,7-49,7	97 (12,0)	9,9-14,5
Mujeres por edad				
35-44	83 (22,7)	18,6-27,4	15 (4,1)	2,4-6,8
45-54	162 (40,8)	36,0-45,8	50 (12,6)	9,6-16,4
55-64	292 (65,2)	60,5-69,6	81 (18,1)	14,7-22,0
35-64	537 (44,3)	41,5-47,2	146 (12,1)	10,3-14,1
Residencia				
Rural	308 (49,4)†	45,4-53,4	81 (13,0)	10,5-15,9
Urbana	603 (43,2)	40,6-45,8	162 (11,6)	10,0-13,4

IC indica intervalo de confianza.

* P < 0,05 hombres vs mujeres; † P < 0,05 residencia rural vs urbana.

Tomado de: Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, Del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.

OMS, criterios Joint National Committee V, VI y muy recientemente VII¹⁸), lo cual hace que las prevalencias encontradas sean poco comparables.

No se dispone de datos sobre los cambios en las tendencias seculares en los niveles de presión arterial en España. Los datos del estudio MÓNICA¹⁹ permiten realizar comparaciones internacionales. Las presiones arteriales medias ajustadas por edad (población de 35 a 64 años) sitúan al MÓNICA-Cataluña en los niveles más bajos de todos los centros participantes, tanto en los hombres como en las mujeres. Recientes resultados²⁰ utilizando los datos de la muestra española de 1990 para población de 35 a 64 años² muestran (tabla II) que España, con una prevalencia (presión arterial $> = 140/90$ o seguir tratamiento farmacológico antihipertensivo) ajustada por edad y sexo de 46,8%, ocupa un lugar intermedio entre los 6 países europeos estudiados (por detrás de Alemania y Finlandia), un poco por encima de la media de los 6 países (44,2%). A su vez, esta media europea es notablemente superior a las prevalencias de Estados Unidos y Canadá que se sitúan en torno al 27%. Proporcionalmente, la prevalencia en las mujeres españolas (44,6%, 5 puntos porcentuales menor que la de los hombres españoles) es superior a la de las mujeres del resto de los países europeos que muestran diferencias con los hombres entre 10 y 15 puntos porcentuales.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo modificables para la cardiopatía isquémica y el principal factor de riesgo para los accidentes vasculares cerebrales, tanto hemorrágicos como trombóticos²¹. La relación entre hipertensión y enfermedad cardiovascular es fuerte, continua, gradual, consistente, predictiva e independiente³. Los datos procedentes de estudios de observación prospectivos indican que en personas con presión diastólica de 105 mmHg el riesgo de accidente cerebrovascular es 10 veces superior al de personas con presión diastólica de 76 mmHg, y cinco veces superior el riesgo de episodios coronarios²². Además la hipertensión es causa frecuente de insuficiencia cardíaca en el adulto y favorece otras enfermedades cardiovasculares (aneurisma disecante, etc.) y renales²³. Puede aceptarse que en España el 42% de las muertes por enfermedades coronarias, el 46,4% de las muertes por enfermedades cerebrovasculares y el 25,5% de las muertes totales ocurridas, están relacionadas con la hipertensión arterial ($>140/90$) y recaen sobre todo en los estadios 1 y 2²⁴.

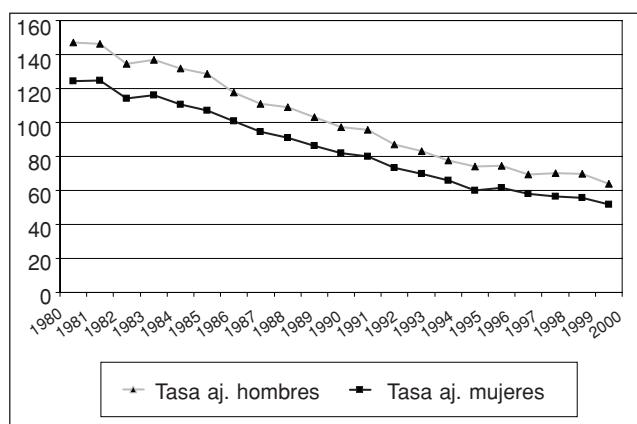
La mortalidad por cardiopatía isquémica y por accidente cerebrovascular ha disminuido en los últimos años de forma muy importante, pero los datos indi-

Tabla II Prevalencia de hipertensión y tratamiento e Índice de Masa Corporal (IMC) en personas de 35 a 64 años en 6 países europeos, Canadá y Estados Unidos*

País	Prevalencia %			Hipertensos tomando medicación, %	IMC
	Todos	Hombres	Mujeres		
Norte América	27,6	30,4	24,8	44,4	27,1
Estados Unidos	27,8	29,8	25,8	52,5	27,4
Canadá	27,4	31,0	23,8	36,3	26,8
Europa	44,2	49,7	38,6	26,8	26,9
Italia	37,7	44,8	30,6	32,0	26,4
Suecia	38,4	44,8	32,0	26,2	26,5
Inglaterra	41,7	46,9	36,5	24,8	27,1
España	46,8	49,0	44,6	26,8	27,4
Finlandia	48,7	55,7	41,6	25,0	27,1
Alemania	55,3	60,2	50,3	26,0	27,3

* Ajustada por edad. IMC calculado como peso en Kg. dividido por altura en metros al cuadrado.

Tomado de: Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M y cols. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.



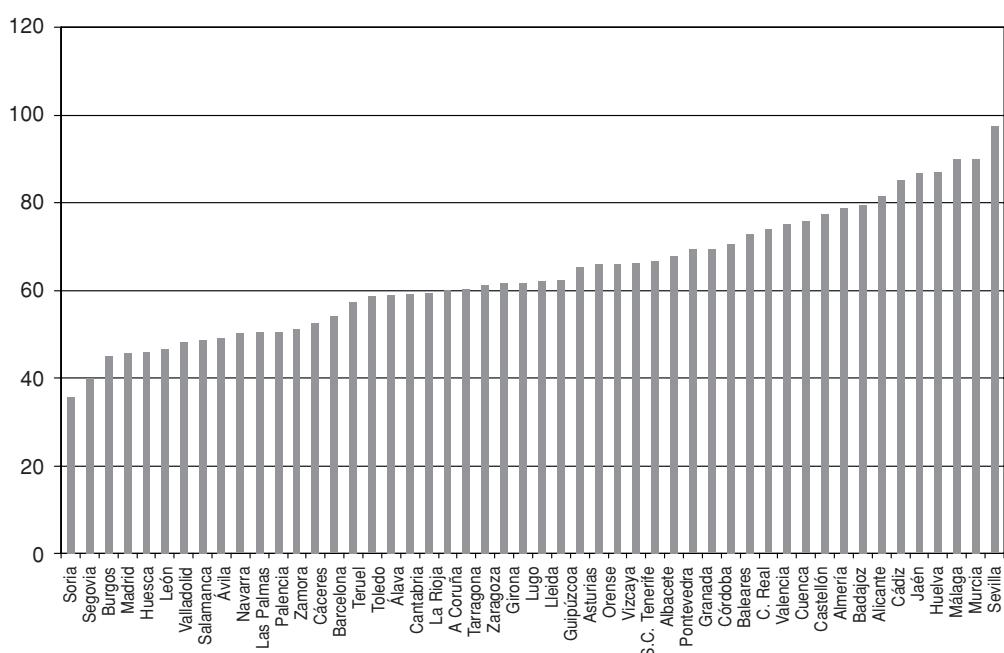
Fuente: Elaboración propia a partir del Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/cardiov/cardiovasculares.htm>

Figura 1.—Mortalidad por enfermedad cerebrovascular por sexo. España 1980-2000. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000.

can una cierta ralentización en este descenso tanto en España como en otros países^{25,26}. La evolución

de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECV) en España se muestra en la figura 1. Puede apreciarse cómo mantiene una tendencia claramente decreciente en varones y mujeres, con una suavización de la misma a partir del año 1995. En las figuras 2 y 3 se muestran las tasas de mortalidad para hombres y mujeres respectivamente, en el año 2000, por provincias, ajustadas por edad. Se aprecia una importante variabilidad entre provincias, con las tasas más altas (Sevilla, Murcia) del orden de 2,5 veces superiores a las más bajas (Soria, Segovia). Si la mortalidad disminuye, por el contrario la morbilidad hospitalaria proporcional por enfermedad cerebrovascular (proporción de altas hospitalarias con diagnóstico definitivo de ECV sobre el total de altas hospitalarias) muestra una tendencia fuertemente creciente para ambos sexos, sobre todo a partir de 1990, siendo siempre superior en los hombres (fig. 4). Esto podría interpretarse como que la fuerza con la que ataca la enfermedad cerebrovascular a la población aumenta, si bien la letalidad disminuye.

Respecto a la mortalidad por cardiopatía isquémica en España, muestra una tendencia a la estabilidad o muy suavemente decreciente, sobre todo en el caso de las mujeres (fig. 5). La morbilidad hospitalaria proporcional por enfermedad isquémica del



Fuente: Elaboración propia a partir del Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/cardiov/cardiovasculares.htm>

Figura 2.—Mortalidad provincial por enfermedad cerebrovascular por sexo. Hombres. España, 2000. Tasas ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000.

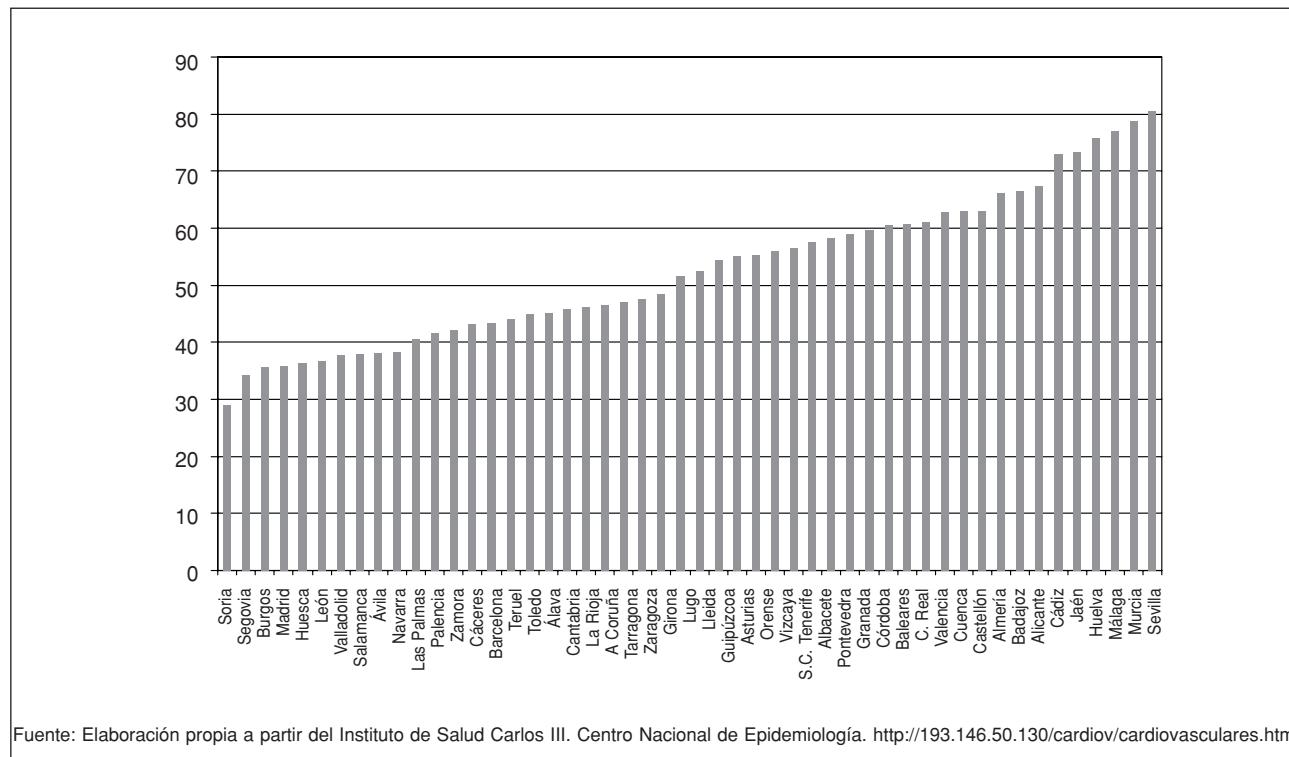


Figura 3.—Mortalidad por enfermedad cerebrovascular por sexo. Mujeres. España 2000. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000.

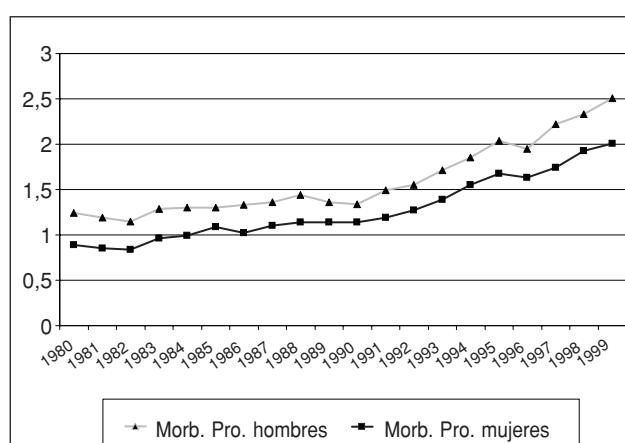
corazón, al igual que ocurre con la ECV, muestra tendencias fuerte y sostenidamente crecientes en ambos sexos, más importantes en el caso de los varones (fig. 6).

FACTORES QUE INFLUENCIAN LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL

Se han descrito en los estudios epidemiológicos numerosos factores que se asocian con los niveles de presión arterial tales como edad, sexo, raza, nivel socioeconómico, nutrición, consumo de alcohol, actividad física y exposición a varios agentes medioambientales²⁷. A continuación se describen algunos aspectos epidemiológicos de los más importantes:

Edad

Los estudios transversales en países con culturas diversas y con diferente desarrollo socioeconómico muestran una consistente relación entre edad y presión arterial. Al nacimiento, los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica en los países de-



Fuente: Elaboración propia a partir del Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/cardiov/cardiovasculares.htm>

Figura 4.—Morbilidad por enfermedad cerebrovascular por sexo. España 1980-1999. Morbilidad proporcional (proporción de altas hospitalarias con diagnóstico definitivo de ECV sobre el total anual) por 100.

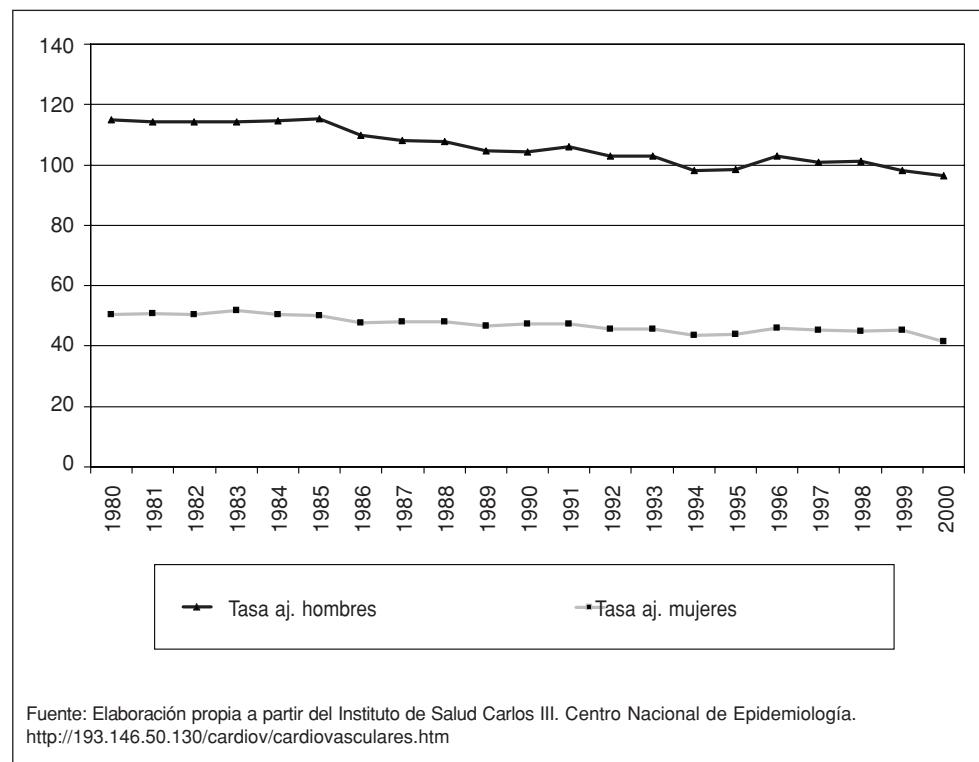


Figura 5.—Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón por sexo. España 1980-2000. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000.

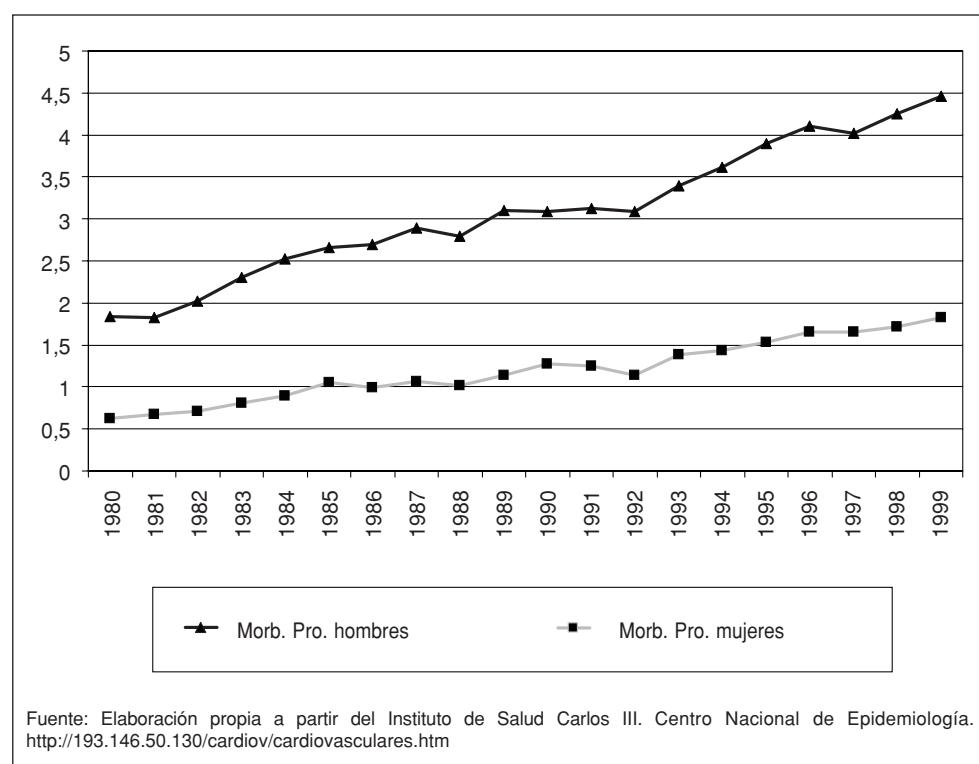


Figura 6.—Morbilidad por enfermedad isquémica del corazón por sexo. España 1980-1999. Morbilidad proporcional (proporción de altas hospitalarias con diagnóstico definitivo de EIC sobre el total anual) por 100.

sarrollados están alrededor de 70 y 50 mmHg respectivamente. En general, la presión sistólica tiende a aumentar progresivamente desde la niñez, adolescencia y edad adulta hasta alcanzar un valor alrededor de 140 mmHg en la séptima u octava década. La diastólica también tiende a aumentar con la edad pero con una tasa de crecimiento menor que la sistólica, e incluso tiende a estabilizarse después de la quinta década. Esto no ocurre así en todas las poblaciones, lo cual indica que el aumento de la presión arterial con la edad no es una necesidad biológica. Otro aspecto interesante es que las personas procedentes de países subdesarrollados adquieren una predisposición a aumentar la presión arterial con la edad cuando adoptan el estilo de vida occidental. Los cambios en la dieta parecen jugar un importante papel^{28,29}.

Sexo

En la primera niñez parece no haber diferencias en los niveles tensionales entre sexos, pero a partir de la adolescencia los hombres tienden a un nivel más alto que las mujeres. Esta diferencia se hace más evidente en la juventud y la mediana edad. Un poco más tarde (hacia los 50-60 años) este patrón se invierte. Este cambio refleja al menos parcialmente la muerte prematura de los hombres con presión arterial más alta. Aunque los hombres hipertensos tienen más eventos cardiovasculares que las mujeres hipertensas a cualquier edad, el riesgo atribuible porcentual, es decir, la proporción de eventos que es debida a la hipertensión es similar o más alta en las mujeres. La incidencia de nuevos casos de hipertensión es comparable entre hombres y mujeres en todos los grupos de edad³⁰.

Factores dietéticos

Los datos acumulados a partir de estudios epidemiológicos, estudios de intervención y experimentación animal, proporcionan evidencia de la influencia de varios factores dietéticos sobre la presión arterial³¹.

Sodio

El consumo de sal (cloruro de sodio) es uno de los aspectos más estudiados. Se ha estimado que más de la mitad de la población hipertensa es sensible a la sal. En el estudio Intersalt, el más amplio llevado a cabo con más de 10.000 sujetos participantes, se observó una significativa, aunque pequeña, correlación positiva entre la presión arterial y la excreción

urinaria de sodio en 24 horas (como una medida del consumo de sal)³². Una posterior actualización de los datos mostró una relación más fuerte entre el sodio y la presión arterial que la originalmente informada³³.

Numerosos estudios clínicos han demostrado una reducción significativa en la presión arterial tras una reducción en la ingesta de sodio, especialmente en los pacientes hipertensos. Los resultados de los meta-análisis de los ensayos clínicos son consistentes y muestran reducciones del orden de 3,7/0,9 mmHg por 100 mmol de reducción en la ingesta de sodio diaria en sujetos hipertensos y 1/0,1 mmHg en sujetos normotensos³⁴. Sin embargo existen enormes variaciones entre individuos en el efecto de la sal sobre la presión arterial, lo cual ha llevado a la noción de que existen sujetos «sensibles» e «insensibles», hecho que puede estar relacionado con variaciones genéticas³⁵ para lo cual han sido estudiados algunos genes candidatos como la alfa-adducina y variantes del gen del angiotensinógeno³⁶.

El sodio en la dieta habitualmente se ingiere en forma de cloruro de sodio. Hay algunas evidencias de que la presión arterial no aumenta de la misma forma si el sodio se ingiere en forma de citrato, fosfato o bicarbonato. Por tanto el desarrollo de hipertensión inducida por sodio, depende de que la ingesta sea en forma de cloruro de sodio.

Potasio

Muchos de los beneficios de reducir la ingesta de sodio pueden ser debidos al aumento recíproco de la ingesta de potasio que acompaña a las dietas pobres en sodio. Existe una débil relación inversa entre presión arterial e ingesta de potasio. En promedio, un incremento en la ingesta diaria de potasio de 80 mmol/día disminuye la presión sistólica en 5,9 mmHg y la diastólica en 3,4 mmHg³⁷. Este aumento de la ingesta de potasio requiere suplementos por vía oral y es probablemente utilizable solo en personas con evidentes deplecciones de potasio. El estudio Intersalt³² muestra una relación inversa entre presión arterial e ingesta de potasio (disminución de 2,7 mmHg en la presión arterial sistólica por un aumento de 60 mmol/día en la excreción de potasio) y una relación directa entre la presión arterial y el cociente sodio/potasio urinario. El análisis conjunto de los estudios controlados sobre suplementación con potasio muestran una reducción media de la presión sistólica de -0,8 mmHg y de -0,7 mmHg en la presión diastólica en sujetos normotensos. En los sujetos hipertensos esta reducción es mayor, -5,1 mmHg para la sistólica y -3,0 mmHg para la diastólica.

Calcio

Los datos sobre la relación entre ingesta de calcio y presión arterial son controvertidos. El balance de los estudios epidemiológicos está a favor de una ligera asociación inversa³⁸ y los estudios de intervención no han consolidado un importante papel para el calcio³⁹.

Magnesio

Los datos epidemiológicos sugieren una relación inversa entre el magnesio dietético y la presión arterial. Sin embargo los resultados de los estudios de intervención son inconsistentes⁴⁰. Hay insuficientes datos que apoyan un efecto hipotensor del suplemento de magnesio, pero puede ser beneficioso en personas con deficiencia de magnesio demostrada. Con los datos disponibles los suplementos de magnesio no pueden ser recomendados en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Alcohol

Los datos epidemiológicos indican de manera clara una asociación positiva entre la presión arterial y la ingesta de alcohol. Este efecto es particularmente marcado en sujetos que ingieren más de 6 unidades de alcohol por día. La presión arterial disminuye con la reducción de la ingesta de alcohol y puede ser un recurso efectivo en bebedores importantes⁴¹. Se ha estimado que al menos el 5% de la prevalencia de hipertensión puede ser atribuida al alto consumo de alcohol. Los estudios controlados sobre reducción de la presión arterial al disminuir el consumo de alcohol, muestran conclusiones sólidas. La completa cesación del consumo de alcohol en un grupo de hombres hipertensos que consumían habitualmente 8 unidades de alcohol al día, resultó en una disminución de 13 mmHg en la presión sistólica y en 5 mmHg de reducción en la diastólica en 78 a 96 horas⁴². La presión sistólica disminuyó 3,8 mmHg cuando la ingesta de alcohol se redujo aproximadamente de 3 unidades por día a 3 unidades por semana en sujetos normotensos tras 6 semanas de seguimiento⁴³. El efecto del alcohol en la presión arterial desaparece prácticamente después de 3 días de la ingesta⁴⁴.

Cafeína

La cafeína es un factor bien conocido por sus efectos presores simpaticomiméticos. Puede au-

mentar la presión sistólica y la diastólica temporalmente, pero la tolerancia a su efecto presor tiene lugar rápidamente. Los resultados de los estudios epidemiológicos sobre el consumo de cafeína y la presión arterial son dispares. La incidencia de hipertensión en un seguimiento de 1.017 estudiantes de medicina durante 32 años fue alrededor de 3 veces superior en los que bebían más de 5 tazas al día comparados con los que no tomaban café⁴⁵. Por otro lado, en el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) se observó que una ingesta más alta de cafeína se asociaba con niveles de presión arterial más bajos⁴⁶. La restricción de cafeína no parece tener efecto en la presión arterial⁴⁷ y la ingesta habitual de café en pacientes hipertensos parece no influenciar los perfiles de presión arterial de 24 horas⁴⁸. Sin embargo, personas con alto riesgo de hipertensión pueden tener una respuesta exagerada a la cafeína. Una presión arterial en reposo en los límites altos de la normalidad, antecedentes familiares positivos de hipertensión y un porcentaje elevado de grasa corporal, pueden aumentar el efecto presor de la cafeína durante el reposo y el ejercicio⁴⁹.

Dieta vegetariana y fibra dietética

En muchos estudios epidemiológicos de observación se ha constatado una asociación inversa entre la ingesta de fibra procedente de frutas y verduras y cereales y la presión arterial. Cuando los sujetos hipertensos consumen una dieta vegetariana durante 6 semanas se ha observado una caída de la presión sistólica de 5 mmHg. Esto puede ser debido al alto contenido en fibra más que a diferencias en la ingesta de grasa⁵⁰. En un amplio estudio prospectivo con 4 años de seguimiento, el riesgo relativo (RR) de desarrollar hipertensión en mujeres fue de 0,76 para una ingesta de fibra superior a 25 g por día, comparada con una ingesta de menos de 10 g por día⁵¹. Para los hombres con una ingesta de fibra superior a 24 g/día, el riesgo relativo de desarrollar hipertensión a los 4 años se redujo significativamente respecto a los que consumían menos de 12 g/día⁵². Pero los resultados conjuntos de los estudios de intervención no apoyan un efecto reductor de la presión arterial con suplementos dietéticos de fibra a corto plazo. Esta diferencia entre los estudios experimentales y los de observación puede ser explicada si se acepta que la fibra solo tiene efecto presor después de un uso mantenido y muy prolongado o bien cuando se utiliza en sujetos con niveles basales muy bajos de fibra en la dieta⁵². Por otro lado, la dieta rica en fibra contiene otros elementos como el potasio y el magnesio que pueden tener un efecto hipotensor.

También el tipo de fibra específico puede ser otra variable importante que influya el efecto de la fibra en la reducción de la presión arterial. Hay un interesante hallazgo en el sentido de observar una asociación inversa entre la presión arterial y la fibra procedente de las frutas, pero no de la procedente de los cereales o las verduras, lo cual sugeriría la posibilidad de que en las frutas existieran otros componentes que pudieran disminuir la presión arterial⁵²⁻⁵⁴.

Peso e hipertensión

La hipertensión es una de las enfermedades que se asocia con la obesidad. El exceso de peso y el aumento de peso promueven hipertensión y la pérdida de peso reduce la presión arterial⁵⁵.

El riesgo de hipertensión aumenta progresivamente al aumentar el peso corporal o el Índice de Masa Corporal (IMC). Esta asociación ha sido observada de forma consistente en numerosos estudios incluyendo el Intersalt, estudio transversal realizado en 52 poblaciones diferentes de todo el mundo⁵⁶. En el estudio Framingham⁵⁷, 70% de la hipertensión en los hombres y 61% en las mujeres, es atribuible a la obesidad. En el Nurses' Health Study⁵⁸, estudio en el que fueron seguidas durante 16 años 82.473 mujeres, se observó que el riesgo relativo (RR) de hipertensión aumentó sustancialmente cuando aumentaba el IMC. Un aumento de 1 kg/m² en el IMC se asoció con un 12% de aumento en el riesgo de hipertensión. Comparado con un IMC menor de 20 kg/m², el RR de hipertensión aumentó a 2,55 (IC 95%, 2,33-2,79) para un IMC de 25 y a 6,31 (IC 95%, 5,8-6,87) para un IMC mayor de 31. No está completamente claro si hay un «umbral» por debajo del cual no existe relación entre IMC y presión arterial. Esta correlación se ha observado incluso en poblaciones muy delgadas. Sin embargo en un amplio estudio⁵⁹ se ha observado un umbral a los 21 Kg/m² para las mujeres, pero no para los hombres.

El aumento de peso es un fuerte predictor de aumento en la presión arterial. En el estudio Framingham⁵⁷ se observó un aumento medio de 4,5 mmHg por cada 5 kg. (10 libras) de aumento de peso. En el Nurses' Health Study⁵⁸ el riesgo de hipertensión se multiplicaba por 5 en las mujeres que habían aumentado 25 Kg. a partir de los 18 años. Incluso pequeños aumentos de peso se asocian con riesgos aumentados: las mujeres que aumentaron 2,1-4,9 kg. después de los 18 años tenían un 29% más de riesgo, y las que aumentaron entre 5 y 9,9 Kg tuvieron un 74% de aumento de riesgo.

De la misma forma, la pérdida de peso en las personas obesas o con sobrepeso reduce la presión arterial y la incidencia de hipertensión. Amplios ensa-

jos controlados han puesto de manifiesto esta reducción. Se han observado disminuciones de 0,5 a 1 mmHg por cada Kg. de pérdida de peso⁶⁰. Estos efectos se han observado tanto si la intervención ha sido con fármacos como si ha sido con medidas no farmacológicas. Un ensayo aleatorizado y controlado con una intervención basada en dieta, ejercicio o una combinación de ambos o grupo control⁶¹, mostró una reducción de peso acompañada de reducción en la presión arterial significativamente mayor en los grupos de intervención a los 6 meses. La reducción de presión arterial sistólica fue superior en los sujetos del grupo de dieta y ejercicio. Pérdidas de peso relativamente pequeñas, del orden del 5 o el 10% del peso inicial pueden producir una disminución de la presión arterial y una reducción en el riesgo de desarrollar hipertensión. Esto tiene una gran importancia para la prevención y el tratamiento de la hipertensión.

Existen datos que apoyan la hipótesis de que hay una relación entre el bajo peso al nacer y la hipertensión. Algunos estudios muestran que los niños con bajo peso al nacer tienen presiones arteriales más altas al llegar a adultos⁶². Sin embargo no todos los estudios son coincidentes.

Ejercicio físico e hipertensión

Los estudios epidemiológicos sugieren que el estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de hipertensión mientras que el ejercicio físico ocupacional o de tiempo libre se asocia con niveles más bajos de presión arterial^{63,64}. Estudios transversales y estudios longitudinales en grandes muestras de población sugieren que el riesgo relativo de desarrollar hipertensión en hombres que tienen un estilo de vida físicamente activo se reduce aproximadamente entre un 35% y un 70% comparado con los sujetos sedentarios⁶⁵. Similares beneficios se han observado para las mujeres, pero la asociación no está tan clara.

Existen numerosos estudios de intervención para examinar la efectividad del ejercicio físico regular en el descenso de la presión arterial en pacientes con hipertensión ligera o moderada. La conclusión general es que el ejercicio físico regular puede reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial aproximadamente 8 a 10 mmHg para la presión sistólica y 7 a 8 mmHg para la diastólica, y no parece haber diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta al ejercicio. Las reducciones en la presión arterial asociadas al ejercicio parecen ser independientes de los cambios en el peso corporal o composición corporal. Recientes resultados sugieren que ejercicios de baja o moderada intensidad (35% a 79% de la máxima frecuencia cardíaca para la edad, o 30% a 74% del máximo consumo de oxí-

geno) pueden ser más efectivos para bajar la presión arterial que los ejercicios de mayor intensidad^{66,67}. Un meta-análisis de 29 estudios concluye además que hacer ejercicio más de tres veces por semana no tiene ningún beneficio adicional sobre la reducción de la presión arterial⁶⁷.

Esta conclusión de que los ejercicios de intensidad baja o moderada reducen la presión arterial tiene un interés especial para los pacientes hipertensos, ya que este tipo de ejercicios tienen un bajo riesgo de complicaciones cardíacas⁶⁸ y traumas músculo-esqueléticos y pueden ser aconsejados a un mayor número de pacientes. Además los pacientes también se sienten más inclinados a participar y mantener a largo plazo un programa de ejercicios leves o moderados. Estos factores, unidos al bajo coste, a la ausencia de efectos secundarios farmacológicos y a la presencia adicional de otros beneficios cardiovasculares asociados con el ejercicio conceden un especial interés a estos programas para mejorar el control de la hipertensión. Además el aumento de la actividad física aumenta la calidad de vida y tiene efectos positivos sobre el bienestar general de los pacientes hipertensos⁶⁹.

LA HIPERTENSIÓN EN LOS NIÑOS

La medición de la tensión arterial está establecida como un firme componente de la rutina del examen médico pediátrico⁷⁰. No es bien conocida la historia natural de la presión arterial en los niños y las definiciones y valores de referencia están en continua revisión. La presión arterial en los niños es considerablemente más baja que en los adultos, pero casi siempre aumenta gradualmente en las dos primeras décadas de la vida. La presión arterial sistólica promedio en los recién nacidos a término de un día de edad es de 70 mmHg y sube a 85 mmHg al mes de edad⁷¹. En los niños prematuros, la presión arterial es considerablemente más baja y se relaciona más estrechamente con el peso que con la edad⁷². Existe una relación inversa significativa entre el peso al nacer y el riesgo de hipertensión en la edad adulta⁷³. En la etapa preescolar la presión arterial comienza a seguir un patrón: los niños que están en un determinado percentil de presión arterial, tienden a mantenerlo a lo largo de su período de crecimiento con correlaciones que van desde 0,3 a 0,66 para la presión sistólica y 0,12 a 0,57 para la diastólica, hasta la etapa de la adolescencia⁷⁴. Este patrón continúa desde la adolescencia hasta la edad adulta, lo cual apoya la hipótesis de que la hipertensión esencial comienza en la niñez⁷⁰ y que los niveles tensionales en los percentiles más elevados en los niños pueden ayudar a identificar una mayor probabilidad de desarrollar hipertensión en épocas más tardías de la vi-

da²⁷. Sin embargo, no es posible en la actualidad identificar qué niños tendrán hipertensión esencial cuando lleguen a adultos. Existen tablas de percentiles de presión arterial para niños y adolescentes españoles obtenidas a partir de datos agregados de varios estudios poblacionales⁷⁵.

Los factores que se asocian a la hipertensión en los adultos parecen también estar asociados con elevados niveles de presión arterial en niños y adolescentes. Se ha documentado una relación directa entre el peso y la presión arterial a edad tan temprana como a los 5 años⁷⁶ siendo esta relación más marcada en la segunda década. La talla se relaciona de forma independiente con la presión arterial a todas las edades⁷⁷. El sexo y la raza no parecen tener el mismo impacto en los niños que en los adultos. Respecto a la raza, no se encuentran diferencias significativas en la presión arterial en las comparaciones entre blancos, negros, hispanos y asiáticos hasta la adolescencia. Incluso entonces las diferencias son pequeñas y varían entre los diversos estudios epidemiológicos. Los estándares de referencia para la presión arterial en los niños no distinguen entre grupos étnicos o raciales porque las diferencias no son clínicamente relevantes. En cuanto al sexo, la presión arterial es ligeramente más alta en los chicos que en las chicas durante la primera década de la vida. Esta diferencia comienza a ampliarse hacia la pubertad y la presión arterial es significativamente más alta en los hombres jóvenes hacia el final de la adolescencia⁷⁸. Estas diferencias no parecen estar relacionadas con cambios debidos al desarrollo en las concentraciones de hormonas folículo-estimulantes o luteinizantes⁷⁹.

Un aspecto importante es la influencia familiar en la presión arterial. Los niños con familias con hipertensión tienden a tener presiones arteriales más altas que los niños de familias normotensas⁸⁰. Existen correlaciones significativas en las presiones arteriales y los factores de riesgo entre los padres y sus hijos^{81,82}, que han sido observadas en época tan temprana como en los recién nacidos⁷¹. La correlación en la presión arterial entre los padres y los hijos adoptados es significativamente menor que entre los padres y sus hijos biológicos⁸⁰. Los gemelos de niños con presión arterial elevada tienen la presión significativamente más alta que los gemelos de niños con presión baja. Hay una mayor correlación en las presiones arteriales entre las madres y sus hijos, que entre los padres y sus hijos^{80,83}, lo cual sugiere una influencia prenatal directa.

Los estudios en familiares y los estudios longitudinales indican que hay una relación entre las influencias genéticas y ambientales en la presión arterial durante la niñez y el desarrollo de la hipertensión arterial. Hay una relación entre la presión arterial y el tamaño cardíaco, incluso considerando que la pre-

sión arterial alta en los niños es significativamente más baja que los niveles considerados como hipertensión en los adultos. El tamaño del ventrículo izquierdo se relaciona de forma directa con la presión arterial en niños normotensos^{84,85}, y aumenta a medida que aumentan los percentiles de presión arterial, sugiriendo un efecto continuo más que un efecto umbral. Por otro lado hay una correlación significativa entre la presión arterial y los niveles de insulina en ayunas, en los escolares y adolescentes⁸⁶. Los altos niveles de insulina se asocian en escolares obesos con sensibilidad al sodio y reactividad vascular aumentada, siendo reversibles con la pérdida de peso.

LA HIPERTENSIÓN EN EL ANCIANO

En España existen pocos estudios de prevalencia de hipertensión que hayan incluido a personas mayores de 75 años. La información disponible es variable e inconsistente debido al escaso poder estadístico de los estudios, a la diversidad de métodos empleados⁸⁷ y a las diferentes clasificaciones de la hipertensión utilizadas.

La hipertensión es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en los ancianos de ambos sexos. La hipertensión sistólica aislada (HSA) es la forma de hipertensión más frecuente en ancianos⁸⁸. Datos de estudio Framingham han determinado que esta forma de hipertensión tiene valor pronóstico para detectar personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular en mayores de 65 años⁸⁹.

En España hay varios estudios que han abordado la hipertensión en el anciano. El estudio ECEHA (Estudio Cooperativo Español sobre Hipertensión en el Anciano)⁹⁰ realizado en sujetos mayores de 65 años en centros de día y residencias de ancianos, proporciona una prevalencia ($\geq 140/ \geq 90$ o tratamiento farmacológico hipotensor) del 70,9% (hombres 74,6% y mujeres 66,2%), no encontrándose diferencias significativas entre los distintos estratos de edad. El estudio EPICARDIAN⁹¹ realizado sobre una muestra de 3.960 sujetos mayores de 65 años de 3 áreas (dos rurales y una urbana), muestra una prevalencia de 67,7% (según criterios del JNC V). Un estudio más reciente⁹² sobre una muestra de 4.009 sujetos de 60 y más años, representativa de la población española, proporciona una prevalencia de hipertensión arterial ($\geq 140/ \geq 90$ o tratamiento farmacológico hipotensor) de 68,3% con cifras medias de presión sistólica y diastólica de 143/79 mmHg. En la tabla III se ofrecen resultados más detallados, resaltando que la prevalencia de hipertensión arterial es significativamente superior en las mujeres (70%) que en los hombres

66,2%, que la prevalencia a los 70-79 años es sustancialmente más alta (71,7%) que a los 60-69 años (64,4%), circunstancia que se repite en ambos sexos, y que la prevalencia difiere significativamente según el nivel educativo, de forma que es más elevada cuanto menor es el nivel de educación. En las personas de 60 y más años hipertensas, solo el 65% conocen su hipertensión, de éstos el 85,1% se encuentran en tratamiento y de éstos solo el 29,5% están controlados. La prevalencia de hipertensión sistólica aislada en hipertensos no tratados es de 71,6%, siendo el subtipo de hipertensión más frecuente en ellos. La proporción de sujetos con presión de pulso ≥ 65 mmHg es de 43,4%.

Tabla III Prevalencia de hipertensión en España por sexo, edad y nivel educativo, en personas de 60 y más años

Grupo de población	Hipertensión Número (%)	Intervalo de confianza al 95%
Total, 60 y más años	2636 (68,3)	66,8-70,8
60-69 años	1093 (64,4)*	62,0-66,8
70-79 años	1014 (71,7)	69,4-74,0
80+ años	529 (70,8)	67,6-74,4
Hombres, 60 y más años	1107 (66,2)**	63,6-68,6
60-69 años	506 (63,0)	59,0-66,9
70-79 años	430 (69,6)	65,9-73,6
80+ años	171 (68,1)	61,6-74,0
Mujeres, 60 y más años	1530 (70,0)	68,2-71,8
60-69 años	567 (65,7)	62,7-68,6
70-79 años	584 (73,5)	70,6-76,2
80+ años	359 (72,2)	68,0-76,2
Educación		
< Primaria	1357 (70,2)***	68,2-72,2
Primaria	862 (67,2)	64,4-69,7
Secundaria	211 (63,6)	58,0-68,6
Universidad	87 (61,3)	52,9-69,2

Hipertensión: sistólica/diastólica = $140/ = 90$ mmHg o tratamiento farmacológico. * $P < 0,05$ tendencia para la edad, ** $P < 0,05$ hombres *versus* mujeres, *** $P < 0,05$ tendencia para la educación.

Tomado de: Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciano A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ y cols. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan N: Hipertensión arterial. 5^a ed. Buenos Aires: Médica Hispanoamericana, 1991.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, Del Rey Calero J: Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
- Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I: Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 726-9.
- Grupo colaborativo andaluz de estudios sobre factores de riesgo vascular: estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al Andalus 90. Sevilla: Junta de Andalucía, 1993.
- Martínez González MA, Bueno Cavanillas A, Fernández García MA, García Martín M, Delgado Rodríguez M, Gálvez Vargas R: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población laboral. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 321-6.
- Rodríguez Pérez JC, Calonge Ramírez S, Bichara Antanios G: Prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía isquémica en la isla de Lanzarote. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 45-50.
- Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales: Factores de riesgo cardiovasculares en la región de Murcia 1992. Murcia: Región de Murcia. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales, 1995.
- Plans P, Pardell H, Salleras L: Epidemiology of cardiovascular disease risk factors in Catalonia (Spain). *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 381-9.
- Segura A, Ríus G: Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 577-88.
- Puras A, Sanchis C, Artigao LM, Divison JA: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a Spanish population. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 31-6.
- Banegas JR, Villar F, Pérez de Andrés C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J y cols.: Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pública* 1993; 67: 419-45.
- Subirats i Bayego E, Vila i Ballester L, Vila i Subirana T, Vallescar i Pinana R: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del norte de Cataluña: La Cerdanya. *An Med Interna* 1997; 14: 220-5.
- Navarro Rodríguez MC, Laínez Sevillano P, Ribas Barba L, Serra Majem L: Valores antropométricos y factores de riesgo cardiovascular en las Islas Canarias (1997-98). *Arch Latinoam Nutr* 2000; 50 (1 Supl. 1): 34-42.
- Grima Serrano A, Alegría Ezquerra E, Jover Estelles P: Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (11): 910-8.
- Martínez V, Salcedo F, Franquelo R, Jarabo Y, Muelas F, García P, Cebrián C: Factores de riesgo cardiovascular en escolares de la ciudad de Cuenca. *Aten Primaria* 1996; 17 (9): 549-54.
- Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covas M, Aubó C, Elosua R and the REGICOR Investigators: *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-15.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Keil U, Kuulasmaa K, for the WHO MONICA Project: WHO MONICA project: risk factors. *Int J Epidemiol* 1989; 18 (Supl. 1): S46-S55.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M y cols.: Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
- Balaguer I: Cardiología preventiva. Barcelona: Doyma, 1990.
- MacMahon S y cols.: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences on blood pressure: prospective observation studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- Ministerio de Sanidad y Consumo: Control de la Hipertensión arterial en España, 1996. Madrid: IDEPSA, 1996.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, De Andrés Manzano B, Del Rey Calero J: Mortalidad relacionada con la hipertensión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 489-94.
- Uemura K, Pisa Z: Trends in cardiovascular disease mortality in industrialised Countries since 1950. *World Health Stat Q* 1998; 41: 155-68.
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P y cols.: Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-9.
- Whelton PK: Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101-6.
- Carvalho JMM, Baruzzi RG, Howard PF y cols.: Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension* 1989; 14: 238-46.
- He J, Klag MJ, Whelton PK, Chen J-Y, Mo J-P, Qian M-C: Migration, blood pressure pattern, and hypertension: the Yi Migrant Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1085-101.
- Hayes S, Taler S: Hypertension in women: current understanding of gender differences. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 157-65.
- Nurminen M-L, Korpela R, Vapaatalo H: Dietary factors in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Ann Med* 1998; 30: 143-150.
- Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297: 319-29.
- Elliott P, Stamler J, Nichols R y cols.: Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996; 312: 1249-53.
- Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG: Effect of reduced dietary sodium on pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590-7.
- Alderman MH: Salt, blood pressure and health: a cautionary tale. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 311-5.
- Weinberger MH: Minerals and hypertension: facts and fiction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 225-9.
- Whelton PK, He J, Cutter JA y cols.: Effects of oral potassium on blood pressure. *JAMA* 1997; 277: 1624-32.
- Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS y cols.: Epidemiologic association between dietary calcium intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 935-45.
- Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH y cols.: Effect of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1016-22.
- Brown MJ, Haydock S: Pathoetiology, epidemiology and diagnosis of hypertension. *Drugs* 2000; 59 (Supl. 2): 1-12.
- Ueshima H, Mikawa K, Baba S y cols.: Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated men. *Hypertension* 1993; 21: 248-52.
- Potter JF, Beevers DG: Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984; 1: 119-22.

43. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. *Hypertension* 1985; 7: 707-13.
44. Maheswaran R, Gill JS, Davies P, Beevers DG: High blood pressure due to alcohol: a rapidly reversible effect. *Hypertension* 1991; 17: 787-92.
45. Mead LA, Wang N-Y, Klag MJ: A prospective study of coffee intake and hypertension: the Johns Hopkins Precursor study. *J Hypertens* 1996; 14: S210.
46. Stamler J, Caggiula AW, Gondis GA: Relationship of body mass and alcohol, nutrient, fibre, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 Supl.: 338S-65.
47. McDonald TM, Sharpe K, Fowler G y cols.: Caffeine restriction: effect on mild hypertension. *BMJ* 1991; 303: 1235-1237.
48. Eggertsen R, Andreasson A, Hedner T, Karlberg BE, Hansson L: Effect of coffee on ambulatory blood pressure in patients with treated hypertension. *J Intern Med* 1993; 233: 351-5.
49. Pincomb GA, Wilson MF, Sung BH, Passey RB, Lovall WR: Effects of caffeine on pressor regulation during rest and exercise in men at risk for hypertension. *Am Heart J* 1991; 122: 1107-15.
50. Margetts BM, Beilin LJ, Armstrong BK y cols.: Vegetarian diet in mild hypertension: effects of fat and fibre. *Am J Clin Nutr* 1998; 48: 801-5.
51. Witteman JCM, Willett WC, Stampfer MJ y cols.: A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation* 1989; 80: 1320-7.
52. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL y cols.: A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992; 86: 1475-84.
53. Lardinois CK: Nutritional factors and hypertension. *Arch Fam Med* 1995; 4: 707-13.
54. Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, McKinlay J: Nutrient intakes and blood pressure in normotensive males. *Int J Epidemiol* 1991; 90: 886-91.
55. Huang Z, Reddy A: Weight change, ideal weight and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 343-6.
56. Dyer AR, Elliott P, Shipley M, Stamler R, Stamler J: Body mass index and associations of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt. *Hypertension* 1994; 23: 729-36.
57. Kannel WB, Garrison RJ, Dannerberg AL: Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1154-8.
58. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA: Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-7.
59. Kaufman JS, Asuzu MC, Mufunda J, Forrester T, Wilks R, Luke A y cols.: Relationship between blood pressure and body mass index in lean populations. *Hypertension* 1997; 30: 1511-6.
60. Stevens V, Corrigan S, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Herbert P y cols.: Weight loss intervention in phase I of the trials of hypertension prevention. *Arch Intern Med* 1993; 153: 849-58.
61. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W: Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 350-9.
62. Law CM, Shiell AW: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14: 935-41.
63. World Hypertension League: Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by the world hypertension league. *J Hypertens* 1991; 9: 238-87.
64. Kokkinos PF, Papademetriou V: Exercise and hypertension. *Coronary Artery Disease* 2000; 11: 99-102.
65. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M: Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 739-47.
66. Rogers MW, Probst MM, Gruber JJ, Berger R, Boone JB: Differential effects of exercise training intensity on blood pressure and cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive humans. *J Hypertens* 1996; 14: 1375-99.
67. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR: The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks of longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 641-9.
68. Friedewald VE Jr, Spence DW: Sudden cardiac death associated with exercise: the risk-benefit issue. *Am J Cardiol* 1990; 66: 183-8.
69. Grimm RH, Gondis GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K y cols.: Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 638-48.
70. Sinaiko AR: Hypertension in children. *New Eng J Med* 1996; 335(26): 1968-73.
71. Zinner SH, Rosner B, Oh W, Kass EH: Significance of blood pressure in infancy: familial aggregation and predictive effect on later blood pressure. *Hypertension* 1985; 7: 411-6.
72. Levine RS, Hennekens CH, Jesse MJ: Blood pressure in prospective population based cohort of newborn and infant twins. *BMJ* 1994; 308: 298-302.
73. Law CM, Barker DJ: Fetal influences on blood pressure. *J Hypertens* 1994; 12: 1329-32.
74. Prineas RJ, Gillum RF, Gómez Marín O: The determinants of blood pressure levels in children: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. En: Logie JMH, Horan MJ, Gruskin AB, Hohn AR, Dumbar JB, Havlik RJ, eds. NHLBI workshop on juvenile hypertension. New York: Biomedical Information Service, 1984: 21-35.
75. Gabriel R, Labarthe D, Forthofer R, Fernández Cruz A: National standards of blood pressure for children and adolescents in Spain: international comparisons. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 478-87.
76. Gutin B, Basch C, Shea S y cols.: Blood pressure, fitness, and fatness in 5- and 6-year-old children. *JAMA* 1990; 264: 1126-7.
77. Rosner B, Prineas RJ, Logie JMH, Daniels SR: Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 1993; 123: 871-86.
78. Task Force on Blood Pressure Control in Children: Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
79. Londe S, Johanson A, Kronemer NS, Goldring D: Blood pressure and puberty. *J Pediatr* 1975; 87: 896-900.
80. Munger RG, Prineas RJ, Gómez Marín O: Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of hypertension: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *J Hypertens* 1988; 6: 647-53.
81. Lauer RM, Burns TL, Clarke WR, Mahoney RT: Childhood predictors of future blood pressure. *Hypertension* 1991; 18: Supl. I: I-74-I-81.
82. Burns TL, Moll PP, Lauer RM: Increased familial cardiovascular mortality in obese schoolchildren: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Pediatrics* 1992; 89: 262-8.
83. Brandão AP, Brandão AA, Araújo EM, Oliveira RC: Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension* 1992; 19: Supl. II: II-214-II-217.
84. Triebel FA, McCaffrey F, Pflieger K, Raunikar RA, Strong WR, Davis H: Determinants of left ventricular mass in normotensive children. *Am J Hypertens* 1993; 6: 505-13.
85. Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, Webber LS, Chiang YK, Berenson GS: Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987; 75: 106-14.

86. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Akerblom HK: Insulin and blood pressure among healthy children: cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens* 1996; 9: 193-9.
87. Sáez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R: Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 864-73.
88. McFate Smith W: Epidemiology and risk of systolic hypertension. *Cardiol Elderly* 1993; 1: 268-72.
89. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA y cols.: Left ventricular mass and risk of stroke in a elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994 272: 33-6.
90. ECEHA. Estudio Cooperativo Español sobre la Hipertensión en el Anciano. 1^a fase. Prevalencia y características de la hipertensión en el anciano en España. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Liga Española para la Lucha contra la HTA. Sociedad Española de Cardiología. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. 1996 Pharma Consult Services S.A. EDIPHARMA.
91. Gabriel R, Vega S, López J, Muñiz F, Bermejo F, Suárez C: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the elderly population of Spain: the EPICARDIAN Study, a multicenter population-based study. *J Hypertens* 1997; 15 (Supl. 4): 590.
92. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciano A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ y cols.: Hipertensión magnitud de and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64.

Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

C. Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández, J. Alcalá López,
P. Hernández Simón y L. Rodríguez Padial
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN

La presión arterial (PA) resulta de la interacción de factores genéticos y factores ambientales. Estos últimos modulan la predisposición subyacente debida a la herencia y a determinados factores que aparecen durante la maduración fetal. En unos individuos predomina el peso genético, mientras que en otros los factores ambientales.

El 95% de las hipertensiones que observamos en la clínica no tienen una etiología definida, constituyen la llamada hipertensión arterial (HTA) esencial, también denominada primaria o idiopática, mientras que el 5% son secundarias a diversas causas entre las que destacan por su frecuencia las inducidas por drogas o fármacos, la enfermedad renovascular, el fallo renal, el feocromocitoma y el hiperaldosteronismo.

La hipertensión arterial esencial es un desorden heterogéneo, puede haber considerables variaciones en la participación de los factores causales en diferentes períodos y estadios, y en diferentes individuos.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Interacción genética-ambiente

La interacción entre variaciones genéticas y factores ambientales tales como el estrés, la dieta y la actividad física, contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial esencial.

Esta interacción origina los denominados fenotipos intermedios, mecanismos que determinan el fenotipo final hipertensión arterial a través del gasto cardíaco y la resistencia vascular total. Los fenotipos intermedios incluyen, entre otros: el sistema nervioso autónomo, el sistema renina angiotensina, factores endoteliales, hormonas vasopresoras y vasodepresoras, volumen líquido corporal (fig. 1).

En una población libre de factores que predispongan a la hipertensión, la PA presentará una distribu-

ción normal, estará desviada a la derecha y tendrá una base estrecha o menor varianza.

Cuando surge un factor que predispone a la hipertensión, como el aumento de masa corporal, la curva de distribución normal se desplaza más hacia la derecha, aumenta la base (mayor varianza), y se aplana. Si al aumento de masa corporal se agrega otro factor, como el consumo de alcohol, la curva se desplazará aún más hacia la derecha, aumentará la varianza y habrá más individuos considerados hipertensos¹.

Los límites entre la influencia del ambiente y de los genes son borrosos. Sobre todo con la detección del retardo del crecimiento intrauterino como fuerte indicador predictivo de hipertensión futura².

Historia familiar de hipertensión arterial

Se ha comprobado que la correlación entre la PA de hermanos naturales es muy superior a la de hermanos adoptados, así como la correlación de los valores de PA entre padre e hijo y madre e hijo son muy superiores en los hijos naturales que en los adoptados. Entre los gemelos monocigotos la correlación de los valores de PA es muy superior a la de los dicigotos.

La historia familiar de hipertensión predice de forma significativa la afectación futura por la hipertensión en miembros de esa familia. La fuerza de la predicción depende de la definición de historia familiar positiva y del sexo y la edad de la persona en riesgo: es mayor el riesgo de padecerla cuantos más familiares de primer grado la presenten, cuando la presentaron a edad más temprana, cuanto más joven es el sujeto en riesgo, y para la misma definición y edad, siempre mayor en las mujeres³.

Papel de la genética en la hipertensión arterial

Los estudios de familias han indicado que menos de la mitad de las variaciones de la presión arterial en la población general son explicadas por factores genéticos.

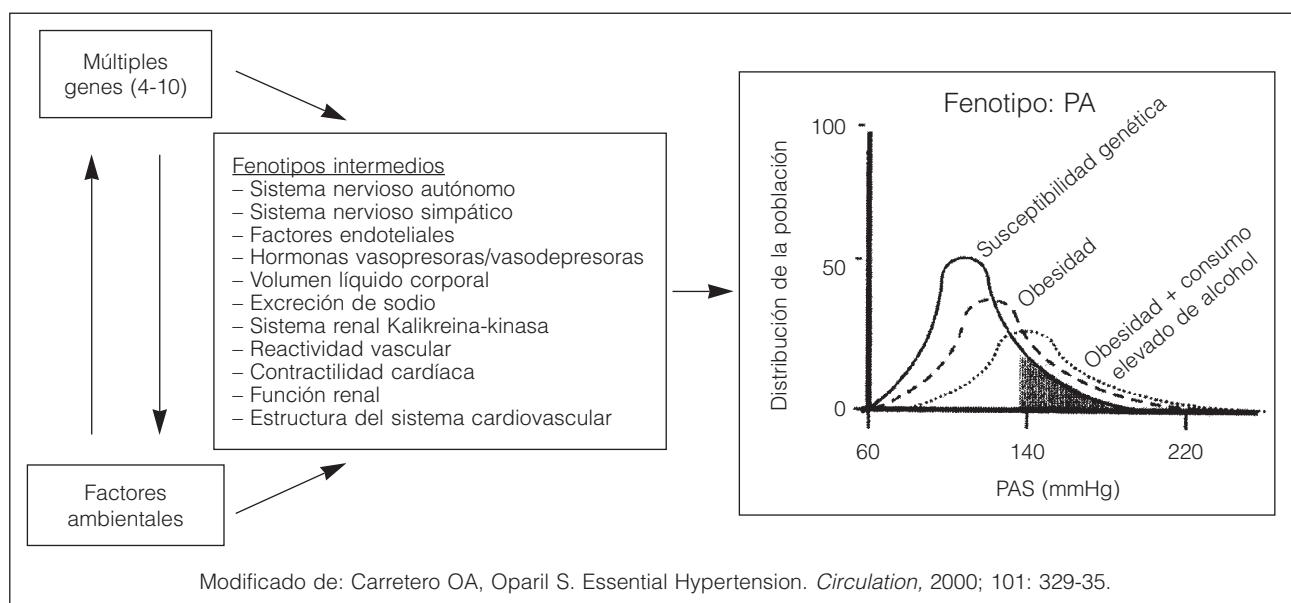


Figura 1.—Interacción genética ambiente.

Hay muchos genes que pueden participar en el desarrollo de hipertensión. La mayoría de ellos están involucrados, directa o indirectamente, en la reabsorción renal de sodio.

Síndromes mendelianos monogénicos:

Sólo 1-2% de los casos de HTA se deben a lesiones monogénicas. Reúnen las características de la herencia de tipo mendeliano: se hereda la causa, el impacto ambiental es escaso y se producen por mutaciones específicas de un solo gen.

Estas mutaciones tienen como resultado excesiva retención renal de sodio, bien por defectos primarios en los sistemas de transporte en la nefrona distal, bien por estimulación de la actividad del receptor de mineralocorticoídes. Se dividen en:

- Síndromes por sobreproducción de mineralcorticoídes.
- Síndromes por incremento de la actividad mineralocorticoide.

El fenotipo de estos síndromes es una hipertensión arterial severa desde el nacimiento, aumento de la reabsorción renal de sal, expansión de volumen, sensibilidad a la sal, supresión de la actividad de renina plasmática, elevación de aldosterona o supresión de aldosterona, alcalosis metabólica e hipopotasemia variable. Se produce muerte prematura por accidente cerebrovascular (ACV).

Hiperaldosteronismo que responde a los glucocorticoídes (GRA)

Autosómica dominante. Reside en el cromosoma 8. Es una quimera resultado de la fusión de secuencias del nucleótido de la región promotora-reguladora de la 11-beta hidroxilasa, controlada por la hormona adrenocortico trófica, y la porción estructural del gen de aldosteron-sintetasa⁴.

La secreción de aldosterona es regulada por la hormona adrenocorticotrófica. El tratamiento con glucocorticoídes disminuye la PA y da el nombre al cuadro.

Síndrome de Liddle's

Autosómica dominante. Reside en el cromosoma 16. Consiste en mutaciones en el canal epitelial del sodio sensible a amiloride (subunidades beta o gamma de los canales del sodio), que conducen a incremento de su actividad⁵. Genéticamente es un síndrome heterogéneo. Consiste en la eliminación de 45 a 75 aminoácidos del terminal citoplasmático carboxil de la beta o gamma subunidades del canal. A diferencia del aldosteronismo primario en el síndrome de Liddle's, la aldosterona está suprimida.

Es posible que algunos pacientes considerados sal-sensibles tengan en realidad un síndrome de Liddle's.

Exceso aparente de mineralocorticoídes

Autosómica recesiva. Consiste en la mutación en la isoforma renal-específica 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa⁶. Este gen puede ser un locus para la hipertensión esencial sensible a la sal.

Normalmente esta enzima convierte el cortisol al metabolito inactivo cortisona. En la nefrona distal el cortisol y la aldosterona tienen una afinidad similar por el receptor mineralcorticoide. La deficiencia enzimática favorece que los receptores de la nefrona sean ocupados y activados por el cortisol, causando el fenotipo habitual de hipertensión en estos síndromes, con aldosterona baja, y más importante, una forma sal-sensible de hipertensión. Se ha denominado hipertensión juvenil monogénica.

Hipertensión autosómica dominante con braquidactilia

Es el único de estos síndromes monogénicos que no actúa a través de la retención renal de sodio.

Se trata de un síndrome familiar con braquidactilia autosómica dominante y baja estatura, localizado en el cromosoma 12p, y que puede incluir un defecto neurovascular⁷.

Genes candidatos (con fuerte evidencia de relación con la HTA)

Frente a la herencia mendeliana de los síndromes monogénicos, la herencia de la mayor parte de los pacientes con hipertensión esencial es la denominada herencia de rasgos complejos, en la que se hereda la predisposición, existe un importante impacto ambiental y son polimorfismos de genes comunes, interviniendo habitualmente varios genes. Están involucrados muchos cromosomas, entre los que se encuentran el 17 y el Y.

Genes del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona:

- Variantes del gen del angiotensinógeno, que interactúa con la sensibilidad al sodio de la dieta: polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno⁸. Los sujetos con alelo T (genotipo TT) presentan valores elevados de angiotensinógeno en plasma y se ha asociado a HTA. La asociación es menos consistente con las repercusiones vasculares, cardíacas y renales de la HTA.
- Polimorfismos de inserción (I)/deleción(D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La deleción de una parte del gen que codifica la enzima (genotipo DD) aumenta su actividad. Aunque existen discrepancias sobre su asociación a HTA, sí se ha observado una asociación más constante con las repercusiones vasculares, renales⁹ y cardíacas de la misma.
- Gen de la aldosteron-sintetasa: se encuentran mutaciones en los pacientes hipertensos con renina más baja¹⁰. También es responsable de una forma monogénica de hipertensión con bajos niveles de renina. Se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica.
- Gen del receptor tipo I de la Angiotensina II.

Gen de la Kalicreina (enzima que transforma el quininógeno en bradicinina): variación en el gen que origina disminución del 50% del nivel de Kalicreina con disminución consecuente de bradicinina.

Anomalías del transporte celular:

- Alfa-adducina: Incrementa la reabsorción tubular del sodio. La sustitución de una aminoácido (glicina por triptófano) en el codón 460 del gen aumenta el riesgo de HTA. Se asocia al subgrupo de hipertensos sal-sensible¹¹. También se asocia con respuesta aumentada a la hidroclorotiazida (reduce dos veces más la PA).
- Contratransporte eritrocitario Na-Li.
- Lugares de unión a la ouabaina.
- Ácido úrico.

Factores etiológicos de la hipertensión arterial esencial

Se han descrito los siguientes factores hipertensogénicos (fig. 3):

1. Obesidad.
2. Resistencia a la insulina.
3. Ingesta elevada de alcohol.
4. Ingesta elevada de sal en pacientes sensibles a la sal.
5. Edad y Sexo.

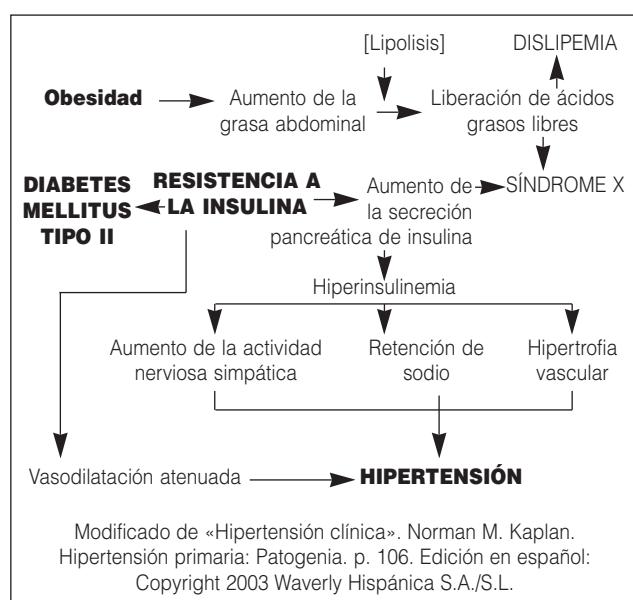


Figura 2.—Mecanismos por los que la obesidad conduce a hipertensión, diabetes y dislipemia.

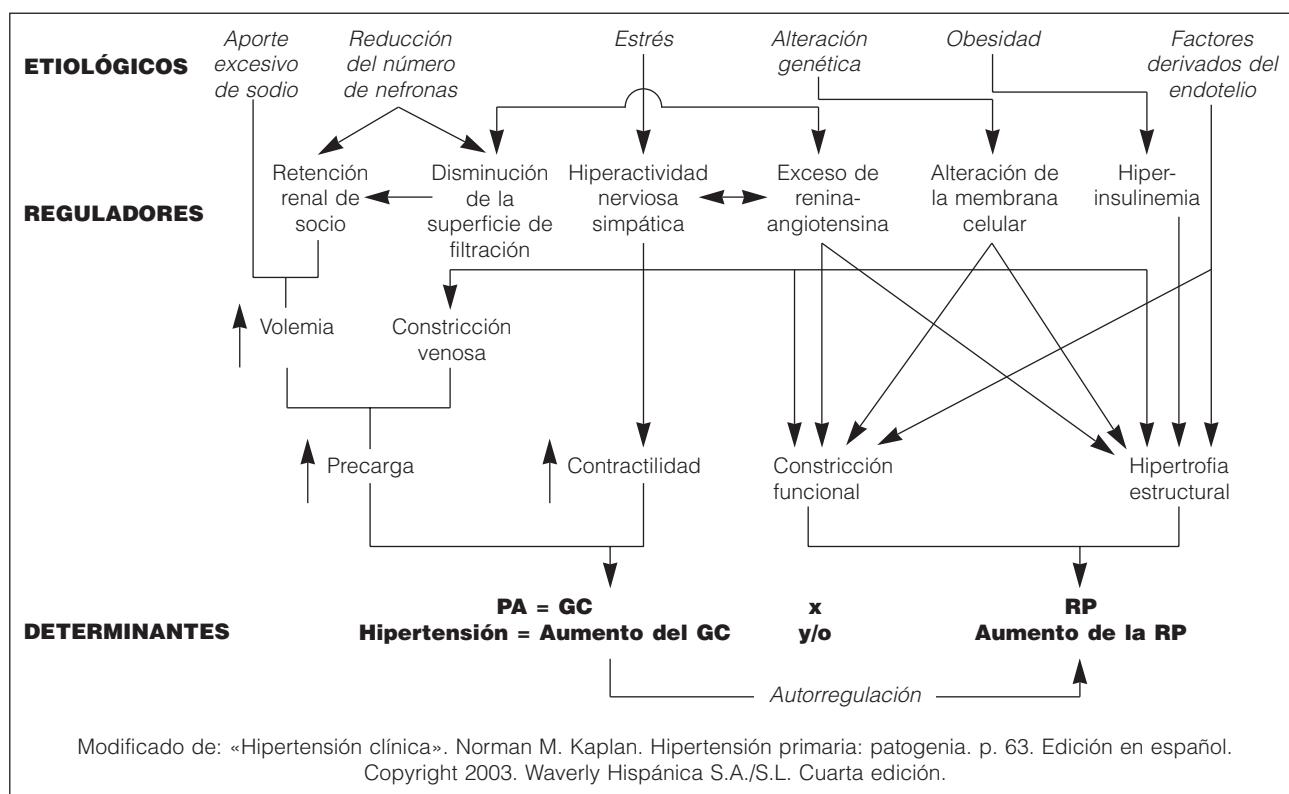


Figura 3.—Factores que influyen en el control de la presión arterial.

6. Sedentarismo.
7. Estrés.
8. Ingesta baja de potasio.
9. Ingesta baja de calcio.

Muchos de estos factores son aditivos, tal como ocurre con la obesidad y la ingesta de alcohol.

Obesidad

La obesidad ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de HTA. Es común en todas las sociedades desarrolladas y ha sido observada con una alta frecuencia entre niños. Es sabido, que el aumento de la grasa abdominal, se asocia con peores consecuencias metabólicas¹² y se ha relacionado con la dislipemia, la diabetes mellitus (DM) tipo II y con la HTA. El mecanismo por el cual la obesidad y la distribución de la grasa a nivel abdominal provoca un mayor riesgo de HTA no es conocido. Se ha observado que la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de las cifras de PA.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un trastorno metabólico que se manifiesta por una reducción en la utilización de la glucosa en el músculo esquelético periférico.

El hecho de que ciertos grupos étnicos no presenten asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión significa probablemente, que están participando tanto mecanismos genéticos como fenómenos ambientales, que contrarrestan la influencia de la insulina. No todos los individuos que presentan resistencia a la insulina son hipertensos y la mayoría de los hipertensos no obesos no presentan resistencia a ella. Sin embargo, ambas alteraciones se presentan juntas con una frecuencia mucho mayor de lo que se esperaría por azar.

La insulina favorece la retención renal de sodio (Na) con el consecuente aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del Sistema Nervioso Simpático aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, favorece la proliferación de las células musculares lisas, facilitando la aterogénesis y parece provocar, una alteración en el transporte transmembrana, incrementando la concentración de Ca intracelular y aumentando la resistencia vascular.

Una evidencia a favor de un efecto inductor de hipertensión de la hiperinsulinemia, es el descenso de la PA por el uso de fármacos como las glitazonas, que aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen sus niveles.

Existe un mecanismo que podría explicar la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial, una asociación que habitualmente también se acompaña de un grado mayor o menor de obesidad, que es el sedentarismo. Se ha demostrado que el ejercicio físico regular mejora todas las alteraciones metabólicas y hemostásicas que sufren los pacientes con resistencia a la insulina. Además, tiende a revertir la composición corporal anormal y la distribución de la grasa que presentan estos enfermos.

Diabetes mellitus:

La DM y la HTA se asocian con una frecuencia elevada. Los pacientes con DM tipo I, presentan HTA cuando desarrollan nefropatía diabética, no siendo más frecuente la hipertensión en pacientes sin diabetes, que en aquellos con diabetes sin nefropatía. Por el contrario, en los individuos con DM tipo II, la mayoría de los cuales son obesos, la hipertensión es más frecuente que en pacientes obesos no diabéticos (fig. 2).

Cuando la DM se acompaña de HTA las complicaciones tales como el ACV, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y eventos coronarios aumentan, en relación a los pacientes no diabéticos. La DM aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Alcohol

En las pasadas dos décadas, los estudios epidemiológicos han establecido una relación entre el consumo de alcohol y la HTA, en ambos sexos y para todos los tipos de bebidas alcohólicas¹³. Estudios randomizados muestran que la reducción del consumo de alcohol disminuye los niveles de PA en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico como en aquellos que no reciben tratamiento¹⁴. El consumo excesivo de alcohol debe ser considerado como un posible factor de riesgo para la HTA. Se han descrito varios posibles mecanismos por los que el alcohol media su efecto en la PA:

- Aumento de los niveles de renina-angiotensina y/o de cortisol.
- Efecto directo sobre el tono vascular periférico, probablemente a través de interacciones con el transporte del calcio.
- Alteración de la sensibilidad a la insulina¹⁵.
- Estimulación del Sistema Nervioso Central¹⁶.
- Depleción de magnesio que podría provocar va-soespasmo e HTA.

El consumo excesivo de alcohol se relaciona con un aumento de la PA, así como con arritmias cardíacas, miocardiopatía dilatada y ACV hemorrágicos¹⁷⁻¹⁸. La mortalidad por ACV hemorrágico aumenta en caso de consumo excesivo de alcohol¹⁹.

Existen estudios que sugieren que el consumo moderado de alcohol protege de la enfermedad coronaria y de ACV isquémicos. Se ha descrito que en las personas con consumo moderado de alcohol, existe una reducción significativa de las moléculas de adhesión endotelial en comparación con los bebedores importantes o con los abstemios, contribuyendo en la protección contra la aterosclerosis²⁰. También se ha observado que el consumo moderado de alcohol tiene efecto sobre los lípidos, principalmente elevando los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en menor grado, disminuyendo los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)²⁷. La mortalidad por enfermedad cardiovascular es menor en personas que ingieren alcohol moderadamente (< 2 copas/día)²¹.

Ingesta de sal

El aporte excesivo de Na induce hipertensión por aumento del volumen sanguíneo y de la precarga, lo cual eleva el gasto cardíaco. También puede aumentar la PA mediante otros mecanismos.

La asociación positiva entre aporte de sal e hipertensión arterial está avalada por datos epidemiológicos como la ausencia de HTA en individuos primitivos que no ingieren sodio²², la aparición de hipertensión en determinados individuos que adoptan un estilo de vida moderno que incluye mayor aporte de sodio y estudios comparativos entre diferentes países como el estudio INTERSALT.

En el estudio INTERSALT²³ realizado en 52 centros de diversos países, se relacionó la excreción de sodio ajustada por el peso corporal con la pendiente de los niveles de PA diastólica con la edad. En los países con mayor consumo de sodio la pendiente es mayor, indicando la relación entre ambos parámetros, ingesta de sal y PA diastólica.

Encontramos también estudios experimentales en animales y humanos a favor de la participación del exceso de Na en la aparición de HTA como el incremento de la PA en chimpancés genéticamente predispuestos con el aumento progresivo de Na en la dieta y la disminución de la PA observada después de 6 meses y a los quince años en niños a los que se redujo el aporte de Na durante los 6 primeros meses de vida respecto a aquellos con aporte normal²⁴.

Los datos de intervención no han demostrado de forma consistente una reducción de la PA cuando la ingesta diaria de Na se reduce. Sin embargo, se tra-

ta de estudios de reducción en la dieta sólo a corto plazo, mientras que en las observaciones epidemiológicas la exposición ocurre a lo largo de la vida. En el ensayo DASH de restricción de Na y aumento de potasio (K) se observó un pequeño efecto de la restricción de sal independiente de los cambios en la ingesta calórica y de potasio.

Sensibilidad a la sal: Dentro de un mismo nivel de ingesta de Na existen pacientes (sensibles a la sal) en los que ésta determina de forma marcada los valores de PA (se eleva con dietas con elevada cantidad de sal y disminuye con la restricción de sal), mientras que en otros no. Esto puede establecerse observando los cambios de PA que se producen al modificar de forma significativa la ingesta de Na (dieta hiposódica y luego dieta con sobrecarga de sal) o mediante un protocolo experimental (sobrecarga salina endovenosa seguida de dieta hiposódica y furosemida).

Se define la sensibilidad a la sal²⁵ como la disminución de la PA media de 10 mmHg o más en relación con el nivel obtenido después de la infusión de 2 l de solución salina fisiológica durante 4 horas comparándola con el nivel obtenido a la mañana siguiente de la administración de una dieta con 10 mmol de Na durante un día, en el que se administraron, además, tres dosis orales de furosemida. Con este criterio, 51% de hipertensos y 26% de normotensos eran sensibles al Na.

La distribución de la respuesta a la manipulación sigue una curva de distribución normal (acampanada), con pacientes en ambos extremos de la curva. En los hipertensos existe un desplazamiento de la curva hacia la derecha, hacia un incremento de los valores de PA, indicando la presencia de un porcentaje mayor de sal-sensibles.

Tanto para normotensos como para hipertensos el aumento de la edad desplaza la curva hacia la derecha, pero con mayor incremento relacionado con la edad en el caso de los hipertensos, indicando que la elevación de la presión arterial con la edad puede ser un reflejo de la sensibilidad a la sal.

Son predictores clínicos de sensibilidad a la sal: obesidad, edad avanzada, raza negra, niveles bajos de renina plasmática, actividad incrementada del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y presencia de enfermedades concomitantes tales como la insulín-resistencia/DM y la insuficiencia renal y la microalbuminuria, patrón no dipper (ausencia del descenso nocturno de la PA).

Variantes en los genes que codifican la alfa-adducina (modula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal) y el angiotensinógeno se han asociado con incremento de la PA y la sensibilidad a la sal.

Se han propuesto diferentes mecanismos de sensibilidad al Na:

- Defecto en la excreción renal de Na: Vasoconstricción renal y mayores índices de reabsorción proximal de Na.
- Aumento de la actividad del intercambiador de Na e hidrogeniones en el túbulo proximal.
- Mayor nivel de actividad del SNS y mayor reactividad presora que la normal.
- Disfunción endotelial por disminución de la respuesta del óxido nítrico (ON) a cargas de Na.

La sensibilidad a la sal en normotensos se asocia con un aumento del riesgo para el desarrollo de hipertensión, eventos cardiovasculares y muerte.

Edad y sexo

La prevalencia de HTA en el varón aumenta progresivamente hasta la década de los 70 en que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80.

La prevalencia es muy elevada para ambos sexos en la década de los 70 y 80 debido especialmente el componente sistólico.

Sedentarismo

Varios estudios han demostrado que el ejercicio regular y la actividad física se asocian con niveles menores de PA y menor prevalencia de HTA. El ejercicio físico previene y reestablece las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio que aparecen con la edad²⁶. Además del efecto sobre la PA, el ejercicio influye favorablemente sobre determinados factores que se relacionan con la cardiopatía isquémica como son la reducción del colesterol y triglicéridos, de la agregación plaquetaria y del peso; aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la tolerancia a la glucosa.

Estrés

El estrés es un estimulante evidente del sistema nervioso simpático. Los individuos hipertensos y los que probablemente presentarán hipertensión sufren mayor estrés o responden a él de una manera diferente.

Existen estudios que avalan que las personas expuestas al estrés psicógeno pueden desarrollar hipertensión más frecuentemente que quienes no lo sufren. Incluso en individuos jóvenes sanos se ha demostrado disfunción endotelial transitoria después de experimentar estrés mental²⁷.

Además la exposición al estrés no sólo puede aumentar la PA por sí sola, sino que también puede generar un aumento del consumo de alcohol y de lípidos. La vía final común para muchos de estos factores es el sistema nervioso simpático (SNS), que participa en las primeras etapas del desarrollo de la hipertensión esencial y en los efectos hipertensivos de la sal, la obesidad, el sedentarismo, y posiblemente también, el estrés.

Existe un mecanismo por el que el estrés intermitente se puede traducir en hipertensión sostenida. La adrenalina secretada en la médula suprarrenal induce cambios mucho más importantes y prolongados de la PA que la relativamente breve respuesta de huida. Estimula los nervios simpáticos y además actúa sobre el receptor beta 2 presináptico, para facilitar la liberación de más noradrenalina (NA). Además puede haber una alteración en la recaptación neuronal de NA en individuos con hipertensión esencial que dejaría expuestas las células vulnerables a niveles más elevados de NA.

Ingesta baja de potasio

Un bajo contenido de K en la dieta puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HTA y de accidentes cerebrovasculares²⁸. Los mecanismos por los que podría estar relacionado con ambos procesos son inciertos. Los efectos beneficiosos del K pueden ser debidos a la disminución de la respuesta vascular a otros vasoconstrictores (probablemente mediado por favorecer la liberación de ON por el endotelio). También parece existir una relación del K con los cambios en la excreción de Na: la retención de Na inducida por bajos niveles de K en la dieta, contribuye a elevar la PA en 5-7 mmHg en pacientes con HTA²⁹. Los suplementos de K tienden a disminuir la PA en pacientes hipertensos así como en normotensos. Se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos que el aumento de la ingesta de K puede reducir de forma considerable la necesidad de tratamiento farmacológico antihipertensivo³⁰. El K posiblemente desempeña un papel en la prevención de la HTA, pero es improbable que sea tan importante como otros factores, tales como la actividad física, la restricción de sodio, la moderación en el consumo de alcohol y la reducción de peso.

Otros aspectos nutricionales

Pueden afectar a la PA y participar en la alta prevalencia de la HTA:

- Calcio (Ca): El Ca participa en numerosas funciones orgánicas, incluyendo la conducción de los impulsos nerviosos, la contracción muscular, la coagulación y la permeabilidad de las mem-

branas celulares. Sus niveles están regulados por la vitamina D, la hormona paratiroides, la calcitonina y las hormonas sexuales, controlando su absorción y secreción, así como su metabolismo óseo. Existen varios estudios que han documentado reducciones significativas de la PA con los suplementos de Ca en la ingesta³¹, sin embargo, es difícil desglosar los efectos reales del Ca, o de otros nutrientes estrechamente relacionados con el mismo. Podría suceder, que determinados subgrupos de población (embarazadas³², bajo consumo de Ca), sean particularmente sensibles a los efectos del Ca, quedando esta cuestión aún sin respuesta.

- Magnesio (Mg): La deficiencia de Mg es rara, siendo más frecuente en pacientes con enfermedades gastrointestinales, renales, en alcohólicos o aquellos con tratamientos que inhiben la reabsorción de Mg (tiacidas). Se ha observado una relación inversa entre el aporte dietético de Mg y la PA en grandes estudios prospectivos; sin embargo las concentraciones séricas e intracelulares de Mg suelen ser normales en individuos con HTA. Las alteraciones del metabolismo del Mg se han relacionado con múltiples enfermedades, incluyendo cardiopatías, sin embargo su relación con la PA es aún controvertida.

Tabaquismo

El tabaco puede elevar, de forma transitoria, la PA en aproximadamente 5-10 mmHg³³⁻³⁴. El uso crónico del tabaco no se ha asociado con un incremento de la incidencia de HTA. Los fumadores habituales, generalmente, tienen niveles más bajos de PA que los no fumadores³⁵, que puede estar relacionado con el menor peso del fumador, así como por el efecto vasodilatador de los metabolitos de la nicotina³⁶.

El tabaco se debe evitar en la población en general, y en hipertensos en particular, ya que aumenta marcadamente el riesgo de enfermedad coronaria y parece estar relacionado con la progresión hacia insuficiencia renal³⁷⁻³⁸.

PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Cada uno de ellos depende de diferentes factores como son la volumen, la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca para el gasto cardíaco. La vasoconstricción funcional y/o estructural de las arterias de mediano calibre (arterias de resistencia) determinan el incremento de las resistencias periféricas (fig. 3).

En diferentes poblaciones de hipertensos el equilibrio entre ambos está desplazado bien hacia niveles relativamente elevados de gasto cardíaco (aunque en valores absolutos estará disminuido), como es el caso de la obesidad, sal-sensibilidad o jóvenes, bien hacia el incremento de resistencias, como es el caso de hipertensión de larga evolución, hipertensiones severas o en el viejo.

Factores determinantes de la hipertensión arterial esencial: gasto cardíaco y resistencias periféricas (fig 3)

La característica hemodinámica fundamental de la hipertensión primaria es el aumento persistente de la resistencia vascular, que se puede alcanzar a través de diferentes vías. Estas pueden converger tanto en el engrosamiento estructural de la pared como en la vasoconstricción funcional³⁹.

Gasto cardíaco (GC)

El GC puede aumentar por aumento del volumen sanguíneo (precarga), de la contractilidad del corazón por estimulación nerviosa y de la frecuencia cardíaca. Se ha observado aumento del gasto cardíaco en algunos hipertensos jóvenes, con cifras límite de tensión arterial y circulación hiperdinámica⁴⁰.

Aunque participe en el inicio de la hipertensión arterial es posible que este aumento no persista dado que el hallazgo hemodinámico típico de la hipertensión arterial establecida es el aumento de las resistencias periféricas (RP) y el GC normal.

El aumento de frecuencia cardíaca puede estar en relación con circulación hiperdinámica e hiperactividad simpática, sin embargo, su elevación es un factor predictivo independiente del desarrollo de hipertensión. Además tanto el aumento de frecuencia cardíaca como la su disminución de variabilidad son predictivos de mortalidad por causas cardiovasculares.

La hipertrofia cardíaca, mecanismo compensador del aumento de postcarga en la hipertensión, podría constituir también una respuesta primaria a la estimulación nerviosa reiterada y convertirse en mecanismo desencadenante. Se han observado importantes aumentos de la masa ventricular izquierda en los hijos aún normotensos de padres hipertensos.

Aunque el aumento de la volemia (precarga) puede generar hipertensión, en la práctica, en los pacientes con hipertensión establecida la volemia es normal-baja. Sin embargo, el volumen plasmático de forma relativa es desproporcionadamente alto para los niveles de PA, hay una alteración cuantitativa de la relación presión-volumen en la hipertensión primaria.

Autorregulación

Proceso por el cual el gasto cardíaco elevado se transforma en aumento persistente de la RP, volviendo el GC a niveles cercanos a los basales, que refleja la propiedad intrínseca del lecho vascular para regular el flujo sanguíneo según las necesidades metabólicas de los tejidos. La vasoconstricción restablece el flujo normal y la RP permanece elevada debido a la rápida inducción de engrosamiento estructural de los vasos de resistencia.

Se ha propuesto otra hipótesis alternativa a la autorregulación: la presencia de cambios estructurales que disminuyen las respuestas cardíacas a los estímulos nerviosos y hormonales (alteración en la capacidad de respuesta de los receptores, disminución de la distensibilidad cardíaca) pero que aumentan las respuestas vasculares (hipertrofia de las arteriolas).

Resistencia periférica (RP)

El tono vascular está determinado por múltiples factores: aquellos que producen constrictión funcional (exceso de RAA, alteración de la membrana celular, hiperactividad nerviosa simpática, factores derivados del endotelio), y los que originan hipertrofia estructural (exceso de RAA, alteración de la membrana celular, hiperinsulinemia, factores derivados del endotelio).

La principal causa de hipertensión, el aumento de la resistencia periférica, reside en el aumento del tono vascular de las arteriolas distales de resistencia, de menos de 1 mm de diámetro.

También la microcirculación es muy importante en la génesis y mantenimiento de la hipertensión. La rarefacción capilar (disminución de la superficie capilar a nivel de diversos órganos y del músculo estriado) está presente en las primeras fases de la hipertensión y aun en hijos normotensos de padres hipertensos.

Sistemas reguladores de la presión arterial

Los cambios en el gasto cardíaco y resistencias periféricas dependen de la interacción de diversos sistemas que actúan interrelacionados entre sí. Mientras unos tienden a elevar los niveles de PA (actividad adrenérgica, sistema renina-angiotensina, prostaglandinas vasoconstrictoras, endotelinas y factor atrial natriurético) otros tienden a disminuirlos (óxido nítrico (ON), prostaglandinas vasodilatadoras, bradikininas) (tabla I).

Actividad del sistema nervioso simpático

El SNS es un mediador clave de los cambios agudos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca

Tabla I Sistemas reguladores de la presión arterial

Sistemas presores	Sistemas depresores
Mediadores de la resistencia vascular periférica	
<i>Aumento de la resistencia</i>	<i>Disminución de la resistencia</i>
Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Vasopresina (ADH) Endotelina Eicosanoides: tromboxano A ₂ Neuropéptido Y	Bradicinina Oxido nítrico Péptido atrial natriurético Prostaglandinas Prostacilinas
Mediadores del gasto cardíaco	
<i>Aumento del gasto cardíaco</i>	<i>Disminución del gasto cardíaco</i>
Aldosterona/mineralcorticoides Vasopresina Aumento del volumen intravascular Aumento de la actividad del S. N. Simpático	Hemorragia Pérdida de sal y agua Disminución del volumen intravascular

Modificado de Hypertension Secrets. Pathophysiology of essential (primary) hypertension. Janice G. Douglas, M.D., and Kaine C. Onwuzulike. 2002 by Hanley e Belfus, Inc.

y también puede contribuir de forma importante en la iniciación y mantenimiento de la hipertensión arterial en la hipertensión primaria y secundaria³⁹.

Dos arcos nerviosos reflejos principales participan en la regulación de la PA: los barorreceptores de alta y baja presión envían sus señales hasta el centro vasomotor que, a su vez, a través de los nervios parásimpáticos y simpáticos actúa sobre el corazón y el árbol vascular. El barorreflejo arterial amortigua rápidamente los cambios bruscos en la presión arterial.

En la HTA sostenida se reajusta la actividad de los barorreceptores aunque sin perder su sensibilidad. Esta disfunción facilita la perpetuación de la actividad simpática inapropiadamente elevada de la HTA establecida⁴¹.

La rigidez arteriosclerótica de las grandes arterias que contienen los receptores origina disminución de la sensibilidad del barorreceptor, que también se manifiesta como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Si la pérdida de sensibilidad es grave, además de generar PA permanentemente elevada se genera hipotensión ortostática. Existe una menor inhibición del centro vasomotor como consecuencia del reajuste de los barorreceptores arteriales (mecanorreceptores), que puede estar implicada en la perpetuación de la descarga simpática inapropiadamente alta en la hipertensión establecida.

La mayor liberación de adrenalina y noradrenalina⁴² en individuos con hipertensión arterial esencial provoca de forma secuencial aumento de la secreción de renina, en primer lugar, luego disminuye la excreción de sodio urinario al aumentar la reabsorción tubular y, finalmente, disminuye el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular. Hay un feed-back positivo del SNS y el SRAA: la angiotensina II actúa periférica y centralmente para incrementar la descarga simpática (fig. 4).

En el hipertenso joven se encuentran elevados los diversos índices de hiperreactividad nerviosa simpática: niveles de NA y adrenalina, mayor actividad simpática muscular (mecanismo presor desencadenante). A medida que aumenta la hipertensión los patrones hemodinámicos cambian de un gasto cardíaco elevado a un patrón de aumento de resistencia, cambio que se explica por una alteración en la estructura y la respuesta del corazón y vasos sanguíneos: disminución de la sensibilidad cardíaca e hipertrofia vascular con hiperreactividad vascular (mecanismo trófico de mantenimiento). Ante esta hiperrespuesta vascular disminuye el tono simpático, ya que se requiere menor descarga simpática para mantener elevada la presión arterial.

El SNS es responsable de la mayor morbi-mortalidad cardiovascular que afecta a los individuos hipertensos durante las primeras horas de la mañana.

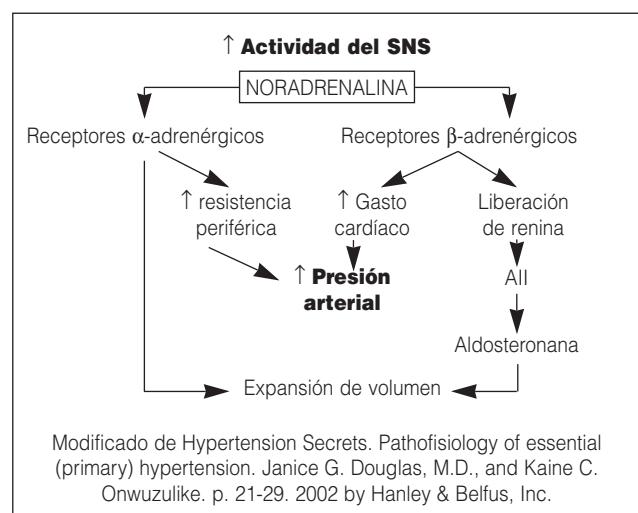


Figura 4.—Actividad del sistema nervioso simpático.

Los niveles de adrenalina comienzan a aumentar al despertar y los de noradrenalina aumentan bruscamente con la bipedestación. Además también es el responsable del aumento de la frecuencia cardíaca presente en muchos hipertensos, que se ha asociado a un aumento de la mortalidad cardiovascular.

La participación del SNS en la patogenia de la hipertensión es aún mayor cuando coexiste con obesidad.

Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El SRAA juega un papel primordial en la regulación de la presión arterial y es un mediador clave del daño a órganos diana, eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal. Regula las resistencias vasculares periféricas directamente a través de los efectos de la angiotensina II (All) y el volumen intravascular indirectamente a través de las acciones tanto de la All como de la aldosterona³⁹.

El SRAA consiste en (fig. 5):

1. *Renina*, producida por los riñones (células yuxtaglomerulares localizadas en la pared de la arteriola aferente contigua a la mácula densa). Los cambios de PA (disminución de la presión arteriolar renal) y de la concentración de sodio (disminución de sodio y de la señal de la mácula densa), así como el aumento de estimulación nerviosa renal aumentan su secreción.
2. *Sustrato de renina* (angiotensinógeno), producido por el hígado. Se eleva por los estrógenos y otros estimulantes de la actividad enzimática de los microsomas hepáticos.
3. *Enzima convertidora de angiotensina*: transforma angiotensina I en angiotensina II. Está localizada fundamentalmente en los pulmones (y en menor grado en los vasos sanguíneos).

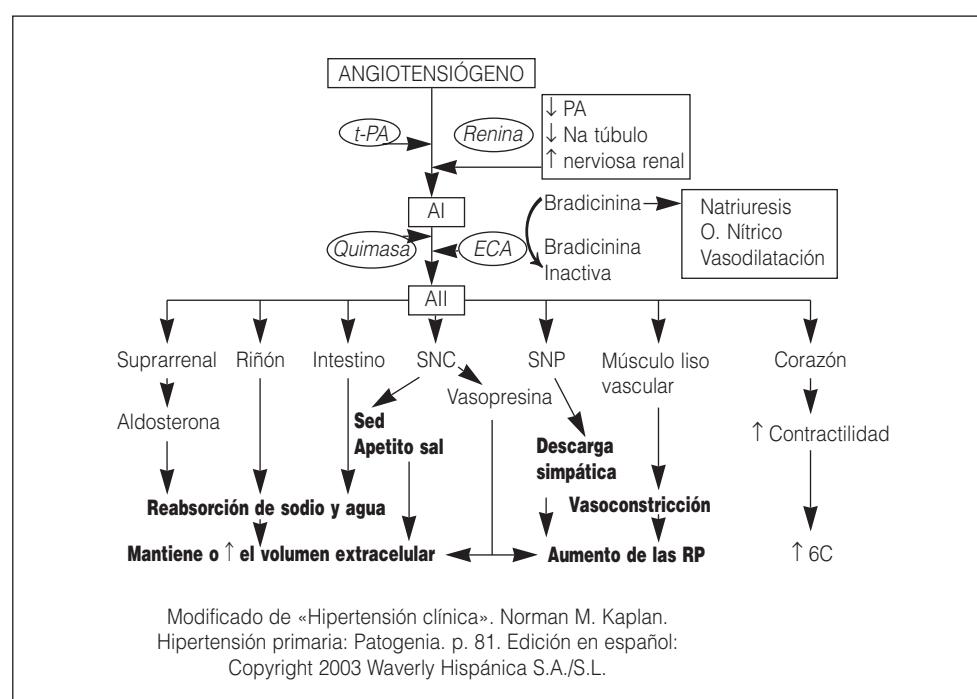


Figura 5.—Sistema renina angiotensina. Componentes y efectos en los órganos diana.

4. *Quimasa*. Convierte la AI en AII en diversas localizaciones, sobre todo en el corazón y las arterias.
 5. *Angiotensina II*: hormona peptídica que ejerce en los órganos diana los efectos más importantes de este sistema al interactuar con los receptores de membrana plasmática.
 6. Se han descrito múltiples subtipos de *receptores para AII* (AT_1 , AT_2 , AT_4 , ...). Sin embargo, virtualmente, todas las acciones características de la AII son mediadas por el receptor AT_1 , con dos isofomas, que es un miembro de la super familia de los receptores de hormonas peptídicas, con siete dominios de membrana acoplados a proteínas G. El receptor AT_1 , se encuentra en los vasos y en muchos otros sistemas orgánicos. El receptor AT_2 es mucho más prevalente durante la vida fetal, aunque se expresa en bajas concentraciones en riñón, corazón y vasos mesentéricos. Es probable que estimule la vasodilatación por la vía de la bradicinina y el ON y quizás posea otros efectos que se oponen a los del receptor AT_1 .

Actividad de renina plasmática (ARP)

Es el parámetro que cuantifica en el plasma incubado del paciente los niveles de AI generados, que serán proporcionales a la cantidad de renina presente.

La activación del SRAA es variable en los paciente hipertensos, y sigue una distribución casi normal. Cabría esperar, en concordancia con la mayor presión de perfusión en las células yuxtaglomerulares, una inhibición de la liberación de la renina, y por tanto, bajos niveles de actividad de renina plasmática. Sin embargo sólo un 30% de los pacientes con hipertensión esencial tiene niveles bajos de renina, un 60% los tiene normales y un 10% elevados (fig. 6).

Se han propuesto varios mecanismos por los que estos niveles inapropiadamente «normales» o incluso altos de ARP⁴³ podrían participar en la patogenia de la enfermedad:

- Heterogeneidad de las nefronas con una población de nefronas isquémicas que contribuyen al exceso de renina⁴⁴.
 - Aumento de la estimulación simpática⁴⁵.
 - Falta de regulación⁴⁶: regulación deficiente a nivel de la retroalimentación del SRAA en el riñón y en las glándulas suprarrenales debido a la existencia de un nivel más bien fijo de AII tisular que, en el tejido suprarrenal no aumenta la secreción de aldosterona en respuesta a la restricción de sodio, y en la circulación renal no permite el aumento del flujo sanguíneo ante una carga de sodio. Existe una asociación entre la falta de regulación y la variante TT del angiotensinógeno.

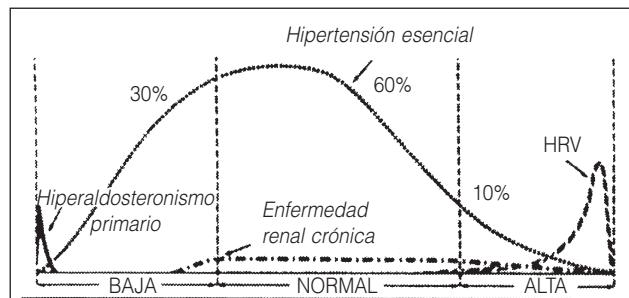


Figura 6.—Actividad de la renina plasmática en la hipertensión arterial.

Los niveles de ARP en un determinado paciente con hipertensión primaria permiten identificar las contribuciones relativas de la vasoconstricción –resistencia periférica (renina elevada) y de la expansión de volumen hídrico corporal (renina baja).

Existe una prevalencia dos veces mayor de ARP baixa en la población de raza negra.

Se han propuesto diferentes mecanismos para la hipertensión primaria con renina baja: expansión de volumen con exceso de mineralocorticoïdes, aumento de 18-hidroxiesteroides, altos niveles de cortisol, mutación en el canal epitelial del Na, (CENA), con mayor actividad de los CENA. En algunos estudios responden mejor a los diuréticos, sin embargo, la edad y la raza predijeron mejor la respuesta a diversos fármacos.

Contribución renal a la patogenia de la hipertensión

La regulación renal de la PA en individuos normales es el mecanismo dominante para el control a largo plazo de la PA. La mayoría de los autores cree que el mecanismo por el cual el riñón causa hipertensión es un trastorno de la excreción de sal. Existen varias hipótesis que explican este trastorno³⁹:

1. Curva de presión – natriuresis

Guyton a principios de la década de los 70 estableció la existencia de diferencias en la relación de la PA y excreción urinaria de sodio, la denominada curva de presión-natriuresis entre los normotensos y los hipertensos⁴⁷. En los normotensos el incremento de la PA lleva a un incremento de la excreción urinaria de sodio (fenómeno presión – natriuresis, que permite la normalización de la PA). En los hipertensos se produce un reajuste de la curva con desplazamiento de la misma hacia la derecha⁴⁸, de forma que para excretar la misma cantidad de sodio se precisarán valores más elevados de PA (fig. 7).

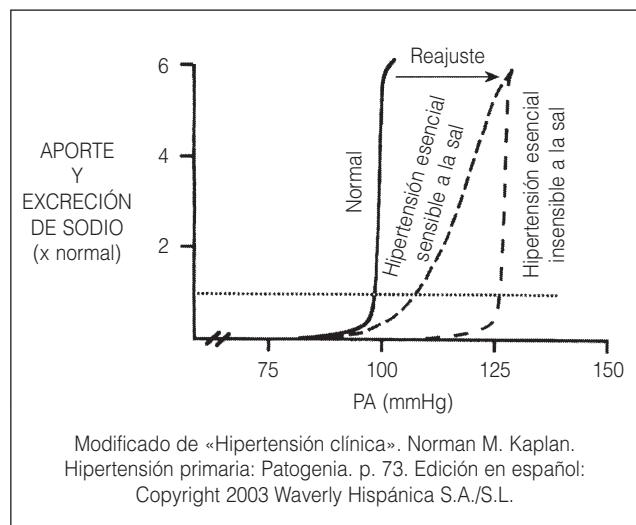


Figura 7.—Curva presión-natriuresis.

Puede existir una desviación de toda la curva hacia la derecha o disminución de la pendiente, según el tipo de alteración renal que, a su vez, es reflejada por la diferente sensibilidad al Na. Una desviación hacia la derecha (no sensible al Na) obedece a vasoconstricción de las arteriolas aferentes, como ocurre en la hipertensión renovascular e HTA esencial. Un aplanoamiento de la pendiente (sensible al Na) se debe a disminución de ultrafiltración glomerular o al aumento de la reabsorción tubular de Na, como ocurre en hipertensión en individuos de raza negra, glomerulonefritis, hiperaldosteronismo primario y diabetes.

Existen diversos factores que actúan como mecanismos de reajuste de la relación presión-natriuresis: el SRAA (el más importante), la actividad del SNS, el factor natriurético auricular, los metabolitos del ácido araquidónico y el ON intrarrenal.

El SRAA presenta en la hipertensión una actividad inapropiadamente anormal, no se inhibe por el aumento de presión en el aparato yuxtaglomerular. Esto conduce a la disminución de la capacidad de la excreción renal de sodio y desplaza la curva hacia la derecha. El principal lugar de acción de la AII es la reabsorción tubular de sodio, por un efecto directo sobre el transporte de membrana⁴⁹. El bloqueo del SRA desplazará de nuevo la curva hacia la normalidad: la excreción renal de sodio se eleva con niveles más bajos de PA, manteniendo así el balance de sodio sin expansión de la volemia.

Existe también la posibilidad de un defecto hereditario de la excreción renal de sodio.

2. Renina y heterogeneidad de las nefronas

Esta hipótesis se basa en la existencia de una subpoblación de nefronas isquémicas por vasoconstric-

ción arteriolar aferente o por estrechamiento intrínseco de su luz, cuya secreción de renina se encuentra elevada permanentemente lo que interfiere con la capacidad compensatoria de las nefronas normales⁵⁰.

3. Reducción del número de nefronas

Disminución congénita del número de nefronas o del área de filtración por glomérulo, limitando así la capacidad para excretar Na, con aumento de la PA que a su vez causa esclerosis glomerular adquirida que, a su vez, agrava la hipertensión sistémica. Son subgrupos poblacionales con mayor susceptibilidad a la aparición de HTA esencial⁵¹.

Los individuos de raza negra, mujeres y ancianos pueden presentar riñones de menor tamaño o con menor cantidad de nefronas.

4. Bajo peso al nacer (Orígenes fetales o hipótesis de Barker)

La PA en la vida adulta se encuentra inversamente relacionada con el peso al nacer: a menor peso del neonato, más altos resultan la PA y el riesgo de enfermedad coronaria, diabetes tipo II, dislipemia, y enfermedad renal crónica. La PA sistólica es más baja cuantos más kilogramos pese el niño al nacer.

El mecanismo más probable es el de la oligonefropatía congénita: menor número de nefronas como consecuencia del retraso del crecimiento intrauterino. La nefrogénesis se produce fundamentalmente en las 6-8 últimas semanas de gestación y el número de nefronas no puede reponerse tras el nacimiento.

Alteraciones de la membrana celular

Se han descrito alteraciones en las propiedades físicas de la membrana celular y de los sistemas de transporte en la patogénesis de la HTA.

Transporte iónico a través de las membranas:

- Na intracelular: La mayoría de las determinaciones de Na intracelular han encontrado concentraciones más elevadas en células de individuos hipertensos en relación con las concentraciones halladas en pacientes normotensos.
- Intercambio Sodio-Hidrógeno (Na-H): El co-transporte Na-H intercambia H intracelulares por Na extracelular, resultando fundamental para la regulación del pH y de la volemia. El aumento de la actividad de este intercambiador podría estar implicado en la patogenia de la HTA, estimulando el tono vascular y el crecimiento de células musculares lisas, y probablemente, aumente la absorción de Na a nivel renal.
- Cotransporte Sodio-Litio (Li): Para simplificar las determinaciones, el H intracelular ha sido reem-

plazado por litio (Li), pudiendo calcular así el intercambio Na como cotransporte Na-Li. Este co-transporte se encuentra elevado en muchos pacientes con HTA y en pacientes con nefropatía diabética. Se ha observado que es el parámetro más frecuente y persistentemente anormal de transporte de Na en pacientes hipertensos⁵².

Alteración de la membrana celular:

Se ha descrito que las membranas celulares de los pacientes hipertensos presentan alteraciones en la composición de los lípidos, que determina un aumento de la viscosidad y una menor fluidez de la membrana que pueden ser responsables de variaciones de la permeabilidad a determinados iones.

- Transporte y fijación de Ca: Se ha encontrado en pacientes hipertensos un mayor contenido de Ca en las membranas celulares, comparado con individuos con PA normal.
- Canales iónicos: La función de estos canales es importante en la regulación del tono vascular. Sin embargo, aparte de su participación en algunas formas monogénicas de HTA, existe escasa evidencia a favor de que la disfunción de los canales iónicos influya en la HTA.

El endotelio vascular

El endotelio es considerado un verdadero órgano de regulación vascular, implicado en procesos vasoactivos, metabólicos e inmunes, a través de la síntesis y liberación de numerosos agentes (fig. 8).

Las células endoteliales son sensibles a cambios en las condiciones físicas y químicas del ambiente que les rodea. La HTA provoca un estrés hemodinámico que puede provocar cambios en la función y estructura del

endotelio. Existen dos tipos de fuerza que actúan sobre las células endoteliales, que están magnificadas en la HTA. La fuerza circunferencial depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, del radio del mismo y del grosor de la pared; la fuerza tangencial depende del radio del vaso, de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo. A mayor elevación de la PA, mayor es la magnitud de dichas fuerzas y la capacidad de deformar las células. Se han descrito modificaciones en la expresión génica de las células endoteliales, debidas a estas condiciones hemodinámicas⁵³.

Principales sustancias vasoactivas derivadas del endotelio que actúan como mecanismos de regulación de la PA:

1. Óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es un vasodilatador producido por el endotelio en respuesta a hormonas vasoconstrictoras, siendo fundamental su contribución en el mantenimiento de la PA⁵⁴. Es el principal vasodilatador endógeno. Su síntesis está controlada por la enzima endotelial ON sintetasa. Su vida media intravascular es de 2 milisegundos aproximadamente. Además de sus propiedades vasodilatadoras, el ON inhibe la adhesividad y agregación plaquetaria, la adherencia y quimiotaxis de los monocitos y la proliferación de las células musculares lisas vasculares, procesos implicados en la aterogénesis⁵⁵. Son conocidas funciones del ON a nivel inmunológico, neural y su participación en otros mecanismos homeostáticos⁵⁶.

Se ha observado que, en condiciones basales, la producción de ON es menor en pacientes hipertensos⁵⁷. Los descendientes de individuos hipertensos tienen una menor respuesta vasodilatadora a la acetilcolina (que actúa mediante la liberación de ON) pero no al nitroprusiato (que es ON independiente)⁵⁸⁻⁵⁹. Se ha observado que la sobreexpresión del gen de la óxido nítrico sintetasa produce significativa hipotensión en ratones⁶⁰.

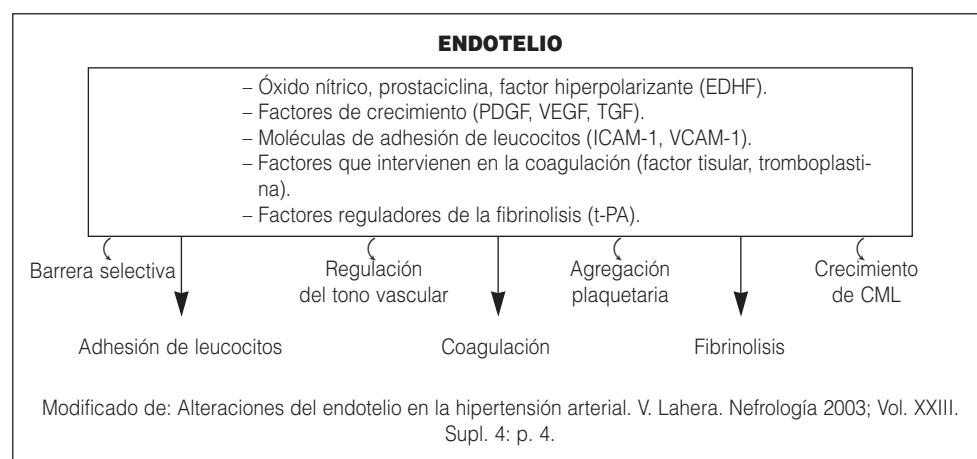


Figura 8.—Funciones y factores derivados del endotelio vascular.

La vasodilatación producida por la insulina parece estar mediada por la liberación de ON⁶¹, por tanto, la liberación alterada de ON podría contribuir a la asociación entre resistencia a la insulina y la hipertensión⁶².

2. Ión superóxido

Se ha estudiado el papel del anión superóxido (O_2^-) en relación con la disfunción endotelial. El ON puede eliminarse por medio del O_2^- , formando peroxinitriolo, reduciendo así la biodisponibilidad del ON. Las circunstancias que provocan un aumento del O_2^- pueden ser negativas por varias razones, en primer lugar, por eliminar los efectos beneficiosos del ON y por otro, por los efectos nocivos del peroxinitriolo. Varios estudios han demostrado que el O_2^- puede actuar como vasoconstrictor⁶³.

3. Endotelina

Las endotelinas (tres en mamíferos⁶⁴) tienen un amplio rango de acciones biológicas. La endotelina-1 es la isoforma predominante derivada del endotelio y su principal acción a nivel vascular es la vasoconstricción y la proliferación celular, acciones que ejerce a través de la activación de receptores A en las células musculares lisas. Existen receptores B de la endotelina, localizados predominantemente en las células endoteliales, que producen vasodilatación, ya que estimulan la liberación de ON y prostaciclina⁶⁵. Además de los efectos de contracción del músculo liso, la endotelina estimula la liberación de péptido auricular natriurético en el corazón y la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal.

Los niveles elevados de endotelina parecen elevar la presión arterial, como ocurre en pacientes que presentan tumores secretores de endotelina⁶⁶. Los niveles plasmáticos de endotelina son habitualmente normales en pacientes hipertensos, sin embargo, se ha postulado la posibilidad de que exista en estos pacientes una sensibilidad aumentada a la misma⁶⁷.

La contribución de la endotelina en la patogénesis de la hipertensión es aún incierta.

Existen otras sustancias vasoconstrictoras, tales como el tromboxano A2 y la prostaglandina H2, que probablemente pueden tener un papel en la génesis de la HTA⁶⁸.

Otros mecanismos posibles de regulación de la PA

Se han descritos otros múltiples mecanismos, que pueden intervenir en la patogenia de la hipertensión esencial, siendo su evidencia menos contundente.

1. Leptina

La leptina es una proteína sintetizada exclusivamente por los adipocitos. Tiene múltiples acciones a nivel cardiovascular; altas dosis de leptina incrementan la liberación de ON por el endotelio⁶⁹, a su

vez, tiene un efecto vasoconstrictor por acción del sistema nervioso simpático, promueve la angiogénesis y parece favorecer la agregación plaquetaria. El efecto global sobre la PA depende del balance sobre estas acciones (fig. 9).

Existen muy pocos casos de deficiencia de leptina, pero estos pacientes presentan niveles bajos o normales de PA, a pesar de obesidad importante. Todo ello sugiere que la leptina puede contribuir en el mantenimiento de la PA.

2. Péptidos vasoactivos

A. Péptidos natriuréticos:

- Péptido auricular natriurético (PAN): El PAN se sintetiza en los miocitos auriculares en respuesta a la distensión auricular. Produce vasodilatación arterial, natriuresis, inhibición del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, del SNS y de la endotelina, aumenta la permeabilidad capilar e inhibe la proliferación de células musculares lisas.
- Péptido natriurético cerebral (BNP): Se sintetiza en las células auriculares y en el sistema nervioso central. Tiene efectos biológicos semejantes al PAN. El BNP circula en concentraciones menores que el PAN; pero se ha demostrado que los niveles plasmáticos están elevados en la HTA de larga evolución y en la insuficiencia cardíaca (IC) pudiendo, incluso, ser mayores los niveles de BNP.
- Péptido natriurético tipo C (CNP): Es producido por células endoteliales. A diferencia de los previos no se sintetiza en el corazón. Produce vasodilatación arterial y venosa e inhibición de la endotelina, sin inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El CNP se encuentra presente en el plasma, pero no se ha identificado su papel en las enfermedades cardiovasculares. Existen en la literatura, estudios de variantes del gen que codifica el CNP en

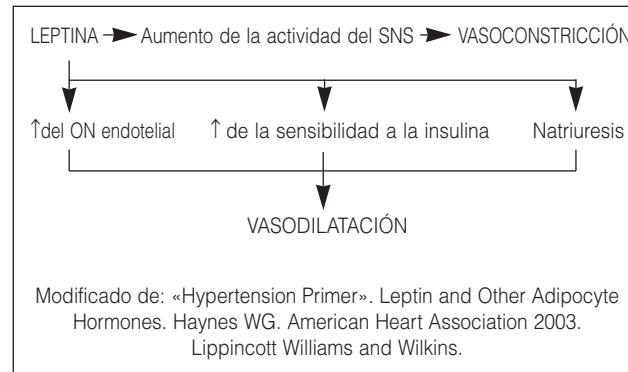


Figura 9.—Acciones de la leptina.

población japonesa que se ha asociado con mayor presencia de HTA⁷⁰.

B. Bradicininas:

El sistema Kalikreína-bradicinina, identificado hace tiempo, ha suscitado un gran interés en la actualidad con la aparición de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II. Sus componentes, especialmente la kalikreína, está presente en corazón, arterias y venas. La disminución de la actividad del sistema puede tener un papel importante en la génesis de la HTA (fig. 5). Se ha observado que la excreción urinaria baja de kalikreína, en niños, es un marcador asociado con antecedentes familiares de HTA esencial. Esta excreción disminuida también se ha puesto de manifiesto en individuos de raza negra.

C. Otros péptidos vasoactivos:

- Adenosina: Tiene efectos vasodilatadores directos en la circulación sistémica y coronaria, con una vida media de 1-7 seg. Suprime la automatidad del nodo sinusal y la conducción aurículoventricular.
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina: Es un potente vasodilatador cuando se administra por vía intravenosa, produce vasodilatación promoviendo la liberación de ON; también disminuye la vasoconstricción causada por la estimulación nerviosa. Parece existir una deficiencia del péptido relacionado con la calcitonina en modelos animales espontáneamente hipertensos, sin embargo, su papel en la génesis de la HTA, es por el momento, desconocido.
- Neuropeptido Y (NPY): Está implicado en múltiples procesos, incluyendo la sed, el apetito, la regulación de la PA y en el metabolismo energético. Tiene efectos vasoconstrictores, además de potenciar el aumento del tono vascular producido por otros agentes como la angiotensina o vasopresina. A nivel renal produce aumento de la diuresis y natriuresis, reduce la liberación de renina y aumenta la de PAN⁷¹. Se han encontrado niveles plasmáticos de NPY elevados en condiciones de tono adrenérgico predominante, como en situaciones de estrés, ejercicio, hemorragias o infarto agudo de miocardio. El polimorfismo del gen del NPY se asocia con aumento de la PA y con progresión de la aterosclerosis en humanos. Sin embargo, no está claro aún, el papel del NPY en la regulación normal del tono vascular ni en la HTA⁷².
- Serotonina: Causa vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares, incluyendo la circulación renal, esplácnica, coronaria y cerebral. Sus efectos vasodilatadores predominan en músculo esquelético y en la piel. Es también un

potente venoconstrictor, siendo, a nivel cardíaco, cronotrópico e inotrópico positivo.

- Vasopresina: Conocida también como hormona antidiurética, se libera en la hipófisis posterior en respuesta a la reducción de volumen sanguíneo, disminución de la PA o al aumento de la osmolaridad del plasma. Es uno de los péptidos presores más potentes. Tiene efecto vasoconstrictor sobre la piel, riñones y lechos esplácnico y coronario, mientras que produce vasodilatación en el músculo esquelético (fig. 5). No está claro el papel de la vasopresina en la regulación de la PA ni en la génesis de la HTA, pero si es cierto que los niveles plasmáticos de hormona antidiurética están significativamente elevados en casi el 30% de los varones hipertensos¹⁹.

D. Prostaglandinas:

- La prostaglandina E2 y la prostaciclina (PGI2) son vasodilatadoras, reducen la liberación de noradrenalina por el SNC, atenúan la respuesta vasoconstrictora de la angiotensina II y otros vasoconstrictores y, además, facilitan la eliminación renal de sodio y de agua.
- Las prostaglandinas H2, F2 y el tromboxano A2 estimulan la contracción de las células musculares lisas. A nivel renal producen vasoconstricción y retención de sodio y agua.

Cambios estructurales en el sistema vascular

El gasto cardíaco y las resistencias periféricas provocan en primer lugar cambios funcionales, posteriormente se producen cambios estructurales que perpetúan y acentúan las alteraciones funcionales iniciales.

Estos se producen a nivel de: a) ventrículo izquierdo, mediante el remodelado y posterior hipertrrofia ventricular izquierda; b) arteriolas de resistencia, con remodelado de sus paredes que amplifica la resistencia vascular periférica; c) microvascular, con disminución de la superficie capilar a nivel de diversos órganos y del músculo estriado (fenómeno de rarefacción vascular), que puede favorecer la resistencia a la captación de glucosa por el músculo y la consiguiente resistencia a la insulina y, d) aorta y grandes vasos, reduciendo la elasticidad que contribuirá a incrementar más aún el componente sistólico.

Remodelado

La resistencia vascular está inversamente relacionada con el radio luminal elevado a la tercera po-

tencia por lo que pequeños cambios tienen una repercusión importante.

En los pacientes hipertensos la relación del espesor de la media con el diámetro interno es del 26 al 62% mayor que en los individuos normotensos por el fenómeno de remodelado, en el que disminuye la luz del vaso. Ante el mismo nivel de contracción del vaso el aumento en las resistencias es muy superior en la arteria remodelada.

Existen dos tipos de remodelado^{73,74} (fig. 10):

1.1. *Remodelado eutrófico* de los vasos de resistencia de menor calibre: Ocurre en las etapas iniciales de la hipertensión por migración y reordenamiento celular. Disminuye el diámetro de la luz sin cambios en la masa de pared en el vaso, aumentando la relación entre el radio y la luz vascular.

Además de ser una respuesta adaptativa al aumento de la PA, hay indicios sobre otros mecanismos inductores del remodelado, como la All a dosis subpresoras en ratas (aún en ausencia de aumento de PA) y los factores genéticos, que tienen una contribución importante. También se ha demostrado en

humanos que el tratamiento con un IECA reduce más la relación entre la capa media y la luz que un betabloqueante, a pesar de que tengan similar eficacia antihipertensiva.

Lineas futuras de investigación de los mecanismos del remodelado eutrófico son la apoptosis y las metaloproteinasas de la matriz.

Este tipo de remodelado no se ha encontrado en modelos de HTA secundaria.

1.2. *Remodelado hipertrófico*: Es el que presentan las grandes arterias, ocurre precozmente, con estrecha simetría entre la hipertrofia vascular y la cardíaca. Se debe a división y crecimiento celular. Disminuye el diámetro de la luz asociado a un incremento en la masa de la pared del vaso.

Se han estudiado los mecanismos de hipertrofia vascular a nivel cerebral en la hipertensión arterial crónica: los fundamentales son la elevación de la PA, la estimulación de los nervios simpáticos, la endotelia-1 (ET-1) y la deficiencia de ON; además pueden intervenir la angiotensina II, factores genéticos y el estrés oxidativo (O_2^-).

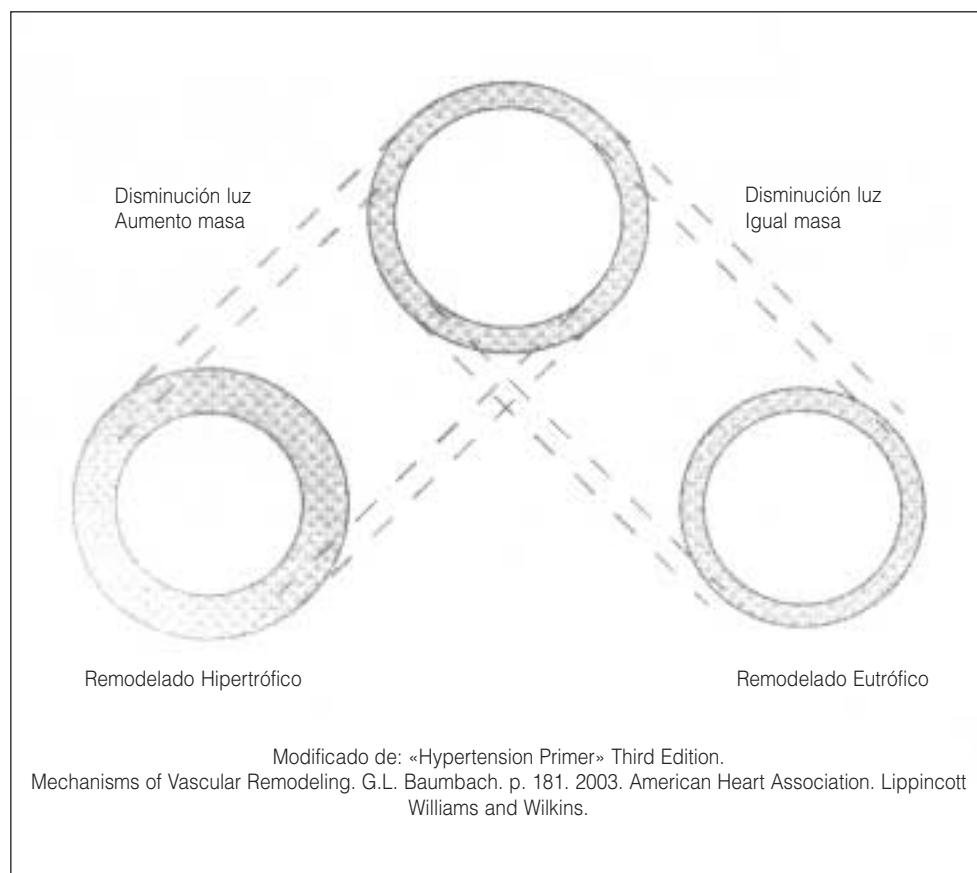


Figura 10.—Remodelado vascular.

También se encuentra remodelado hipertrófico en las arteriolas de resistencia de los pacientes con hipertensión renovascular.

Líneas de investigación futura de mecanismos de hipertrofia son los mecanismos dependientes del endotelio y el estrés oxidativo.

Cambios en la microcirculación en la hipertensión⁷⁵

2.1. *Cambios estructurales*: Además del remodelado se produce la denominada rarefacción⁷⁶. La rarefacción consiste en la pérdida de hasta el 50% de los vasos de la microvasculatura. Puede deberse tanto a factores hemodinámicos como a la acción o depleción de factores tróficos o de crecimiento locales tales como Angiotensina II, insulina, factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y otros, sin olvidar cambios degenerativos en los capilares, tales como la atrofia de las células musculares lisas a través de la apoptosis y atenuación del endotelio.

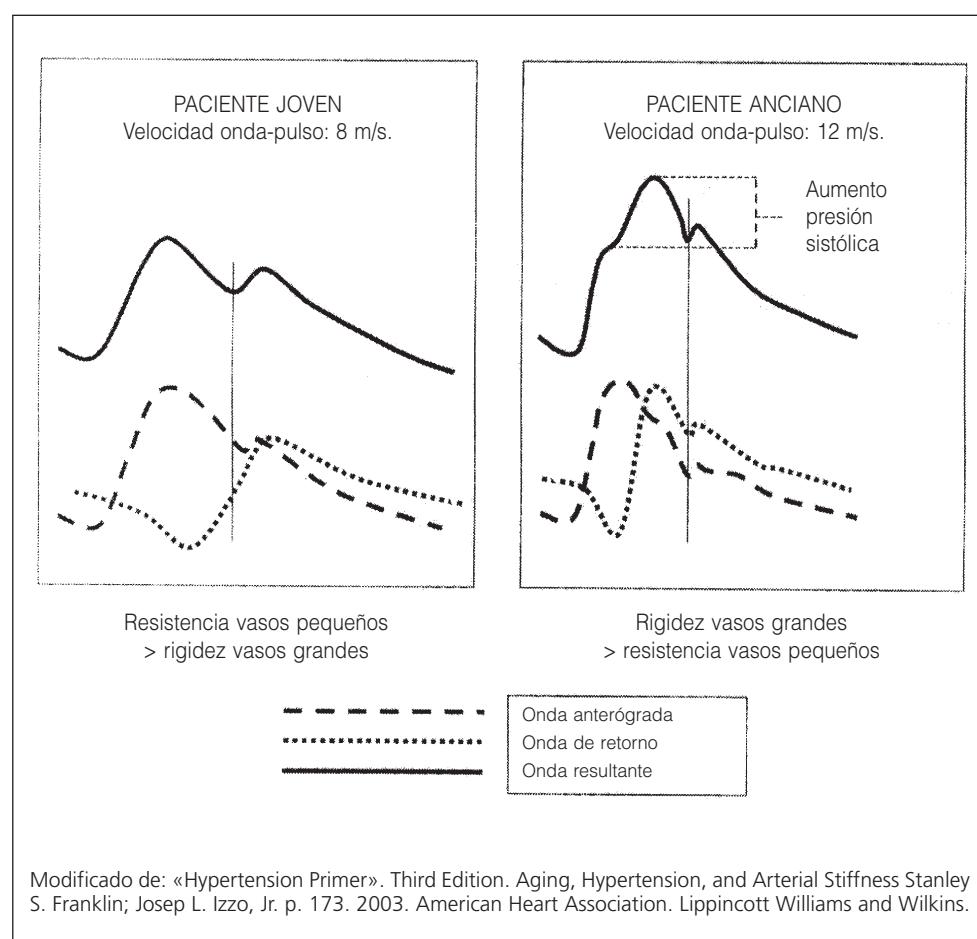
2.2. *Cambios celulares*: Cambios en la morfología de la célula endotelial que influye en la permeabilidad de la microcirculación, la alteración en el transporte de metabolitos, la injuria de la matriz intersticial y el daño a órganos-diana.

2.3. *Cambios funcionales*: Reducción de la distensibilidad de la microcirculación por el aumento de colágeno respecto a la elastina en los vasos, y por el reducido número de vasos.

Cambios en los grandes vasos, de capacitancia, en la hipertensión⁷⁷

En la hipertensión se produce un aumento de la rigidez (arteriosclerosis) y reducción de la elasticidad de estos vasos por cambios en las unidades contráctil-elásticas de la media de la pared del vaso, con aumento de colágeno y disminución de elastina, de forma difusa.

La rigidez de las arterias centrales y la presión sistólica son determinantes mayores del riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 50 años, mientras



el incremento de la resistencia vascular sistémica y la presión diastólica predominan en pacientes jóvenes.

Entre los factores estructurales que amplifican la elevación de los valores de PA está el regreso precoz de la onda de retorno en los vasos de capacitancia (fig. 11).

La onda del pulso depende del flujo anterógrado, eyección del ventrículo izquierdo y de la onda de retorno, producida cuando la sangre llega a los territorios periféricos, choca contra resistencias y regresa. En condiciones normales la llegada de la onda de retorno a la raíz aórtica ocurre en diástole temprana por lo cual aumenta la presión diastólica y mejora el llenado coronario.

Con la disminución de la elasticidad de la aorta aumenta la velocidad de tránsito de la onda del pulso produciéndose el retorno de forma precoz, alcanzando la onda en el momento del ascenso, durante la sístole tardía. La consecuencia es el aumento de la PA sistólica y en la presión del pulso y mayor tensión sobre las paredes, lo cual aumenta aún más la PA, cerrando un círculo vicioso, la postcarga ventricular y promueve la hipertrofia ventricular izquierda.

Como la rigidez arterial y la amplificación de la onda del pulso aumentan con la edad hay un cambio gradual desde presión diastólica a sistólica y eventualmente a presión de pulso como predictores de riesgo cardiovascular⁷⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Carretero OA, Oparil S: Essential Hypertension. Part I: Definition and Etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-35.
- Law CM, Shiell Aw: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14 (8): 935-41.
- Hunt SC, Williams RR, Barlow GK: A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chron Dis* 1986; 39: 809-21.
- Lifton RP: Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8545-51.
- Finding JW, Raff H, Hansson JH, Lifton RP: Liddle's syndrome: prospective genetic screening and suppressed aldosterone secretion in an extended kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1071-4.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC: Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995; 10: 394-9.
- Luft FC: Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-8.
- Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM: A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription *in vitro*. *J Clin Invest* 1997; 99: 1786-97.
- Redon J, Chaves FJ, Liao Y y cols.: Influence of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the outcome of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 490-5.
- Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Kinoshita M: Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* 1999; 33: 266-70.
- Cusi D, Barlassina C, Azzani T y cols.: Polymorphisms of alfa-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1388-9.
- Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sims EA, Sylweester D, Abraham S: Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 526-40.
- Rayo Llerena I, Marín Huera E: Vino y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(4): 228-85.
- Beilin LJ, Puddey IB, Burke V: Alcohol and hipertensión. Kill or cure? *J Hum Hypertens* 1996; 10 Supl. 2: S1-S5.
- Kielch S, Willeit I, Poewe W, Egger G, Oberholzer F, Myggeo M, Bonoro E: Insulin sensitivity and regular alcohol consumption. *BJM* 1996; 313: 1040-4.
- Randin D, Vollenweider P, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U: Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *N Eng J Med* 1992; 332: 1733-7.
- Beilin LJ: Alcohol and hipertensión. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22(3): 185-8.
- Beilin LJ, Puddey IB: Alcohol, hypertension and cardiovascular disease. Implications for management. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(6): 1157-70.
- Wannamethee SG, Shaper AG: Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033-9.
- Sacanella E, Badía E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Antúnez E, Urbano-Marquez A y cols.: Differential effects of moderate or heavy alcohol consumption on circulating adhesión molecule levels. *Thromb Haemost* 2002; 88(1): 52-5.
- Golberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA: Wine and your heart. *Circulation* 2001; 103: 472-5.
- Denton D: Can hypertension be prevented? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 563-9.
- INTERSALT: Co-operative Research Group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *J Hypertens* 1988; 6 (Supl. 4): S584-6.
- Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JCM y cols.: Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 913-7.
- Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC y cols.: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (Supl. II): II127-34.
- DeSouza 2000.
- Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M y cols.: Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-8.
- Green DM, Ropper AH, Kronmal RA y cols.: Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology* 2002; 59: 314.
- Krishna GG, Kapoor SC: Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 77.
- Siani A, Strazzullo P, Giacco A y cols.: Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115: 753.
- Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Prysor J, Elliot P: Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124: 825-31.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD y cols.: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Eng J Med* 1997; 337: 69-76.

33. Freestone S, Ramsay LE: Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive patients. *Am J Med* 1982; 73: 348-53.
34. Lericof H, Bornmyr S, Lilja B, De Pedis G, Hulthern UL: Acute effects of doxosin and atenolol on smoking-induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J Hypertens* 1990; 8 Supl.: S29-33.
35. Mikkelsen KL, Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Nielsen PE y cols.: Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate. A study in 352 normotensive Danish subjects. *Am J Hypertens* 1997; 10: 483-91.
36. Benowitz NL, Sharp DS: Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. *Circulation* 1989; 80: 1309-12.
37. Kannel WB, Higgins M: Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990; 8 (Supl. 5): S3-8.
38. Orth SR: Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-72.
39. Kaplan NM. «Hipertensión Clínica». Hipertension primaria: Patogenia. p. 56-135. Edición en español: Copyrigyt 2003 Waverly Hispánica S.A/S.L.
40. Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. *Phisiol Rev* 1992; 72: 231-300.
41. Izzo JL Jr, Taylor AA: The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 3: 254-63.
42. Rumanir MS, Jennings GL, Lambert GW y cols.: «The adrenaline hypothesis» of hypertension revisited. *J Hypertens* 2000a; 18: 717-23.
43. Laragh JH: The abnormal plasma renin levels in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001a; 14: 191.
44. Sealey JE, Blumengeld JD, Bell GM y cols.: Of de renal basis for essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
45. Julius S: Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J* 1988a; 116: 611-16.
46. Williams GH, Fisher ND, Hunt SC y cols.: Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 1404-7.
47. Guyton AC: Kidneys and fluids in pressure regulation. *Hypertension* 1992; 19 (Supl. I): 12-8.
48. Hall JE, Brands MW, Shek EW: Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-9.
49. Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S258-65.
50. Sealey JE, Blumengeld JD, Bell GM y cols.: On the renal basis for essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
51. Brenner BM, Anderson S: The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: (Supl. 6): S1-7.
52. Tunner ST, Sing CF: Erythrocyte sodium transport and the probability of having hypertension. *J Hypertension* 1998; 14(7): 829-37.
53. Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999; 5: 40-6.
54. Cardillo C, Panza JA: Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. *Vasc Med* 1998; 3(2): 138-44.
55. Cosentino F, Lüscher TF: Effects of blood pressure and glucose on endothelial function. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 79-88.
56. Moncada S, Higgs EA: Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995; 9: 1319-30.
57. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N: *Lancet* 1997; 349: 837-42.
58. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A: Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertension patients. *Circulation* 1996; 94: 1298-1303.
59. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Lüscher TF: Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation *in vivo*. Blunted response in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
60. Ohashi Y, Kawashima S, Hirata K, Yamashita T, Ishida T, Inoue N y cols.: Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1998; 102: 2061-71.
61. Zeng G, Ovov MJ: Insulin-stimulated production of nitric oxide in inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 894.
62. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Jonson A, Brechtel G, Baron AD: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
63. Cosentino F, Sill JC, Katusic ZS: Role of superoxide anions in the mediation of endothelium dependent contractions. *Hypertension* 1994; 34: 539-45.
64. Schiffrin EL: Endothelin En: Hypertension Primer. Third Edition. Dallas: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 33-6.
65. Fujise K, Stacy L, Beck P, Yeh ET, Chuang A, Brock TA, Willerson JT: Differential effects of endothelin receptor activation on cyclic flow variations in rat mesenteric arteries. *Circulation* 1997; 96: 3641-6.
66. Yokokawa K, Tahara H, Khono M, Murakawa K, Yasunari K, Nakagawa K y cols.: Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Intern Med* 1991; 114: 213-5.
67. Haynes WG, Hand MF, Johnstone HA, Padfield PL, Webb DJ: Direct and sympathetically mediated vasoconstriction in essential hypertension. Enhanced responses to endothelin-1. *J Clin Invest* 1994; 94: 1359-64.
68. Ungvari Z, Koller A: Endothelin and prostaglandin H₂/thromboxane A₂ enhance myogenic constriction in hypertension by increasing Ca^{2+} sensitivity of arteriolar smooth muscle. *Hypertension* 2000; 36: 856-61.
69. Lembo G, Vecchione C, Fatta K, Marino G, Trimarco V, d'Amanti G y cols.: Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-7.
70. Ono K, Mannami T, Baba S, Tomoike H, Suga S, Iwai N: A single-nucleotide polymorphism in C-type natriuretic peptide gene may be associated with hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25(5): 727-30.
71. Cowley AW, Michalides M: Vasopressin and Neuropeptide Y. En: Hypertension Primer. Third Edition, Dallas: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 37-9.
72. Michel MC, Rascher W: Neuropeptide Y: a possible role in Hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 385-95.
73. Mulvany MJ: Vascular remodeling of resistance vessels. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 9-13.
74. Baumbach GL: Mechanism of Vascular remodeling. Hypertension Primer. Third Edition. The essentials of high blood pressure. Izzo JL Jr, Black HR. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 180-3.
75. Greene AS: Microvascular Regulation and Dysregulation. Hypertension Primer. Third Edition. The essentials of high blood pressure. Izzo JL, Jr, and Black HR. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 183-5.
76. Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND y cols.: Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hyperension* 1999; 34: 655-8.
77. Franklin SS, Izzo JL: Aging, Hypertension and Arterial Stiffness. Hypertension Primer. Third Edition. The essentials of high blood pressure. Izzo JL, Jr, and Black HR. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 170-5.
78. Franklin SS, Gustin WG, Wong ND y cols.: Hemodynamic patterns of age-related changes en blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.

Endotelio, hipertensión arterial y aterosclerosis

S. Llorens y E. Nava

Facultad de Medicina y Centro Regional de Investigaciones Biomédicas.
Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete.

EL ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular es un epitelio plano simple que tapiza la cara interna de los vasos sanguíneos y las cavidades cardíacas facilitando el flujo laminar de la sangre y evitando la adherencia de las células sanguíneas. Las células endoteliales tienen, además, numerosas funciones en la homeostasis tales como la regulación del intercambio de nutrientes entre el plasma y el líquido intersticial, regulación de la angiogénesis y el remodelado vascular, producción de factores de crecimiento en respuesta al daño vascular, producción de sustancias que regulan la agregación plaquetaria así como la coagulación y fibrinolisis. El endotelio participa en la respuesta inmune generando citokinas que modulan la actividad de los linfocitos. Finalmente, el endotelio vascular produce y libera sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras figuran el factor relajador derivado del endotelio (en inglés, EDRF) cuya fórmula química es óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y la prostaciclina. Entre las sustancias vasoconstrictoras figuran las endotelinas y el tromboxano A₂. El NO es, sin duda, el vasodilatador endógeno más relevante tanto a nivel fisiológico, como fisiopatológico. Este compuesto procede de la oxidación enzimática del aminoácido semiesencial, L-arginina (fig. 1). Una vez sintetizado, el NO sigue dos grandes rutas: a) *ruta fisiológica*, implica la activación de la guanilato ciclase (GC), y formación de GMP cíclico (cGMP), el cual es responsable de los efectos fisiológicos del NO; b) *ruta fisiopatológica*, implica la transformación del NO a peroxinitrito por la reacción con el anión superóxido (O₂⁻) y la subsiguiente nitración de proteínas con daño tisular. Este último fenómeno es responsable de la mayor parte de los efectos fisiopatológicos del NO. El NO también puede reaccionar con la oxihemoglobina para formar nitrato, que es un metabolito estable del NO medible en plasma. El NO es sintetizado en el organismo por tres isoenzimas diferentes del enzima NO sintasa (NOS). En el sistema cardiovas-

cular, es el isoenzima endotelial (eNOS) la isoforma más importante para la regulación de procesos fisiológicos, como el mantenimiento del tono vascular y la regulación de la contractilidad cardíaca. Esta isoenzima está presente de forma constitutiva en el endotelio vascular¹, así como endocardio y miocardio². La NOS neuronal (nNOS) es otra isoforma. Aunque principalmente está presente en el sistema nervioso, la nNOS está presente en varios tejidos de interés para el sistema cardiovascular tales como nervios perivasculares³, tejido de conducción cardíaco² y retículo sarcoplásmico miocárdico⁴. Finalmente, hay una isoforma que normalmente sólo se expresa en presencia de estímulos nocivos, como por ejemplo las endotoxinas bacterianas. Por esta razón fue llamada NO sintasa inducible (iNOS) y juega un papel importante en el shock séptico⁵. Hay que mencionar que el sustrato de la NO sintasa, la L-arginina, puede dar lugar a una forma química denominada dimetilarginina asimétrica (ADMA), que tiene acción inhibidora sobre la NO sintasa (fig. 1).

ENDOTELIO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es, sin duda, la patología más prevalente de entre todas las enfermedades cardiovasculares. La etiología de la hipertensión es multifactorial y aún no está bien establecida. Mucho antes de que se conociera la existencia del EDRF, se había observado que los vasos procedentes de animales normotensos relajaban mejor que los vasos hipertensos⁶. En los años que siguieron al descubrimiento del EDRF, se estudió mucho el papel del endotelio en la hipertensión. Se observó que las respuestas dependientes del endotelio en vasos hipertensos eran a menudo defectuosas⁷. Esto indujo a pensar que en la hipertensión existe una disfunción endotelial y por lo tanto se produce menos EDRF, o sea, NO⁸. Hoy sabemos que esto no es necesariamente cierto. La hipertensión ha sido estudiada en muchos modelos animales y, en algunos de ellos, se ha observado que, efectivamente,

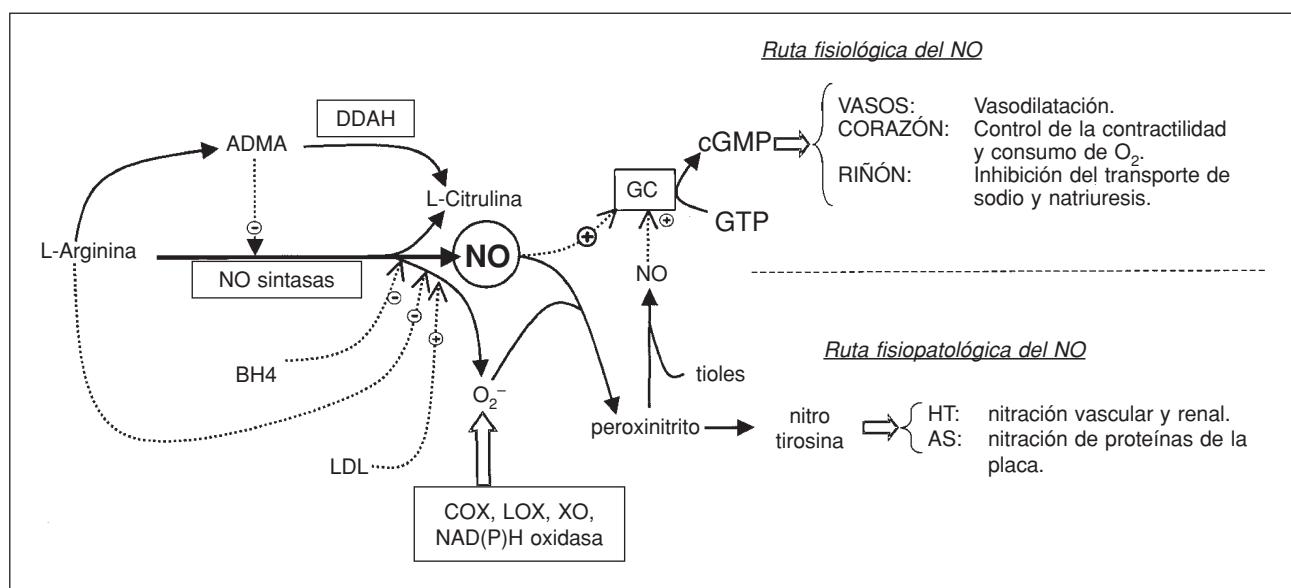


Figura 1.—Vía de la L-arginina-NO en el sistema cardiovascular. En condiciones normales, el NO sigue la ruta del cGMP, el cual causa los efectos fisiológicos sobre vasos, corazón y riñón. Para ello, el NO actúa sobre su «receptor», la guanilato ciclase (GC). Este enzima convierte el GTP en cGMP. En ciertas situaciones patológicas, como la hipertensión y la aterosclerosis, el NO reacciona con radicales superóxido (O_2^-), derivando a peroxinitrito, que es un radical reactivo de nitrógeno tremadamente dañino para el tejido, especialmente al nitrar los residuos tiroamina de las proteínas. En presencia de antioxidantes, como los tioles (p.ej.: glutation), el peroxinitrito puede reconvertirse a NO y volver a la ruta fisiológica. En la hipertensión (HT), la nitricación ocurre en los tejidos a los que afecta esta enfermedad. En la aterosclerosis (AS), la nitrotiroamina aparece en las propias placas de ateroma. La fuente de O_2^- en la hipertensión y la aterosclerosis puede ser la ciclooxigenasa (COX), la lipoxigenasa (LOX), la xantina oxidasa (XO) o la NAD(P)H oxidasa. Incluso, la propia NO sintasa, puede generar O_2^- y así desviar la ruta desde el principio. Esto ocurre cuando aumentan los niveles de LDL o bajan los de tetrahidrobiopterrina (BH4) o L-arginina. La dimetilarginina asimétrica (ADMA), tiene acción inhibidora sobre la NO sintasa. La dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH) cataliza la transformación de ADMA en L-citrulina. En esta figura los enzimas aparecen rodeados de un rectángulo para distinguirlos. Las flechas continuas indican la existencia de una transformación química, ya sea enzimática o no enzimática. Las flechas discontinuas indican activación (+) o inhibición (-). Las flechas gruesas blancas indican efectos obtenidos por una acción.

existe una menor capacidad de las células endoteliales para generar NO. Es el caso de la hipertensión sal-sensible⁹. Sin embargo, el modelo animal más asimilable a la hipertensión esencial humana es la rata espontáneamente hipertensa, en inglés (SHR). Es por ello que en este capítulo nos centraremos en este modelo particular de hipertensión. Finalmente comentaremos los avances más recientes sobre el NO en la hipertensión humana. Para abordar este análisis estudiaremos todos los pasos de la vía del NO (fig. 1) que están alterados en el humano o en modelos de experimentación animal. Esta sistemática la seguiremos también en el caso de la aterosclerosis.

Empezando el estudio de la vía del NO por el principio, es decir, por el sustrato de la NO sintasa, la L-arginina, (fig. 1), hay que destacar que en algunas enfermedades cardiovasculares está comprometida su disponibilidad. Aunque se ha sugerido muchas veces que esto ocurre en la hipertensión, nadie lo ha demostrado hasta el momento¹⁰. Respecto a posibles alteraciones de los enzimas, hay que decir que

la actividad y la expresión de la isoforma endotelial (eNOS) está incrementada en el corazón de las ratas SHR^{11,12}. La isoforma neuronal está regulada al alza en arterias de resistencia¹³, en la corteza¹⁴ y medula renales hipertensas¹⁵. Es de particular interés la isoforma neuronal (nNOS) en la médula renal ya que esta parte del riñón juega un papel muy importante en el control a largo plazo de la presión sanguínea y la nNOS tiene mucho que ver en este control¹⁶. Por último, se ha observado que la isoforma inducible puede estar presente en la pared aórtica de las SHR¹⁷. En definitiva, va a haber más NO disponible y, por tanto, se podría pensar que en la hipertensión la función endotelial debería ser buena (las relajaciones dependientes del endotelio deberían ser más pronunciadas). Además, los niveles de cGMP deberían estar incrementados, ya que la síntesis de NO lo está (fig. 1). Ésto, sin embargo, no ocurre¹¹. Entonces, ¿qué es lo que está pasando? Parece ser que las células endoteliales de las ratas hipertensas producen más O_2^- a partir de la xantina

oxidasa¹⁸, NAD(P)H oxidasa¹⁹ e incluso de la propia eNOS (fig. 1)²⁰. El grupo de Bouloumié y cols. ha demostrado que la presión sanguínea elevada deteriora las relajaciones dependientes del endotelio, pero al mismo tiempo produce un incremento de la expresión de la eNOS, una producción aumentada de anión superóxido (O_2^-), así como de nitración de la tirosina²¹. El peroxinitrito producto de la reacción de NO y O_2^- nitra los residuos de tirosina de las proteínas dañando al tejido. Esta nitración se ha detectado también en aorta²², y en corteza²³ y medula renal¹⁵ de la rata SHR. Por lo tanto, en la hipertensión genética se producen niveles elevados de NO, pero también de O_2^- . La combinación de ambos da lugar a un radical mucho más dañino que ataca al endotelio disminuyendo su función.

El estudio de la hipertensión humana es más difícil que en animales de experimentación. Las medidas de flujo sanguíneo en el antebrazo mediante plethysmografía han mostrado que las relajaciones dependientes del endotelio²⁴ y las respuestas vasculares a inhibidores de la síntesis de NO están dañadas²⁵. Esto sugiere que la liberación de NO, estimulada y basal, respectivamente, son deficientes. Además, los niveles plasmáticos de ¹⁵N-nitrato en pacientes tratados con ¹⁵N-L-arginina son más bajos de lo normal²⁶ y el inhibidor endógeno de la NO sintasa, dimetilarginina asimétrica (ADMA), está elevado²⁷. Sin embargo, la administración de L-arginina no sirve para restablecer las respuestas dependientes del endotelio sugiriendo que, a diferencia de lo que veremos que ocurre en la aterosclerosis, la disponibilidad de L-arginina es adecuada²⁸. Finalmente, cabe destacar que el tratamiento con el antioxidante vitamina C mejora las relajaciones dependientes del endotelio²⁹. En conjunto, todos estos hallazgos sugieren que en la hipertensión esencial humana, la actividad de la NO sintasa está disminuida y la producción de radicales libres aumentada.

ENDOTELIO Y ATROSCLEROSIS

La aterosclerosis es una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro medio. Los vasos sanguíneos ateroscleróticos presentan cambios funcionales tales como vasoconstricción aumentada, migración y proliferación de las células del músculo liso vascular, así como una adhesión incrementada de plaquetas y monocitos³⁰. Debido a que el NO está involucrado en todos estos procesos³¹, el interés por el estudio de las alteraciones de su vía de síntesis siempre ha sido de primera magnitud. Una serie de experimentos realizados a principios de los años noventa en conejos hipercolesterolémicos revelaron que la producción de NO en la aorta aterosclerótica, más que dañada, estaba marcadamente aumenta-

da, contradiciendo los estudios funcionales en vasos que indican mayor relajación³². Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios encaminados a dilucidar cómo la aterosclerosis y la hipercolesterolemia afectan a la vía de síntesis y acción del NO en sus diferentes pasos. Estos trabajos, que resumiremos a continuación, han aclarado muchas de estas dudas que se plantearon en un principio acerca de la contradicción entre los estudios analíticos y funcionales.

La aterosclerosis altera la vía del NO desde el mismo comienzo de su vía de síntesis, a nivel de su sustrato, la L-arginina. De hecho, todos los estudios coinciden en que la administración de L-arginina exógena a individuos hipercolesterólicos o ateroscleróticos mejora las relajaciones dependientes del endotelio^{33,34}. Por tanto, la disponibilidad de la L-arginina estaría disminuida. Desde el punto de vista químico esta afirmación es absurda puesto que la K_m de la NO sintasa para la L-arginina es 3 μ M mientras que la concentración real de L-arginina en plasma es mucho mayor (80 μ M). Es decir, la disponibilidad supera con creces la concentración de sustrato requerida por el enzima. Esta contradicción es la llamada *paradoja de la L-arginina*. Se han postulado muchas teorías para explicar esta paradoja³⁵, como por ejemplo alteración del transporte transmembranal del aminoácido, exceso del inhibidor endógeno de la NOS, ADMA, o menor producción de O_2^- tras administración de L-arginina.

Siguiendo el recorrido de la vía del NO en la aterosclerosis (fig. 1), se sabe que las LDL oxidadas, disminuyen la cantidad de NOS endotelial (eNOS) en células endoteliales de aorta³⁶. De hecho, las placas ateroscleróticas expresan menos eNOS, pero la NOS inducible (iNOS) se expresa en las células inflamatorias periféricas³⁷. Sorprendentemente, la isoforma neuronal (nNOS), que normalmente sólo se ve en tejido nervioso, llega a ser expresada en macrófagos y otras células³⁷. Por lo tanto, aunque la eNOS esté disminuida, en conjunto hay una mayor expresión de la NOS en vasos con lesiones ateroscleróticas, y esto podría explicar que en estas lesiones se produzca más NO.

La L-arginina puede ser el sustrato para la formación de inhibidores no deseados de la NOS, como la ADMA (fig. 1). Es posible que en la aterosclerosis tenga lugar un exceso de producción de ADMA que podría explicar la paradoja de la L-arginina. De hecho, las LDL oxidadas causan un incremento de los niveles de ADMA y la hipercolesterolemia reduce la actividad de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH), el enzima que protege al organismo de este indeseado inhibidor catalizando la transformación de ADMA en L-citrulina (fig. 1)³⁸.

Es bien conocido que la aterosclerosis está asociada a un aumento de la formación de O_2^- ³⁹. Por

tanto es posible que, aunque haya una mayor generación de NO, éste no sea suficientemente activo al ser degradado por el O_2^- . Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que el tratamiento de conejos hipercolesterolemicos con el enzima superóxido dismutasa, mejora las relajaciones dependientes del endotelio⁴⁰. Aunque la fuente del O_2^- endotelial parece ser la xantina oxidasa⁴¹, resulta muy curioso que la propia NO sintasa endotelial, en circunstancias especiales, puede por sí misma generar O_2^- . Estas circunstancias se dan específicamente en la aterosclerosis y son: a) bajo suplemento de L-arginina a los enzimas⁴², b) bajos niveles de tetrahidrobiopterina (BH4, un cofactor de la NO sintasa)⁴³ y niveles altos de LDL nativas y oxidadas⁴⁴. De hecho la administración de L-arginina^{33,34} o de BH4⁴⁵, (fig. 2) es capaz de devolver las respuestas vasculares a niveles cercanos a la normalidad. Por lo tanto, en la aterosclerosis hay una liberación incrementada de NO acompañada paralelamente por un exceso de radicales O_2^- , los cuales a su vez inactivan al NO.

Una vez sintetizado, el NO puede seguir dos caminos: o bien enlaza con la guanilato ciclase (GC) y lleva a cabo sus efectos fisiológicos vía cGMP, o bien sigue una ruta patológica de nitración de proteínas

(fig. 1). Esta última tiene lugar tras la formación exagerada del dañino peroxinitrito al reaccionar el NO y el O_2^- ³⁹. Este peroxinitrito nitra muchas proteínas, en particular los residuos de tirosina. La nitrotirosina es la «huella» que deja el NO cuando daña los tejidos y es visible también en el vaso aterosclerótico⁴⁶.

El NO puede ser una diana terapéutica en la aterosclerosis. Por ejemplo, el efecto beneficioso de las estatinas no se explica sólo sobre la base de la reducción de los niveles de colesterol en plasma. Las estatinas incrementan la expresión de la NO sintasa endotelial (eNOS) incluso cuando se administran a dosis no hipocolesterolemiantes⁴⁷. De hecho, las estatinas estimulan la liberación de NO desde el endotelio⁴⁸ y previenen la acción inhibitoria que ejercen las LDL oxidadas sobre la expresión de la eNOS³⁶.

En resumen, tanto en la aterosclerosis como en la hipertensión, la vía L-arginina-NO-cGMP está muy afectada. Las NO sintetasas endotelial y neuronal están reguladas al alza. Sin embargo, la NO sintasa es muy sensible a ciertas condiciones del medio en el que se encuentra, que pueden hacer que sintetice O_2^- en lugar de NO. Estas condiciones se dan en la aterosclerosis: deficiencia del sustrato (L-arginina) o

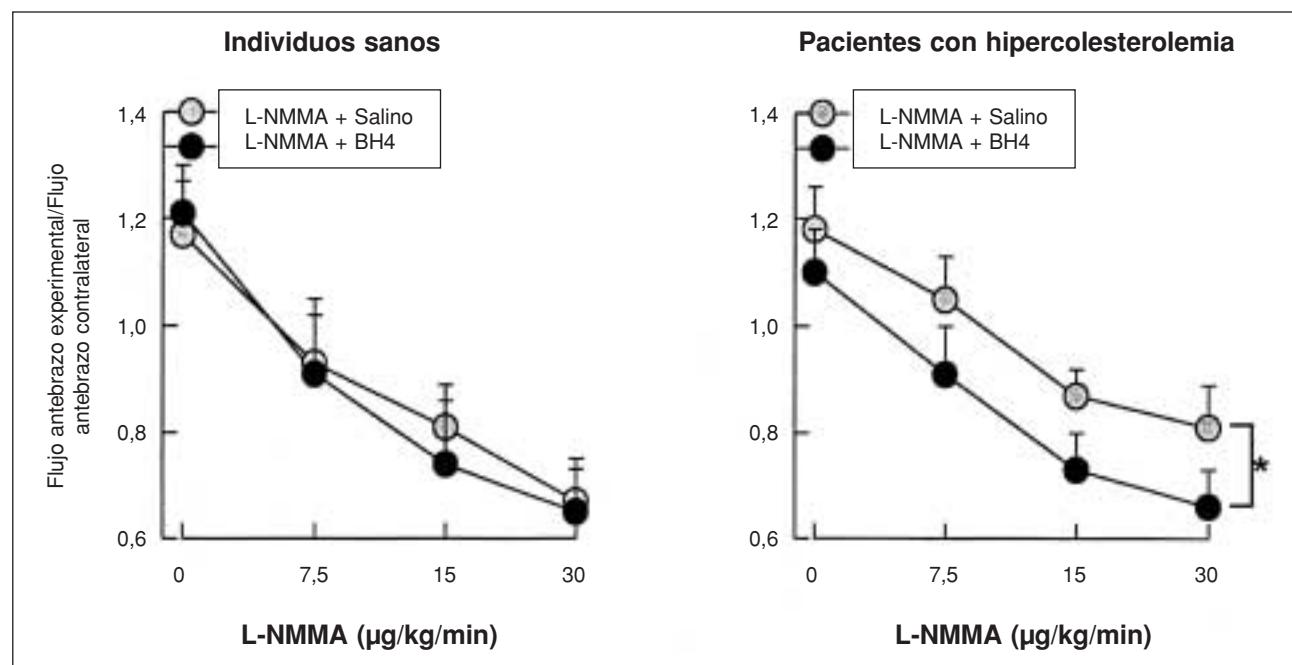


Figura 2.—Efectos de la administración del cofactor de la NO sintasa, tetrahidrobiopterina (BH4) sobre la liberación de NO. Esta liberación se mide analizando los efectos vasoconstrictores del flujo antebraquial producidos por un inhibidor de la síntesis de NO, el L-NMMA (nitromonometil L-arginina). La BH4 no alteró los efectos del inhibidor en individuos sanos, pero aumentó significativamente los efectos de éste en pacientes jóvenes con antecedentes familiares de hipercolesterolemia. Esto sugiere que la presencia de este cofactor estaría comprometida en la aterosclerosis. Modificado de la ref. 45.

del cofactor (BH4) de la NO sintasa y niveles altos de LDL. Por lo tanto, O_2^- y el producto derivado de su reacción con NO, peroxinitrito, juegan un papel muy relevante en la disfunción endotelial que caracteriza a estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T: Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6348-52.
2. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW: Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996; 79: 363-80.
3. Ayajiki K, Okamura T, Noda K, Toda N: Functional study on nitrodergic nerve in isolated dog pulmonary arteries and veins. *Jpn J Pharmacol* 2002; 89: 197-200.
4. Xu KY, Huso DL, Dawson TM, Bredt DS, Becker LC: Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 657-62.
5. Nava E, Palmer RM, Moncada S: Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial? *Lancet* 1991; 338: 1555-7.
6. Cohen ML, Berkowitz BA: Decreased vascular relaxation in hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 396-406.
7. Konishi M, Su C: Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension* 1983; 5: 881-6.
8. Luscher TF: The endothelium. Target and promoter of hypertension? *Hypertension* 1990; 15: 482-485.
9. Rees D, Ben-Ishay D, Moncada S: Nitric oxide and the regulation of blood pressure in the hypertension-prone and hypertension-resistant Sabra rat. *Hypertension* 1996; 28: 367-71.
10. Tabrizchi R, Triggle CR: Actions of L- and D-arginine and NG-monomethyl-L-arginine on the blood pressure of pithed normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 1992; 14: 527-46.
11. Nava E, Farré AL, Moreno C y cols.: Alterations to the nitric oxide pathway in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1998; 16: 609-15.
12. Nava E, Noll G, Luscher TF: Increased activity of constitutive nitric oxide synthase in cardiac endothelium in spontaneous hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2310-3.
13. Briones AM, Alonso MJ, Marín J, Balfagón G, Salaices M: Influence of hypertension on nitric oxide synthase expression and vascular effects of lipopolysaccharide in rat mesenteric arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 185-94.
14. Welch WJ, Tojo A, Lee JU, Kang DG, Schnackenberg CG, Wilcox CS: Nitric oxide synthase in the JGA of the SHR: expression and role in tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1999; 277: F130-8.
15. Nava E, Salazar FJ, Bentura ML, Murillo RM, Fernández AP, Serrano J, Rodrigo J. En: The Biology of Nitric Oxide Part 7. London, Portland Press 2000; 68.
16. Mattson DL, Bellehumeur TG: Neural nitric oxide synthase in the renal medulla and blood pressure regulation. *Hypertension* 1996; 28: 297-303.
17. Chou TC, Yen MH, Li CY, Ding YA: Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats. *Hypertension* 1998; 31: 643-8.
18. Suzuki H, DeLano FA, Parks DA, Jamshidi N, Granger DN, Ishii H, Suematsu M, Zweifach BW, Schmid-Schönbein GW: Xanthine oxidase activity associated with arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4754-9.
19. Zalba G, Beaumont FJ, San José G, Fortuno A, Fortuno MA, Díez J: Is the balance between nitric oxide and superoxide altered in spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2-5.
20. Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid JL, Dominicak AF, Hamilton CA: Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension* 1999; 33: 1353-8.
21. Bouloumié A, Bauersachs J, Linz W, Schölkens BA, Wiemer G, Fleming I, Busse R: Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production. *Hypertension* 1997; 30: 934-41.
22. Ma XL, Gao F, Nelson AH, López BL, Christopher TA, Yue TL, Barone FC: Oxidative inactivation of nitric oxide and endothelial dysfunction in stroke-prone spontaneous hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 879-85.
23. Welch WJ, Tojo A, Wilcox CS: Roles of NO and oxygen radicals in tubuloglomerular feedback in SHR. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F769-76.
24. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF: Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation *in vivo*. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
25. Calver A, Collier J, Vallance P: Forearm blood flow responses to a nitric oxide synthase inhibitor in patients with treated essential hypertension. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1720-5.
26. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N: Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 837-42.
27. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Böger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Froelich JC: Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-8.
28. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA: Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274-9.
30. Woolf N: Pathology of atherosclerosis. *Br Med Bull* 1990; 46: 960-85.
31. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK: Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 3-24.
32. Minor RL Jr, Myers PR, Guerra R Jr, Bates JN, Harrison DG: Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109-16.
33. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H: Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemia patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-50.
34. Girerd XJ, Hirsch AT, Cooke JP, Dzau VJ, Creager MA: L-arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1990; 67: 1301-8.
35. Böger RH, Bode-Böger SM: The clinical pharmacology of L-Arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 79-99.
36. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez R, Hernández G, Díaz C, Lamas S: Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-19.
37. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, Marsden PA: Expression of multiple isoforms

- of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2479-88.
- 38. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092-5.
 - 39. White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D, Bradley WA, Gianturco SH, Gore J, Freeman BA, Tarpey MM: Superoxide and Peroxynitrite in Atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1044-8.
 - 40. Mugge A, Elwell JH, Peterson TE, Hofmeyer TG, Heistad DD, Harrison DG: Chronic treatment with polyethylene-glycolated superoxide dismutase partially restores endothelium-dependent vascular relaxations in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1991; 69: 1293-300.
 - 41. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91: 2546-51.
 - 42. Xia Y, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH, Zweier JL: Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6770-4.
 - 43. Wever RMF, Vandam T, Vanrijn HJM, Degroot F, Rabelink TJ: Tetrahydrobiopterin regulates superoxide and nitric oxide generation by recombinant endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 340-4.
 - 44. Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, Brovkovich V, Fellin R, Malinski T: Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production - key role of L-arginine availability. *Circulation* 2000; 101: 1261-6.
 - 45. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, Erkelens W, Wever R, Koomans H, Luscher, Rabelink T: Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997; 99: 41-6.
 - 46. Beckman JS, Ye YZ, Anderson PG, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM, White CR: Extensive Nitration of Protein Tyrosines in Human Atherosclerosis Detected by Immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994; 375: 81-8.
 - 47. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK: Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8880-5.
 - 48. Dobrucki LW, Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T: Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium. *Med Sci Monit* 2001; 7: 622-7.

Síndrome Metabólico e Hipertensión arterial

C. Graupner, L. Rodríguez Padial y A. García de Castro
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome metabólico (SM) es un complejo desorden metabólico centrado en la resistencia a la insulina, que incluye obesidad, dislipemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial (HTA) y aumento del riesgo de aterosclerosis¹. Su mecanismo fundamental y nexo de unión entre los distintos componentes es la resistencia a la insulina y se asocia a un elevado riesgo cardiovascular².

Puede considerarse al SM «como un elefante» al que hasta hace poco conocíamos solo por sus patas, trompa o cola; entenderlo ahora como un todo (un elefante) permite cambiar nuestro enfoque para ir desde las partes al todo³.

La trascendencia clínica del SM¹ reside en:

- Es uno de los desórdenes más serios y de más rápido crecimiento en el mundo desarrollado en los últimos años.
- El alto grado de asociación de estos factores de riesgo en los individuos con SM hace difícil separar la contribución individual de cada uno de ellos en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.
- Parece contribuir de igual manera que el tabaquismo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz.
- La insulino resistencia del SM es una de las causas subyacentes de la diabetes tipo II.

Los pacientes con el SM tienen un riesgo elevado de padecer enfermedad arterial coronaria, como se ha demostrado recientemente⁴. En este estudio se siguieron 4.209 pacientes sin enfermedad coronaria durante más de 11 años, y se observó que aquellos que tenían SM (8,8 u 14,3%, según se utilizaran las definiciones del ATPIII o de la OMS), tenían mayor mortalidad coronaria (RR 2,6-4,2) y mortalidad total (RR 2,6-1,9) que los que no lo padecían. Se estimó que el SM era responsable del 18% de la varianza en el riesgo cardiovascular. En otro estudio realizado en Finlandia⁵, en el que se siguieron 970 hombres durante 22 años, también se ha observado que la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, con un RR de 1,3 a 2,3, con un peso que disminuye con la edad.

Por todas estas razones el ATP III hace especial énfasis en el SM como un factor de riesgo cardiovascular independiente¹.

Se ha estimado que la prevalencia global del SM en Estados Unidos es del 22%, con un incremento progresivo con la edad, de forma que el 42% de la población mayor de 70 años presenta este síndrome⁶. Probablemente existan importantes diferencias en la prevalencia por razones étnicas o culturales, como indica un estudio en población finlandesa que encuentra una prevalencia que va del 8,8% al 14%, dependiendo de la definición utilizada⁴.

DEFINICIÓN

Reaven denominó Síndrome X a la asociación de HTA, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, y disminución del colesterol HDL y sugirió que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia reactiva serían las bases etiopatogénicas del mismo⁷.

Posteriormente, otros autores añadieron a este síndrome la obesidad troncular, el aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en la vena porta procedentes del rápido metabolismo de los triglicéridos (TG) de la grasa abdominal, el aumento del cortisol y la hiperactividad simpática². Hoy en día se incluyen además la hiperuricemia y las alteraciones del metabolismo de las purinas como parte de este importante complejo metabólico⁸.

De ahí el gran número de denominaciones aplicadas a este trastorno: SM cardiovascular, de Reaven, metabólico angiopático, obesidad e hipertensión, de relación cintura-cadera, familiar dislipémico-hipertensivo, de resistencia a la insulina².

Arnensen propuso el término de *SM cardiovascular* que definió a partir de cinco criterios diagnósticos, de los cuales al menos dos de ellos eran de obligado cumplimiento⁹.

- *Resistencia a la insulina* con hiperinsulinismo y disminución de la tolerancia a la glucosa.
- *Dislipemia*: Hipertrigliceridemia (TG > 150 mg /dl) y disminución de HDL-c (menor de 40 mg/dl en varones y de 50 mg/dl en mujeres).

- *Trombogenicidad*: Actividad aumentada del factor VII de la coagulación y del principal inhibidor del factor activador del plasminógeno (PAI-1).
- *HTA con hiperactividad simpática*: $> 135/85$ mmHg.
- *Obesidad troncular* con aumento de AGL en vena porta: índice de masa corporal > 40 en varones y de 35 en mujeres.

Recientemente, el ATP III ha propuesto una definición basada exclusivamente en datos clínicos¹, que se comenta posteriormente.

ETIOLOGÍA

Las causas del SM son sobrepeso/obesidad, inactividad física y factores genéticos. Está estrechamente relacionado con la resistencia insulínica, en la cual existe un estado de reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina de sus principales células diana; esto disminuye el efecto fisiológico de ésta y da lugar a una peor utilización de la glucosa, que trata de compensarse con un aumento de la síntesis de insulina^{1,2}.

Algunos individuos están genéticamente predispuestos a la insulinoresistencia. En estas personas el exceso de grasa y la inactividad física dan lugar a la insulinoresistencia y al SM¹.

En el SM concurren una alteración del metabolismo de la glucosa y la insulina, sobrepeso, distribución abdominal de la grasa, dislipemia moderada e hipertensión, estando estrechamente asociada al desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular.

FISIOPATOLOGÍA

Resistencia a la insulina e hipertensión arterial

La explicación de cómo se asocian varios de los factores que contribuyen a la definición del SM viene dado por los receptores nucleares activados proliferadores de peroxisoma (PPAR- γ)¹⁰, que modulan la transcripción de los genes de respuesta a la insulina.

La resistencia insulínica es un importante factor para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Es definida como la incapacidad del organismo para conseguir unos niveles normales de glucemia en respuesta a la insulina, que se observa en hígado, grasa, endotelio y células del músculo esquelético, siendo este último el más importante cuantitativamente.

Estudios prospectivos han demostrado que la HTA se desarrolla más frecuentemente en sujetos con hi-

perinsulinemia que en sujetos con niveles normales de insulina. Así, solamente el 10% de los normotensos presentan concentraciones de insulina plasmática superior a 80 mU por mililitro tras una sobrecarga oral de 75 g de glucosa frente al 45% de los pacientes hipertensos⁸.

La relación entre la HTA y la resistencia a la insulina se demuestra por la observación de que el empeoramiento de la resistencia a la insulina debida tanto al aumento de peso como al sedentarismo está asociado con un incremento de la incidencia de HTA. Igualmente, las medidas encaminadas a disminuir la resistencia a la insulina; como la pérdida de peso o el ejercicio disminuyen los niveles de presión arterial. Es más, algunas sustancias que mejoran la resistencia a la insulina como las glitazonas, han demostrado en algunos individuos disminuir las cifras de presión arterial, independientemente de la pérdida de peso o el aumento del ejercicio físico.

En la HTA se ha descrito una marcada disminución en la sensibilidad a la insulina así como un estado de hiperinsulinemia tanto en ayunas como tras la sobrecarga oral de glucosa.

La confirmación de esta resistencia a la insulina en la HTA la aportó Ferrannini² en 1987 al comprobar mediante la técnica de clamp euglucémico que en los hipertensos no tratados, con sobrecarga oral de glucosa normal, disminuía el empleo de la glucosa en relación con los normotensos y era la vía oxidativa prácticamente la única utilizada. Como la producción hepática de glucosa fue igual en ambos grupos y se inhibió de igual forma durante el clamp por la insulina, es fácil deducir que existía una resistencia periférica probablemente en el músculo esquelético. Por lo tanto, la insulinoresistencia de la HTA, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo II y obesos, tiene lugar fundamentalmente en el músculo esquelético y solo afecta a la vía no oxidativa del metabolismo intracelular de la glucosa debido a la disregulación de la glucógeno-sintetasa que depende de la insulina.

Los hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma muestran una concentración de insulina plasmática en ayunas significativamente superior a la de los hipertensos sin hipertrofia⁸.

Mecanismos por los que la Resistencia a la Insulina puede inducir hipertensión arterial

La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia pueden provocar HTA por diferentes vías y entre las más importantes destaca la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio.

Normalmente, la insulina produce vasodilatación, como ha demostrado Anderson y Mark¹¹, si bien la insulina aumenta la actividad simpática noradrenérgica hacia el músculo esquelético, este efecto con frecuencia es superado por la acción vasodilatadora directa de la insulina; sin embargo, tanto los pacientes con HTA, como los individuos mayores sanos presentan un defecto de este efecto vasodilatador de la insulina, y por lo tanto el flujo sanguíneo muscular no aumenta en respuesta a la insulina. Los efectos de la vasodilatación atenuada combinados con los altos niveles de activación nerviosa simpática pueden permitir que la insulina aumente la presión arterial en pacientes obesos o hiperensos.

Otra evidencia de un efecto inductor de HTA de la hiperinsulinemia es el descenso de la presión arterial por el uso de fármacos como las glitazonas, que aumentan la sensibilidad a la insulina y reduce sus niveles¹³.

La resistencia a la acción de la insulina para la captación de glucosa por el músculo esquelético provocaría hiperinsulinismo secundario; dada la falta de resistencia renal y del sistema simpático adrenérgico, la hiperinsulinemia manifestaría su mayor actividad a estos niveles, estableciéndose las bases de la hipótesis insulinica de la HTA. El hiperinsulinismo altera la regulación de la presión arterial mediante varios mecanismos²:

- Mayor reabsorción de Na y H₂O en el túbulo contorneado proximal, que provoca aumento del volumen intravascular.
- Activación del SNS e incremento en los niveles de catecolaminas que produce aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica y, además, del gasto cardíaco. También se incrementa el volumen sanguíneo por la constrictión de las grandes venas y la vasoconstricción de los vasos de resistencia, que a nivel renal provocaría reabsorción tubulorrenal de sodio y liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular (si bien la insulina tiene un efecto vasodilatador directo suele predominar el efecto de las catecolaminas).
- La alteración del normal funcionamiento de las bombas iónicas transmembrana sensibles a la insulina.

Mayor actividad de la bomba sodio-protón que incrementa la salida de hidrogeniones por lo que el pH intracelular aumenta. La acumulación de Na y la alcalosis citoplasmática facilita por un lado la reactividad vascular a la norepinefrina, la angiotensina II y la sobrecarga de sal por otro lado, estimulan la síntesis de proteínas y la proliferación celular, que en el músculo liso arteriolar aumenta las resistencias periféricas.

También se ha comprobado aumento del Na intracelular y por tanto disminución del K, por reducción de la actividad de la bomba Na-K ATPasa dependiente de la acción de la insulina.

Cuando se hace resistente a la insulina la bomba Ca ATPasa, aumenta el calcio citosólico, responsable de la hiperactividad de la musculatura lisa. El aumento de este catión está condicionado por las dificultades de su intercambio derivadas del exceso de Na intracelular.

- El favorecimiento de la vasoconstricción arteriolar. El deterioro de la bomba Na-K ATPasa dependiente mejora con la adición de L-arginina, precursor del óxido nítrico. Este factor relajante derivado del endotelio podría ser el eslabón entre la disfunción de la bomba Na-K y el aumento de las resistencias periféricas, si bien también es posible que la síntesis de prostaciclina vasodilatadora disminuya en relación con las alteraciones del metabolismo glucídico ya que su síntesis se reduce en las venas de los pacientes diabéticos.

El conjunto de estas alteraciones parece favorecer la vasoconstricción por la posible disfunción endotelial. El endotelio puede ser responsable de la elevación tensional en situación de alteración del metabolismo hidrocarbonado.

- La activación de factores de crecimiento insulinodependientes que junto a la propia insulina producen hipertrofia de la pared vascular. La insulina es el más potente estimulador del crecimiento de la musculatura lisa vascular.

Mientras que la insulinemia basal aumenta en los hiperensos esenciales disminuye en los hiperensos secundarios; por lo tanto es el tipo de HTA y no sus características hemodinámicas el que determina la resistencia insulínica.

En las primeras fases de la HTA es frecuente el aumento del gasto cardíaco debido a un incremento de la frecuencia cardíaca. Se ha comprobado que inicialmente las resistencias periféricas son normales o incluso disminuyen, los niveles de catecolaminas circulantes se elevan y el patrón hemodinámico es similar al de un individuo sano al que se perfunda adrenalina. El progreso de la enfermedad hipertensiva hace que aumente las resistencias periféricas, el gasto cardíaco se normaliza y en la mayoría de los casos también las catecolaminas.

El incremento de las resistencias periféricas se atribuye a cambios estructurales en los vasos de resistencia con estrechamiento de la luz, pero también se ha descrito la rarefacción de los vasos, funda-

mentalmente capilares y vasos de resistencia del músculo esquelético.

El principal determinante de la resistencia insulínica es el músculo esquelético, la sensibilidad a la insulina se relaciona directamente con la proporción de fibras de contracción lenta del músculo esquelético. Esta sensibilidad se relaciona con la densidad capilar como medida indirecta del flujo sanguíneo y también la hiperinsulinemia se relaciona con el grado de capilarización del músculo esquelético.

En los pacientes hipertensos se ha demostrado que disminuye la proporción de fibras de contracción lenta asociándose por lo tanto al aumento de las resistencias periféricas. Según el esquema de Lind y Lithell¹², los hipertensos probablemente presenten una composición de músculo esquelético que predispone a la hipoperfusión por existir menor proporción de fibras de contracción lenta que son las más vascularizadas. La escasa reserva de perfusión del músculo, junto con el aumento de la actividad simpática con ulterior alteración de la estructura de la pared vascular, provocaría una sensible disminución de la perfusión muscular. En consecuencia se reduce la sensibilidad periférica a la insulina ya que depende directamente de la perfusión muscular y se inicia toda la cascada encadenada al hiperinsulinismo secundario, incluido el aumento de las resistencias periféricas características de la hipertensión sostenida. Igualmente, la hipoperfusión muscular disminuiría la actividad de la LPL extrahepática y con ello se condicionaría el perfil lipídico².

Resistencia a la insulina y metabolismo lipídico

La estrecha relación entre HTA y dislipemia es un hecho ampliamente constatado^{1,2}.

La reducción de los receptores de insulina provoca una mayor sensibilidad de los adipocitos a las hormonas lipolíticas, lo que da lugar a un aumento de la liberación de AGL. El mayor aporte de AGL al hígado, así como de glucosa, da lugar a una mayor síntesis hepática de VLDL y de TG.

Por otra parte, la resistencia a la insulina disminuye la actividad de la LPL extrahepática, siendo ésta una enzima insulinodependiente, por lo que en situación de resistencia insulínica, disminuye su actividad y, como consecuencia, el catabolismo de las VLDL y los quilomicrones.

Así, en situaciones de resistencia insulínica aumentan los niveles plasmáticos de AGL, TG (por aumento de la síntesis hepática de TG ligados a VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) al tiempo que disminuyen los HDL.

Obesidad e Hipertensión

Los mecanismos por los que la obesidad y la distribución de la grasa corporal conllevan un aumento del riesgo de HTA no son bien conocidos. La distribución de la grasa corporal está asociada con la resistencia insulínica que, como sabemos, puede ser una importante causa de HTA. Muchos estudios han demostrado que sujetos delgados, normoglucémicos e hipertensos sin tratamiento presentan más insulinorresistencia que los sujetos normotensos. Igualmente los pacientes que desarrollan HTA precoz tienen con más frecuencia alteraciones lipídicas, pudiendo ser la resistencia insulínica la que subyace en el conjunto de alteraciones aterogénicas.

Es conocido que un incremento en la relación cintura-cadera, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA.

Se han invocado diversos mecanismos para explicar la asociación de HTA y obesidad. Entre ellos se encuentran factores hemodinámicos y hormonales. En individuos obesos el gasto cardíaco, el volumen de eyeción y el volumen intravascular son más altos, con una correlación aún mayor con los AGL que con masa adiposa. Se observa aumento de la actividad del SNS que refleja un fallo en la inhibición de la descarga simpática cardíaca. Además, en los individuos obesos existe un aumento del número de adipocitos que secretan distintas sustancias capaces de producir insulinorresistencia, incluidos AGL y múltiples polipéptidos, entre los que se encuentra la resistina. La mayoría de los pacientes obesos presentan resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia resultante es incapaz de mantener la normoglucemia y puede llegar a desarrollar diabetes tipo 2. El aumento de los AGL produce diversos efectos perjudiciales tales como disminución de la sensibilidad a la insulina con inhibición del transporte de glucosa en los músculos y alteración de la vasodilatación y producción de ON mediados por la insulina. La hipertensión se puede llegar a producir a partir de los efectos de la hiperinsulinemia o a través de la resistencia a la insulina.

En resumen, puede decirse que la hipertensión inducida por obesidad surge de la interacción de al menos cuatro mecanismos¹³:

- *Activación simpática:* El aumento de la actividad simpática puede ser secundario a la hiperinsulinemia inducida por la obesidad, pero también por un efecto directo del aumento de ingesta calórica. Se observa niveles elevados de actividad simpática en individuos obesos sean o no hipertensos. La insulina normalmente produce vasodilatación en el músculo esquelético, pero en

pacientes obesos se observa poco o ningún aumento del flujo sanguíneo en respuesta a la insulina, quizás debido a la sensibilidad presora a la noradrenalina.

- *Efectos renales:* La insulina aumenta la reabsorción renal de sodio. Los individuos obesos tienden a presentar tasas de filtrado glomerular y flujo plasmático renal mayores, que se correlacionan con los niveles de insulina en ayunas.
- *Alteraciones en la vasodilatación:* En la HTA asociada a la obesidad también interviene la alteración en la capacidad de la insulina para dilatar la vasculatura periférica. En la HTA la reducción de la vasodilatación mediada por insulina está asociada a una disminución en la producción de ON endotelial.
- *Leptina:* Se ha postulado la participación de la leptina (hormona producida en los adipocitos) que se encuentra elevada en hipertensos, particularmente en los que presentan resistencia a la insulina. Con el aumento de peso se observó tanto hiperinsulinemia como hiperleptinemia y se pensó que ambas eran secundarias a la activación del SNS (sistema nervioso simpático). Recientemente existe una teoría que sostiene que un aumento primario del SNS sería responsable tanto de la HTA como del aumento de peso, este último por una regulación negativa de los receptores B-adrenérgicos, que normalmente aumentan el gasto energético¹⁴.

Resistencia a la Insulina sin obesidad

En pacientes hipertensos no obesos también se ha observado la asociación entre resistencia a la insulina y HTA, denominándose «personas metabólicamente obesas, con peso corporal normal».

Si bien se ha visto que la hiperinsulinemia precede a la HTA en individuos no obesos, la mayoría de las veces esta asociación se encuentra en aquellos pacientes que padecen otras manifestaciones del SM, particularmente la dislipemia.

Si se asume que la resistencia insulínica pronostica y acompaña a la hipertensión en algunos individuos no obesos, la mayoría de las asociaciones positivas se han hallado en individuos de raza blanca, no encontrándose dicha asociación en otros grupos étnicos. Esto significa muy probablemente que participan mecanismos genéticos y quizás factores ambientales que contrarrestan la influencia de la insulina. En conjunto, los datos avalan un papel de la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica, pero es una participación fuertemente influenciada por factores ambientales.

Parece sencillo explicar por qué la obesidad tipo androide provoca hiperinsulinemia pero no resulta tan obvia para explicar la insulinorresistencia de algunos hipertensos no obesos pudiendo involucrar uno a más de los siguientes aspectos de acción de la insulina¹³: 1) el aporte de insulina puede estar disminuido por reducción del flujo sanguíneo; además la acción vasodilatadora de la insulina que normalmente aumenta el flujo sanguíneo a nivel muscular está disminuida en pacientes hipertensos; 2) el transporte de insulina puede estar disminuido por alteraciones en las membranas celulares, y 3) la acción de la insulina puede estar alterada en el músculo esquelético por varias razones, entre ellas por el predominio de fibras musculares blancas sobre las rojas (más resistentes a los efectos de la insulina).

REPERCUSIÓN CARDÍACA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Es suficientemente conocido que la HTA se asocia a una mayor incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arritmias. Este trastorno predispone a todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria, aumenta su severidad y ensombrece el pronóstico.

La repercusión cardíaca del SM se deduce de la suma de cada uno de sus componentes².

- El riesgo relativo de cardiopatía isquémica se relaciona directamente con los valores de presión arterial.
- La mayor incidencia de muerte coronaria o episodios isquémicos en diabéticos tipo 2 se relaciona con el aumento de los TG y de las VLDL, pero sobre todo con menores niveles de HDL
- La intolerancia a la glucosa y la diabetes se relacionan directamente con mayor incidencia de muerte súbita.

De todo ello se deduce que es necesario conseguir una protección cardiovascular global, mediante el control de todos los factores de riesgo para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

No existen criterios bien definidos para el diagnóstico del SM. No obstante, en la práctica clínica muchos pacientes son fácilmente reconocidos por sus múltiples factores de riesgo¹⁵ (tabla I). La mayoría de los pacientes con SM tienen obesidad o sobrepeso. Los ensayos clínicos han demostrado una

Tabla I Criterios diagnósticos del síndrome metabólico/ de resistencia a la insulina³⁴

Integrantes	OMS ^a	NECP ^b	EGIR ^c
Resistencia insulínica	✓		✓
Hiperinsulinemia basal			> 75 percentil
Obesidad (IMC)			≥ 30
Obesidad androide (C. Cintura)			
Varones	≥ 102	≥ 102	≥ 94
Mujeres	≥ 88	≥ 88	≥ 80
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 180
HDL-C (mg/dl)			< 40
Varones	≤ 35	< 40	
Mujeres	≤ 39	< 50	
Glucemia basal	✓	✓	✓
Intolerancia a la Glucosa (ITG)	✓	✓	✓
DM tipo II	✓	✓	
PA s (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 140/90

Criterios diagnósticos: a) ITG o DM tipo 2 o RI, uno o más, y 2 o más de los otros integrantes; b) 3 o más de los integrantes, y c) RI o hiperinsulinemia en ayunas y 2 o más de los otros integrantes.

elevada correlación entre la obesidad troncular y los factores de riesgo característicos del SM. Por ejemplo existe una elevada asociación con la elevación sérica de TG, que puede ser tanto límite (150-199) como importante (> 200). Estos niveles elevados de TG suelen estar asociados con concentraciones bajas de HDL.

Algunos componentes del SM (resistencia insulínica, estado proinflamatorio o protrombótico) no pueden identificarse rutinariamente.

De acuerdo con las recomendaciones de la ATP III (Adult Treatment Panel) se establece el diagnóstico cuando existen tres o más de los siguientes hallazgos¹:

- *Obesidad abdominal*: circunferencia de cadera > 102 cm o índice 40 en varones y > 88 cm o IMC de 35 en mujeres.
- *Hipertrigliceridemia*: mayor o igual a 150 mg/dl.
- *HDL-c bajo*: menor 40 mg/dl en varones y de 50 mg/dl en mujeres.
- *Hipertensión arterial*: mayor o igual a 130/85 mmHg.
- *Glucemia basal*: igual o mayor de 110 mg/dl y menor de 126 mg/dl en ausencia de diabetes.

La OMS ha establecido unos criterios algo distintos¹⁶. El SM es definido por la presencia de hi-

perinsulinemia (cuartil superior de la población no diabética) o una glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL (6,1 mmol/L) más, al menos dos de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal, definida como una relación cintura-cadera > 0,90, un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², o una cintura pélvica ≥ 94 cm.
- Dislipidemia, definida como triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o HDL colesterol < 35 mg/dL (0,9 mmol/L).
- Presión arterial ≥ 140/90 mmHg o la administración de fármacos antihipertensivos.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Existen dos estrategias de tratamiento del SM¹. La primera consiste en modificar las causas: obesidad, sobrepeso, inactividad física y su estrecha asociación con la resistencia insulínica. La segunda sería el tratamiento de cada uno de los factores de riesgo.

La medida más eficaz para reducir la resistencia insulínica es la reducción de peso y aumento de la actividad física.

De acuerdo con las recomendaciones de la ATP III, ha de existir una aproximación multifactorial encaminada a conseguir cambios en estilo de vida, entre las que se incluyen:

- Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol (tabla II). Parece existir una relación inversa entre el consumo de productos lácteos y la

Tabla II Componentes esenciales del cambio terapéutico del estilo de vida según la ATP III

Componentes	Recomendación
Grasas saturadas	Menos del 75 del total de las calorías.
Colesterol de la dieta	Menos de 200 mg/día
Opciones terapéuticas para disminuir LDL: aumento de la ingesta de fibra	10-15 g/día
Ingesta calórica	Ajustar la ingesta para conseguir un peso ideal y prevenir el aumento de peso
Actividad física	Realizar ejercicio físico moderado suficiente como para consumir al menos 200 kcal./día

Tabla III Recomendaciones de macro nutrientes para el cambio terapéutico del estilo de vida

Componente	Recomendación
Grasas polinsaturadas	Hasta 10% del total de calorías
Grasas monoinsaturadas	Hasta 20% del total de calorías
Grasas totales	25-35% de las calorías totales
Carbohidratos	50-60% del total.
Fibra	20-30 g/día
Proteínas	Aproximadamente el 15% del total de calorías

prevalencia del SM en la población de pacientes obesos¹⁷. En el estudio CARDIA, los individuos con sobrepeso que tenían el consumo más elevado de productos lácteos (35 por semana) tenían un riesgo de padecer SM significativamente menor que aquellos que tenían el menor consumo de dichos productos (<10 por semana) (OR ajustada 0,28; 95% IC 0,14-0,58). Estos datos son concordantes con los observados en el estudio DASH¹⁸, en el que se observó un beneficio sobre la presión arterial al añadir productos lácteos a una dieta rica en fibra y vegetales, probablemente por mejora de la resistencia a la insulina. Se ha comprobado que la ingesta ligera de alcohol reduce también la resistencia a la insulina¹⁹.

- Iniciar dieta encaminada a disminuir los niveles de LDL (tabla III).
- Pérdida de peso. Ha de ser uno de los objetivos del tratamiento del síndrome plurimetabólico. De acuerdo con las recomendaciones sobre identificación, evaluación y tratamiento del sobre peso y obesidad en adultos²⁰:
- La pérdida de peso es recomendable para control de la HTA y para conseguir disminuir cifras de colesterol total, así como LDL y TG y aumentar los niveles de HDL en pacientes con sobre peso y obesos. Nivel de Evidencia A.
- Necesario para control de hiperglucemia en paciente con sobre peso, obesos y diabetes tipo 2. Nivel de Evidencia A. El objetivo ha de ser conseguir disminuir el peso aproximadamente un 10% del basal. Para conseguirlo se ha de recomendar dieta hipocalórica, baja en grasas, reduciendo los carbohidratos de la dieta, el consumo de alcohol y la ingesta de sodio. La dieta ha de ser individualizada para cada paciente y dirigida a crear un déficit calórico de 500-1.000 cal/día.

- La pérdida de peso disminuye la presión arterial a través de múltiples efectos¹³: mejora la sensibilidad a la insulina, que a su vez provoca una disminución de la grasa visceral, disminución de la actividad del SNS; descenso de los niveles plasmáticos de leptina; inversión de la disfunción endotelial revelada por aumento de la vasodilatación inducida por ON.

- Aumento de la actividad física.

Contribuye a la pérdida de peso, a disminuir la grasa abdominal y a mantener la pérdida de peso conseguida. La actividad aeróbica regular se acompaña de un descenso de la PA a través de varios mecanismos¹³: menor actividad nerviosa simpática, acompañada de potenciación del reflejo barorreceptor; menor rigidez arterial y aumento global de la distensibilidad arterial sistémica; aumento de liberación de ON endotelial, que puede estar relacionado con niveles plasmáticos más bajos de colesterol; y aumento de la sensibilidad a la insulina.

Se ha de recomendar la realización de actividad física moderada durante 30-45 min al menos 5 días a la semana¹.

A pesar de los beneficios aportados por los cambios en el estilo de vida, puede decirse que las mismas tienen la reputación de la cola del elefante, es decir, una actividad continua y persistente que, de momento, solo puede mantener las moscas fuera de su radio de alcance³. Probablemente, el futuro esté en algunas medidas farmacológicas que contribuyan a evitar todos las consecuencias nocivas del SM.

Tratamiento farmacológico¹

La segunda estrategia directamente trata los factores de riesgo metabólicos: aterogenicidad, dislipemia, hipertensión, estado pretrombótico e insulino-resistencia. En el momento actual los mayores éxitos en la práctica clínica se obtienen de la modificación farmacológica de los factores de riesgo; aún así el mayor potencial de manejo del SM deriva de revertir sus causas.

Tratamiento de la obesidad

Aunque la dieta hipocalórica y el ejercicio físico son los pilares fundamentales del tratamiento de la obesidad, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, como los del SM, está indicado, de ser necesario utilizar fármacos que ayuden en el control del peso. En este sentido, el orlistat ha demostrado dis-

minuir el riesgo cardiovascular de estos pacientes²¹.

Fármacos antihipertensivos

Cuando la modificación del estilo de vida no consigue un adecuado control de la presión arterial, es necesario iniciar tratamiento farmacológico. En las recomendaciones más recientes, el tratamiento de primera elección para la HTA no complicada incluye un diurético²². Extrapolando datos desde la diabetes mellitus tipo 2, podría decirse que cualquiera de los fármacos antihipertensivos que sean efectivos y bien tolerados, generalmente en asociación, pueden ser eficaces²³. La protección puede ser mayor con la inclusión de un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La aspirina a bajas dosis debería asociarse a los pacientes con el mayor riesgo cardiovascular o con patología cardiovascular asociada.

Tratamiento antihipertensivo en paciente con diabetes tipo 2

Dado que la hipertensión es un factor determinante de los eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2, se debe intentar un control estrecho de la presión arterial. De hecho de acuerdo con UKPDS los beneficios de un control estricto de la presión arterial pueden ser mayores que el control intensivo de las cifras de glucemia^{24,25}. La elección del tratamiento en estos pacientes con obesidad, hipertensión y diabetes ha de tener en cuenta los efectos sobre el peso, las alteraciones metabólicas y las complicaciones de la diabetes y la hipertensión.

En general se consideran de primera elección los IECAS y ARA II, en particular si existe microalbuminuria. Sin embargo pueden provocar tres problemas, con mayor frecuencia en diabéticos hipertensos que entre no diabéticos:

- Hipoglucemia.
- Hipercaliemia, si existe hipoaldosteronismo hiporeninémico.
- Insuficiencia renal en caso de no reconocerse una estenosis bilateral de la arteria renal.

Actualmente con la presentación de los datos de tres estudios con los ARA II irbesartán y losartán, para diabéticos tipo 2 con nefropatía, se puede administrar un ARA II en lugar del IECA que por otra parte han demostrado disminuir la macroalbuminuria.

De segunda elección se consideran los diuréticos. En el estudio UKPDS se demostró que un betabloqueante como el atenolol era tan eficaz como el captopril por lo que debería administrarse de primera elección en caso de enfermedad coronaria, a pesar de su ligera tendencia a alterar la glucemia y a provocar aumento de peso¹³. También se pueden administrar calcioantagonistas con seguridad.

El objetivo terapéutico en los pacientes hipertensos con SM no está claramente definido, aunque puede asumirse el mismo que para los pacientes con diabetes mellitus (< 130/80 mmHg). En general, son necesarios tres o cuatro antihipertensivos para lograr el control adecuado de la presión arterial (< 130/80) en casi todos los pacientes diabéticos hipertensos²²⁻²⁶.

Sensibilidad a la insulina

En el momento actual, no está claramente establecido que la disminución de la resistencia a la insulina reporte beneficios adicionales a la reducción de las cifras de presión arterial en el paciente hipertenso. No obstante, se consiguen mejoras considerables en la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa cuando se administran IECAS y ARA II. El estudio HOPE²⁷ realizado con ramipril se observó una disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, e igualmente se ha observado en el estudio LIFE²⁸ que compara losartán con betabloqueantes.

Un importante número de estudios han sugerido que determinados agentes antihipertensivos como las tiazidas y los betabloqueantes pueden empeorar la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Por otra parte los calcioantagonistas no parecen afectar a la sensibilidad a la insulina²⁹.

Hipertensión y obesidad

Los hipertensos obesos muestran menor respuesta a los antihipertensivos.

Por otra parte la pérdida de peso consigue disminuir la cantidad de medicación necesaria para controlar la presión arterial. Si existe enfermedad coronaria está claramente indicada la administración de betabloqueantes o calcioantagonistas, según la situación clínica.

Hipertensión y dislipemia

Algunos fármacos indicados en el tratamiento de la HTA pueden tener efectos deletéreos sobre los lípidos, si bien suelen ser mínimos y transitorios y no

interfieren en los beneficios globales en términos de morbi-mortalidad cardiovascular, como ocurre con los tratamientos con betabloqueantes o diuréticos, por ejemplo. Además el tratamiento de la dislipemia con estatinas puede tener un efecto antihipertensivo independiente³⁰. Los calcioantagonistas, IECA y ARA II no afectan al perfil lipídico, mientras que los alfabloqueantes tienden a mejorarlo.

Tratamiento antidiabético

La metformina y la acarbosa han demostrado mejorar la tolerancia a la glucosa gracias al aumento de la sensibilidad a la insulina, y han demostrado reducir la presión arterial^{31,32}. Las glitazonas, actúan sobre el núcleo del problema de la resistencia a la insulina, al aumentar la utilización de la glucosa actuando sobre el músculo y el hígado, donde incrementan la utilización y disminuyen la producción de glucosa³³. Estudios en marcha nos indicarán el papel que estos fármacos pueden jugar en el control del SM y en la reducción del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- National Heart Lung and Blood Institute. Third report of the Expert panel on detection; evaluation and treatment of high Blood cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III). Bethesda Md: National Cholesterol Education Program (NCEP), National Institutes of Health; 2001.
- González Maqueda I, Martín Jadraque L: Repercusión cardíaca del Síndrome Metabólico. Actualización y recomendaciones del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial. SEC. Mosby-Doyma Libros S.A.
- Denke MA: Metabolic Syndrome. Current Atherosclerosis Report 2002; 4: 444-7.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709-16.
- Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K: Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Polycenem Study. *Circulation* 1998; 98(5): 398-404.
- Ford ES, Giles WH, Dietz W: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
- Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- González Maqueda I, De Lombera Romero F, Sánchez Recalde A y cols.: Diabetes Mellitus e Hipertensión para Cardiólogos, Monografías de la Sección de Hipertensión de la Sociedad Española de Cardiología. 2: 37-75.
- Arnesen H: The metabolic Cardiovascular Syndrome. *J Cardiovas Pharmacol* 1992; 20(Supl.): S1-4.
- Hsueh WA, Law RE: PPARgamma and atherosclerosis: effects on cell growth and movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1891-5.
- Anderson EA, Mark AL: Cardiovascular and sympathetic actions of insulin. *Cardiovascular Risck factors* 1993; 3: 159-63.
- Lind L, Lithell H: Decreased peripheral blood flow in the patogénesis of the metabolic síndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hiperinsulinemia. *Am Heart J* 1993; 125: 1494-7.
- Norman M, Kaplan: Kaplan's Clinical hypertension, Eighth Edition 2002. Lippincott Williams and Wilkins. Edición Español: Waverly Hispánica S.A/S.L.
- Julius S, Krause L, Schorkn y cols.: Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertension* 1991; 9: 77-8.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The Metabolic Síndrome and Total and cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 4.
- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
- Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS: Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002; 287(16): 2081-9.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E y cols.: A clinical trial of the effects of dietary patterns in blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
- L Facchini F, Chen YD, Reaven GM: ight-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994; 17(2): 115-9.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. NIH publication, No. 98-4083 September 1998 National Institutes of Health: National Heart, Lung; and Blood institute in co-operation with The National Institute of diabetes and digestive and Kidney diseases.
- Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C: Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; 87(7): 827-31.
- The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- European Society of Hypertension y European Society of Cardiology. Directrices para el tratamiento de la hipertensión. Ediciones MT; Madrid, 2003.
- Mongensen CE: Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy: british trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction *BMJ* 1998; 317: 693-4.
- Maria Teresa Zanella, Osvaldo Colman, Jr Artur Beltrame Ribeiro. Treatment Of Obesity Hipertensión and Diabetes Síndrome. *Hypertension* 2001; 38: 705.
- Bakris GL, Williams M, Dworokin L y cols.: Preservin renal function inaduls with hipertensión and diabetes. *Am J kidney Dis* 2000; 36: 685-693.
- Herat Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE). *Can J Cardiol* 1996; 12: 127-37. *N Engl J Med* 342: 145-60.
- Losartan Intervention For Endpoint reduction in hipertensión. *Am J Hipertensión* 1997; 10: 705-13. *Hipertensión* 1998; 32: 989-97.
- Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell H: Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994; 128(6 Pt 1): 1177-83.
- Borghi C, Gaddi A, Ambrosioni E y cols.: Improved blood pressure in hypertensive patients treated with statins (resumen). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 233.

31. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoninconti R, D'Onofrio F: Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993;16(10): 1387-90.
32. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdse P, Joyce M, Olefsky J: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1188-93.
33. Cabezas-Cerrato J: Síndrome metabólico e hipertensión arterial: una relación difícil. *Cardiovascular Risk Factors* 2003; 2: 96-103.

Diagnóstico de la HTA. Criterios de sospecha y diagnóstico de la HTA secundaria

V. Bertomeu Martínez y P. Morillas Blasco

Servicio de Cardiología. Hospital de San Juan. Alicante.

INTRODUCCIÓN

La HTA es una enfermedad crónica de etiología multifactorial y que se caracteriza por el aumento sostenido de las cifras de presión arterial (PA), ya sea sistólica (PAS), diastólica (PAD) o de ambas, por encima de los valores considerados normales. En los últimos años hemos sido testigos de una disminución progresiva de estas cifras tensionales y, actualmente, se sitúan los límites inferiores de HTA en 140 mmHg para la PAS y 90 mmHg para la PAD para una edad mayor o igual a 18 años^{1,2}. Aunque esta definición es arbitraria, es útil para los médicos que debemos tomar decisiones terapéuticas al permitirnos identificar a un subgrupo de pacientes expuestos a un riesgo evidente de morbi-mortalidad cardiovascular y en el que los beneficios de la intervención terapéutica superan los riesgos y costes de una actitud expectante.

Representa un problema de salud de primera magnitud por su gran prevalencia en la población general (30-45% en personas de 35 a 64 años)³ y por su importancia como factor de riesgo cardiovascular. Estos datos obligan a que todo médico, independientemente de su especialización o grado académico, deba tener un conocimiento claro y profundo de dicha entidad. La evaluación basal de un paciente al que se le detecta por primera vez cifras elevadas de PA comprende 4 objetivos esenciales: 1) Confirmación de la HTA; 2) Evaluación clínica sistémica para descartar causas secundarias de HTA; 3) Valoración de la afectación de órganos-diana (corazón, cerebro, riñón y vasos retinianos y periféricos), y 4) Estimación del perfil de riesgo cardiovascular global del paciente^{2,4}.

DIAGNÓSTICO DE HTA

El diagnóstico de HTA no debe de establecerse a la ligera, ya que ello lleva consigo repercusiones psicológicas, socioeconómicas y, en muchos casos, la necesidad de tratamiento farmacológico de por vida. Es frecuente en la clínica encontrar pacientes que muestran una elevación transitoria de la PA conoci-

da como reacción de alerta o «fenómeno de bata blanca» y que puede afectar a un 20-25% de los sujetos⁵. Para minimizar este hecho es fundamental respetar las recomendaciones de recogida de la PA aportadas por las distintas sociedades científicas y evitar el sobrediagnóstico. Así, el diagnóstico de HTA debe basarse en *múltiples* medidas, realizadas en *diferentes ocasiones*, separadas en el tiempo y ajustándose a una metodología adecuada^{1,2,6} (que se detalla más adelante), salvo que el paciente presente cifras tensionales iguales o superiores a 180/110 mmHg, en cuyo caso puede establecerse ya el diagnóstico de HTA.

Instrumentos utilizados

La PA debe determinarse de forma estandarizada utilizando equipos que cumplan los criterios de certificación adecuados. En la actualidad existen 3 métodos para determinar la PA:

- Determinación en consultorio médico mediante esfingomanómetro.* Representa el procedimiento clásico y más utilizado en la práctica clínica diaria. Existen 3 tipos diferentes de esfingomanómetros empleados habitualmente: *de mercurio*, considerado patrón de referencia⁷, los *aneroídes*, que son más inexactos y necesitan ser calibrados periódicamente, y los *electrónicos*, razonablemente exactos siempre y cuando hayan sido validados por organismos de solvencia⁸.
- Automedición domiciliaria de la PA (AMPA).* Es la toma de la PA por parte del paciente en su propio domicilio. Presenta la ventaja principal de que evita la influencia emocional que puede elevar falsamente la PA (HTA «*de bata blanca*»), además de que implica activamente al paciente en el tratamiento de su patología, lo que mejora el cumplimiento terapéutico⁹. Recientemente se ha propuesto una PA domiciliaria de 125/80 mmHg, correspondiente a una PA en la consulta de 130/85 mmHg, como límite superior de la normalidad, y de 115/75 mmHg, correspon-

diente a 120/80 mmHg en la consulta, como valores de PA óptima¹⁰. Los medidores de presión digitales no se recomiendan por ser muy inexactos.

- c) *Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).* Consiste en la grabación de los valores de PA, tanto sistólica como diastólica, a lo largo de 24 horas, con lecturas cada 15 ó 30 minutos, mientras el paciente realiza sus actividades habituales normales¹¹. Este método permite conocer el comportamiento circadiano de la PA. Así los valores normales de la PA registrados mediante este procedimiento durante el día son inferiores a los obtenidos en el hospital, considerando como valores normales <135-85 mmHg, y descienden entre un 10% y un 20% en la mayoría de los individuos durante el período de descanso y el sueño¹².

Tanto el AMPA como el MAPA constituyen métodos complementarios a la medición tradicional y no se debe de plantear su utilización como un método diagnóstico generalizado. Sus indicaciones serán comentadas en otro capítulo.

Técnica de Medición

Para que las medidas sean fiables y reproducibles, es esencial seguir de manera escrupulosa la metodica normalizada que han difundido las principales sociedades científicas^{2,4,13,14}. A continuación se recogen, de manera simplificada, las principales recomendaciones metodológicas prácticas:

- El paciente debe de estar sentado en una silla cómoda, con los brazos apoyados a la altura del corazón. El ambiente será tranquilo y sosegado, con una temperatura agradable. La determinación de la PA se realizará tras 5 minutos de reposo.
- Debe evitar fumar o tomar cafeína durante los 30 minutos previos a la determinación de la PA, así como la utilización previa de vasoconstrictores nasales.
- Debe utilizarse el manguito de tamaño adecuado para asegurar una lectura exacta. Para ello la cámara del manguito debe rodear como mínimo el 80% del brazo y cubrir 2/3 de la longitud del brazo. Este punto es especialmente importante en personas muy obesas en los que un manguito excesivamente estrecho sobrevalora las cifras de PA.
- Las determinaciones de la PA deben tomarse preferiblemente con un esfingomanómetro de mercurio; si no es así, puede utilizarse un manómetro aneroide con calibración reciente o un dispositivo validado electrónicamente.

- El inflado se hará rápido hasta que desaparezca el pulso. Posteriormente se procederá al desinflado a un ritmo aproximado de 3 mmHg/s.
- La PAS corresponde a la aparición del primer sonido auscultado sobre la arteria humeral (fase I de Korotkoff). La PAD corresponde a la desaparición del sonido (fase V de Korotkoff).
- Deben promediarse dos o más lecturas separadas por 2 minutos. Si las dos primeras lecturas difieren más de 5 mmHg, deben obtenerse y promediarse lecturas adicionales.
- En la 1^a visita, se realizará la medición en ambos brazos. Los controles se realizarán en el brazo de mayor nivel.
- El diagnóstico de HTA se basará en el promedio de dos o más lecturas realizadas en dos o más visitas¹⁴.

En el caso de la AMPA y del MAPA, también se recogen diversas normas metodológicas¹⁵ cuyo comentario excede los objetivos del presente capítulo.

Clasificación de la HTA

Las 2 clasificaciones en vigor actualmente corresponden a las directrices del VII Informe del Comité Conjunto Norteamericano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC-VII¹⁴) y la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de HTA (WHO-IS²), que se recogen en la tabla I. Ambas presentan matrices claramente diferenciales. El JNC-VII establece en su último informe unos significativos cambios respecto al anterior JNC-VI¹, de tal manera que añade una nueva categoría definida como *prehipertensión* en la que los individuos tienen un riesgo aumentado de volverse hipertensos con el paso del tiempo como se demuestra en el estudio Framingham¹⁶, al mismo tiempo que unifica en un mismo estadio las categorías 2 y 3 anteriores. Por su parte, el WHO-IS mantiene las categorías de HTA límitrofe y HTA sistólica aislada. Las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología asumen la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, si bien eliminan el subgrupo *hipertensión «límite»*¹⁷.

Estas clasificaciones no recogen las cifras obtenidas con la AMPA ni con la MAPA, dado que la información que se dispone sobre el valor pronóstico de ambas técnicas es limitado^{18,19}.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Todo paciente diagnosticado de HTA debe ser sometido a un estudio sistemático, sencillo y bien estandarizado, con el objetivo de descubrir posibles

Tabla I Clasificación de la HTA en adultos

PAS (mmHg)	Cifras Tensionales	PAD (mmHg)	Categoría ¹ WHO (1999)	Categoría ¹ JNC-VII
< 120		< 80	Óptima ²	Normal
120-129		80-84	Normal	Prehipertensión
130-139		85-89	Normal-alta	Prehipertensión
			Hipertensión ³	Hipertensión ³
140-159		90-99	– Grado 1	– Grado 1
140-149		90-94	(subgrupo «límite»)	
160-179		100-109	– Grado 2	– Grado 2
> ó = 180		> ó = 110	– Grado 3	– Grado 2
> ó = 140		< 90	HTA sistólica aislada	
140-149		< 90	(subgrupo «límite»)	

1 Siempre que no estén tomando fármacos antihipertensivos ni presenten una enfermedad aguda. En los casos en que la PAS y PAD caigan en categorías distintas, se le clasificará en el grado más alto.

2 El valor óptimo de la PA en relación con el riesgo cardiovascular es de menos de 120-80 mmHg. No obstante, la existencia de cifras marcadamente bajas de la PA hace pertinente una valoración de su significado clínico.

3 Tomando como base el promedio de dos o más lecturas realizadas en dos o más visitas después de la valoración inicial.

causas secundarias de la hipertensión, valorar el grado de afectación orgánica y determinar la posible existencia de otros factores de riesgo cardiovascular concomitantes a la HTA. En la medida de lo posible debe evitarse el uso de fármacos antihipertensivos en esta primera fase, excepto en casos de HTA grave o patología cardiovascular previa. El estudio sistemático puede ser dividido en 3 apartados: 1) estudio inicial, 2) pruebas opcionales y 3) pruebas especiales^{1,14}.

Estudio inicial. Representa el protocolo básico que debe ser aplicado a todo paciente hipertenso en el momento del diagnóstico. Incluye los siguientes apartados:

- Anamnesis exhaustiva²⁰ donde se recoja la duración conocida y cifras de PA; sintomatología cardiovascular (palpitaciones, dolor precordial, disnea de esfuerzo, claudicación intermitente), neurológica (cefalea, vértigos, ictus) y renal (cólicos, hematuria, infecciones); antecedentes patológicos, haciendo referencia a la presencia de diabetes, dislipemia, hiperuricemia, nefropatía y enfermedades cardiovasculares; historia familiar de HTA, cardiopatía isquémica precoz, diabetes, dislipemia, accidente cerebrovascular o nefropatía; síntomas que sugieran causas secundarias de HTA; hábitos del paciente: dieta

(ingesta de alcohol y grasas, cafeína, consumo de regaliz), tabaquismo, cocaína, y actividad física habitual; historia de la medicación antihipertensiva prescrita previamente con sus resultados y efectos adversos, así como otros tratamientos farmacológicos concomitantes que pueden influir sobre la HTA (AINE, vasoconstrictores nasales, anticonceptivos, etc.). Finalmente es aconsejable recoger factores psicosociales y ambientales que pueden influir sobre el control de la tensión arterial.

- Exploración física completa, que comprenda dos o más determinaciones de la PA separadas aproximadamente 2 minutos, tanto en decúbito supino como sentado y después de permanecer de pie como mínimo durante 2 minutos, datos morfométricos (peso, talla, perímetro de cintura y cálculo del Índice de masa corporal mediante la fórmula de Quetelet [IMC: peso (kg)/talla (m)²]), exploración del cuello (soplos carotídeos, tamaño de la glándula tiroides), auscultación cardiopulmonar, exploración abdominal (soplos, visceromegalias, masas), palpación y auscultación de pulsos periféricos (carótidas, aorta abdominal y extremidades) y exploración neurológica básica. El examen se completará con la realización de una exploración del fondo de ojo en busca de retinopatía hipertensiva (fig. 1). Habitualmente se utiliza la clasificación de

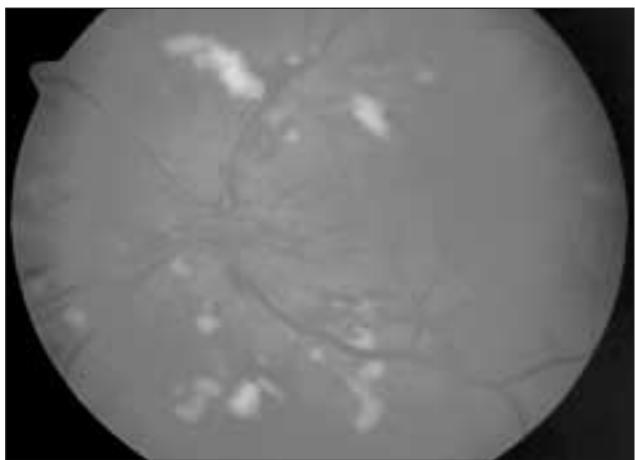


Figura 1.—Retinopatía hipertensiva grado III con zonas de hemorragia en llama y exudados.

Keiht-Wagener-Barker de 1939²¹, si bien mezcla dos alteraciones vasculares distintas, como son la retinopatía hipertensiva (hemorragias, exudados y edema de papila) y la retinopatía arteriosclerótica (estrechamiento arteriolar, cruces arteriovenosos y arterias en hilo de plata). La clasificación de Dodson puede ser una alternativa más simple y práctica al considerar dos niveles: A (no maligna): estrechamiento arteriolar generalizado y constrictión focal, y 2) B (maligna): hemorragias, exudados duros y placas algodonosas, con tumefacción de la papila²².

- Analítica básica que incluya hemograma completo, creatinina, iones en sangre, calcio, glucemia, perfil lipídico y análisis elemental de orina¹⁴. A tenor de los resultados de las últimas investigaciones publicadas y que atribuyen a la microalbuminuria importantes implicaciones pronósticas como factor de riesgo vascular, esta determinación debe de ser considerada dentro de las pruebas rutinarias y, más aún, si el paciente presenta diabetes mellitus²³. Su principal problema estriba en la necesidad de la recogida de la orina durante 24 horas o al menos durante toda la noche. Ello puede subsanarse con el empleo de otras determinaciones, como es el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina fresca²⁴.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones para valoración de criterios de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) –con importantes implicaciones pronósticas–, cardiopatía isquémica, trastornos en el sistema de conducción y/o fibrilación auricular. En la tabla II se recogen los criterios de HVI más empleados en la práctica clínica²⁵.

– Radiografía de tórax. Si bien representa una exploración asequible y rutinaria en muchas patologías, actualmente no se considera un procedimiento imprescindible en la valoración inicial del paciente hipertenso²⁰. En determinadas circunstancias puede ser útil para precisar el tamaño del corazón, las condiciones de la aorta torácica y la presencia o no de congestión pulmonar. También puede ser útil en los casos de HTA secundaria a coartación de aorta por la identificación de muescas costales debidas a la dilatación de las arterias intercostales.

Pruebas opcionales. Son aquellas que, aún no estando recogidas como obligatorias en las directrices, pueden aportarnos datos relevantes en determinados pacientes. Vendrán dadas por los hallazgos de la anamnesis, exploración física y pruebas sistemáticas. Se incluyen:

- Análisis complementarios: Test de sobrecarga oral de glucosa (para el diagnóstico de intolerancia hidrocarbonada), hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos, hormonas tiroideas (para descartar disfunción tiroidea), aclaramiento de creatinina y ácido úrico, el cual ha demostrado ser un factor independiente de enfermedad cardiovascular²⁶.
- Ecocardiograma. –No está indicada su utilización sistemática para el diagnóstico de HVI por su alto coste y su relativa menor disponibilidad. Se solicitará ante HTA acompañada o con sospecha de cardiopatía y en aquellas situaciones de difícil control terapéutico o con criterios claros de HVI en el ECG⁴, ya que un aumento de la masa del ventrículo izquierdo se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y esta información debería ayudar en la decisión de instaurar

Tabla II Criterios electrocardiográficos de HVI (modificado de 25)

Criterio	Hallazgos ECG
Sokolow-Lyon	$S(V1) + R(V5-6) > 35$ mm.
Wilson	$S(V1) \geq 24$ mm.
Romhilt-Estes	≥ 5 puntos.
Gubner	$R(I) + S(III) \geq 25$ mm.
Cornell	$R(aVL) + S(V3) > 28$ mm (varones) ó 20 mm (mujeres).
Perugia	Romhilt-Estes ≥ 5 , o patrón típico de sobrecarga VI ó Cornell ≥ 24 mm (varones) o 20 mm (mujeres).

tratamiento farmacológico²⁷. A pesar de que la relación entre masa ventricular izquierda y riesgo cardiovascular es continua, se utiliza como umbral de hipertrofia ventricular el valor de 125 g/m² para el hombre y 110 g/m² para la mujer¹⁷. Este estudio permite además determinar el tamaño de la aurícula izquierda y aorta ascendente, así como obtener parámetros de función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

- MAPA para el estudio del comportamiento circadiano de la TA, sospecha de HTA de «bata blanca» y valoración del tratamiento farmacológico. Su disponibilidad es reducida.

Pruebas especiales. Se realizan en aquellos pacientes con alta sospecha de etiología secundaria o con enfermedades concomitantes. Entre ellas encontramos:

- Determinaciones analíticas especiales: niveles de renina ante sospecha de HTA vasculorrenal y catecolaminas en orina de 24 horas cuando se sospecha un feocromocitoma.
- Ecografía-doppler de arterias renales o renograma isotópico ante la sospecha de HTA vasculorrenal.
- TAC o resonancia magnética nuclear para localización de determinados tumores.
- Consulta oftalmológica (sospecha de vasculopatía retiniana, HTA en pacientes diabéticos).
- Prueba de esfuerzo (diagnóstico de isquemia miocárdica, estudio de la respuesta tensional y/o valoración de la eficacia terapéutica).
- Polisomnografía (sospecha o antecedentes de apnea del sueño).
- Estudio isotópico para detección de células cromafínes (sospecha de feocromocitoma).

El coste de las exploraciones debe ser considerado en el contexto de las necesidades de cada paciente y la disponibilidad de recursos en cada área o sistema sanitario concretos. En nuestra opinión la realización de una historia clínica y exploración física cuidadosas, acompañada de exploraciones complementarias básicas, pero bien dirigidas, es habitualmente capaz de discriminar a aquellos pacientes con datos que hagan sospechar la existencia de una HTA secundaria y en los que estarían indicados otras pruebas más específicas.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

En el 90-95% de los casos, la etiología de la HTA es desconocida, por lo que se le ha denominado *HTA esencial o primaria*, con una fuerte influencia hereditaria²⁷. En el 5-10% restante, existe una causa di-

rectamente responsable de la elevación de las cifras tensionales y potencialmente curable, que se denomina *HTA secundaria*. No está justificado la realización indiscriminada de pruebas más sofisticadas en busca de *HTA secundaria* dada su baja frecuencia. Estas pruebas se reservarán para aquellos casos en los que, basándose en el estudio general realizado, exista una razonable sospecha de etiología secundaria. Las circunstancias más habituales que deben hacernos sospechar un origen secundario son¹:

- Edad de comienzo < 20 ó > 50 años.
- Nivel de PA > 180/110 mmHg.
- Comienzo brusco de la HTA.
- Lesiones de órganos:
 - Fondo de ojo grado II o mayor.
 - Creatinina sérica > 1,5 mg/dl.
 - Cardiomegalia o HVI determinada por ECG.
- Características indicativas de causas secundarias:
 - Hipocaliemia no provocada (hiperaldosteronismo).
 - Soplo abdominal (HTA vasculorrenal).
 - Palpación de riñones aumentados de tamaño (poliquistosis renal).
 - Elevaciones transitorias e importantes de la TA, con taquicardia, sudoración, temblor (feocromocitoma).
 - Ausencia o disminución de pulsos femorales (coartación aórtica).
 - Obesidad troncular, estrías, hirsutismo (Síndrome de Cushing).
- Antecedentes familiares de enfermedad renal.
- Escasa respuesta a un tratamiento correctamente indicado y cumplimentado o empeoramiento brusco de PA controlada previamente.

La mayoría de los casos de *HTA secundaria* corresponden a enfermedades renales, parenquimatosas o de origen vascular (4% del total de los casos de *HTA*), mientras que el resto de formas son muy poco frecuentes y, en conjunto, son responsables del 1% de los casos de *HTA*²⁸. En la tabla III se muestra una guía global para el estudio de las causas secundarias de *HTA*.

Se comentan a continuación las causas más frecuentes de *HTA secundaria*.

A) *HTA vasculorrenal*. Es aquella situación producida por la hipoperfusión renal secundaria a una estenosis de la arteria renal principal o de sus ramas²⁹. Su prevalencia es menor del 1% en la población hipertensa no seleccionada, si bien representa una de las causas más comunes de *HTA secundaria*. Puede ser de origen aterosclerótico y afectar al tercio proximal, siendo más frecuente en varones > 50 años, o debida a displasia fibromuscular que afecta a los

Tabla III Criterios de sospecha de HTA secundaria

	Hallazgos	Possible causa
Síntomas	Cefalea, palpitaciones, sudoración Ansiedad, temblor, taquicardia y pérdida de peso Debilidad, calambres Hipersomnolencia, roncador	Feocromocitoma Hipertiroidismo Hiperaldosteronismo Apnea del sueño
Signos	Obesidad trocular, estrías, hirsutismo Ausencia o disminución pulsos femorales Soplo periumbilical Lesiones cutáneas Nefromegalía a la palpación	Síndrome de Cushing Coartación de aorta HTA vasculorrenal Feocromocitoma (MEN) Poliquistosis renal
Analítica	Hipopotasemia Hipercalcemia Sedimento patológico	Hiperaldosteronismo Hiperparatiroidismo Nefropatía parenquimatosa

2/3 distales y es más frecuente en mujeres < 35 años³⁰. Puede ser bilateral en un 20-25% de los casos. Son criterios de alta sospecha la presencia de un soplo abdominal, HTA grave con insuficiencia renal de reciente comienzo no filiada (especialmente si ha sido inducida por tratamiento con IECA) o bien progresiva, la presencia de asimetría renal de más de 1,5 cm de longitud o bien una HTA resistente (no controlada con 3 fármacos, incluido un diurético), especialmente en pacientes fumadores o con enfermedad cardiovascular. El eco-doppler de las arterias renales es un método incierto que permite obtener criterios morfológicos y funcionales de ambos riñones y sus resultados no se van a ver afectados por la medicación que toma el paciente.

La mejor prueba de despistaje del origen vasculorrenal de la HTA es el test del captopril consistente en la determinación de la actividad de la renina plasmática basal y tras el fármaco con renografía isotópica (90% de sensibilidad y 95% de especificidad, si la función renal es normal)³¹. El diagnóstico de confirmación anatómico se realiza con la arteriografía renal o DIVAS. La angiorresonancia magnética 3-D con gadolinio podría convertirse en el procedimiento diagnóstico de elección en el futuro¹⁷. El tratamiento de elección es la angioplastia percutánea con o sin implantación de stent, siendo la cirugía una alternativa.

B) *Enfermedad renal parenquimatosa*. Agrupa una serie de entidades en las que las alteraciones renales son causa y no consecuencia de la HTA. En estos casos la HTA se produce cuando existe una

pérdida o deterioro del parénquima renal, sin que exista una relación directa entre ésta y el grado de HTA: glomerulonefritis, nefropatía diabética, riñón poliquístico, nefropatía por reflujo, etc.³². Así la enfermedad renal crónica es la causa identificable más común de HTA, afectando al 2-5% de todos los hipertensos.

Se sospecha al palpar una masa abdominal en caso de riñón poliquístico o al comprobar la elevación de la creatinina con una anemia normocítica y normocroma o una proteinuria superior a 3,5 g/24 horas o de 1-3 g/24 horas junto con alteraciones en el sedimento urinario (micro o macrohematuria, cilindros, etc.)³³. La ecografía nos ayudará a determinar el tamaño renal y definir la zona cortical y medular. En ocasiones puede estar indicada la realización de una biopsia renal. El tratamiento estará condicionado por las características individuales de cada paciente.

C) *Hiperaldosteronismo primario*. Es el resultado de una excesiva producción de aldosterona de forma parcial o totalmente independientemente del sistema renina-angiotensina, ya sea por un adenoma suprarrenal (60-65% de los casos) o por una hipoplásia suprarrenal bilateral (30-40%)³⁴. En los últimos años algunos trabajos ponen de manifiesto un aumento significativo en su diagnóstico, estimándose que afecta al 10% de los pacientes hipertensos³⁵.

El 22% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario presenta una hipopotasemia que, a veces, se manifiesta al administrar diuréticos o al ingerir un exceso de sal. Otras situaciones que deben hacer-

Tabla IV Procedimientos diagnósticos de las principales causas de HTA secundaria

Causa	Procedimientos diagnósticos
Enfermedad renal crónica	Analisis de orina Creatinina sérica. Aclaramiento de creatinina Ecografía renal Renograma isotópico Biopsia renal
HTA vasculorrenal	Renina plasmática Nefrograma isotópico (pre y post 50 mg de captoril) Eco-Doppler de arterias renales Angiorresonancia magnética Angiografía - TAC helicoidal Arteriografía (con contraste o CO ₂)
Hiperaldosteronismo	Analisis basales (kalemia, kaliuria, renina, aldosterona, 18-HOB) Test de supresión Tomografía computerizada Gammagrafía (I-colesterol) Flebografía suprarrenal
Feocromocitoma	Analisis (catecolaminas, metanefrinas, ac. vanilmandélico) Tomografía computerizada Resonancia magnética Gammagrafía con MIBG-I
Síndrome de Cushing	Cortisol en orina de 24 horas Cortisol plasmático matutino tras 1 mg de dexametasona (noche previa) Cortisol urinario tras dosis variables de dexametasona TAC y resonancia magnética Gammagrafía con I-colesterol
Coartación de aorta	Exploración física Radiografía de tórax Doppler vascular Ecocardiografía Resonancia magnética Cateterismo cardíaco con aortografía

MIBG-I: metayodobenzilguanidina marcado con I¹³¹.

nos sospechar su diagnóstico son una HTA refractaria al tratamiento con 3 fármacos o la presencia de un incidentaloma. A consecuencia de la hipopotasemia el paciente puede referir debilidad, calambres musculares, poliuria y polidipsia. Un cociente entre aldosterona plasmática (en ng/dL) y actividad de re-

nina plasmática (en ng/mL/h) igual o mayor a 30, y en muchas ocasiones > 50, es muy sugestivo de hiperaldosteronismo primario, siempre que la aldosterona plasmática esté elevada (> 20 ng/dL) con función renal e iones normales^{36,37}. En ocasiones, el tratamiento antihipertensivo puede interferir en el resultado (betabloqueantes, diuréticos) por lo que se aconseja, si es posible, su suspensión previa o bien la utilización de fármacos neutros como la doxazosina o el verapamilo.

El diagnóstico de confirmación se realiza habitualmente mediante la determinación de aldosterona plasmática tras sobrecarga salina aguda intravenosa, la determinación de aldosterona en orina de 24 horas tras 3 días de sobrecarga salina oral y/o el test de sobrecarga salina oral con fludrocortisona. El TAC de suprarrenales o la resonancia magnética (RMN) son útiles en el descubrimiento de masas suprarrenales y el estudio morfológico de dichas glándulas, reservando la gammagrafía con yodo-colesterol para la evaluación de lesiones bilaterales, con vistas a una posible indicación quirúrgica. En caso de no ser tributario de cirugía, la espironolactona representa una buena alternativa para el control de la TA.

D) *Feocromocitoma*. Es un tumor raro del sistema nervioso simpático que se caracteriza por la síntesis y secreción de catecolaminas y sus metabolitos. En el 90% de los casos se trata de un tumor benigno de la médula suprarrenal, secretor de noradrenalina. En ocasiones puede liberar adrenalina (10%), ser bilateral (10%), maligno (10%) o extraadrenal (10%). Puede formar parte de síndromes pluriglandulares (MEN 2a y 2b)³⁸. Representa una causa poco frecuente de HTA (0,3%), pero es importante su diagnóstico pues es curable en más del 90% de los casos.

El diagnóstico de sospecha se basa en reconocer las manifestaciones clínicas de la crisis paroxísticas (palpitaciones, cefalea pulsátil y sudoración profusa asociadas a HTA paroxística), que se presenta en un 50% de los casos³⁹. Estas crisis pueden sobrevenir varias veces en un mes o varias veces en un día, con una duración habitualmente inferior a una hora. La HTA puede ser mantenida en el otro 50% de los casos, con o sin crisis hipertensivas. El procedimiento diagnóstico más útil es la determinación de catecolaminas o de sus metabolitos (metanefrinas y ácido vanilmandélico) en orina de 24 horas, o bien las catecolaminas plasmáticas⁴⁰. Determinados fármacos y alimentos pueden interferir en el resultado del análisis por lo que se recomienda su determinación en el paciente sin tratamiento y con una dieta especial los días previos. En caso de valores normales y sospecha alta, se recomienda la realización de varias determinaciones antes de descartar o confirmar el diagnóstico. Una vez establecido el diagnóstico sin-

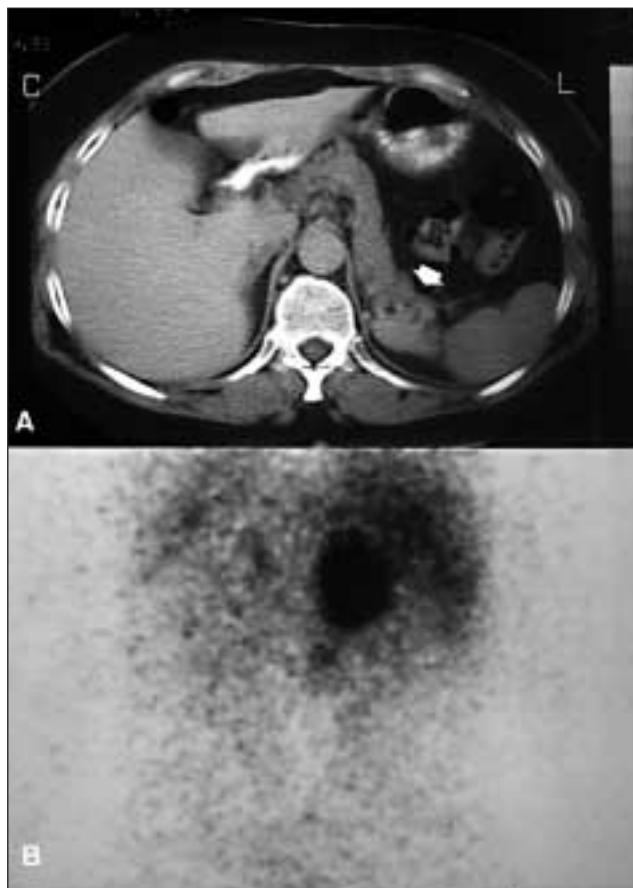


Figura 2.—A) TAC abdominal: A nivel del área suprarrenal izquierda se visualiza una masa sólida de 5 cm de diámetro (flecha), de contornos lobulados y heterogénea y que corresponde a un feocromocitoma. B) Gammagrafía con metayodobenzilguanidina marcado con I^{131} : Hipercaptación a nivel suprarrenal izquierda por un feocromocitoma.

drómico debe localizarse el tumor mediante TAC o RMN y, si es negativo, gammagrafía con metayodobenzilguanidina marcado con I^{131} (MIBG- I^{131}), que es captado por el tumor⁴⁰ (fig. 2). El tratamiento de elección es quirúrgico y tiene finalidad curativa.

E) *Síndrome de Cushing*. Es un cuadro clínico originado por el exceso crónico de glucocorticoides de origen endógeno (70% de los casos por adenoma hipofisario productor de ACTH [enfermedad de Cushing]) o, más comúnmente, yatrógeno debido al tratamiento con corticoides⁴¹. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad suelen ser muy sugestivas: obesidad troncular, cara de luna llena, hirsutismo, acné, estrías abdominales características, debilidad muscular, intolerancia a la glucosa e hipopotasemia.



Figura 3.—Coartación de aorta con ductus persistente. Reconstrucción en MIP (maximum intensity projection) de un estudio de angi resonancia de aorta realizado tras la administración de gadolinio intravenoso. Se observa una disminución de calibre de la aorta ascendente (flecha) a nivel del ductus que permanece permeable.

Para su diagnóstico se determina el cortisol urinario de 24 horas ($> 120 \mu\text{g}/24 \text{ horas}$) o el cortisol plasmático a las 8 de la mañana tras una dosis oral de 1 mg de dexametasona la noche anterior (si es menor de $5 \mu\text{g}/\text{dL}$ se excluye el síndrome de Cushing)⁴². El diagnóstico específico requiere una prueba de supresión con dexametasona más prolongada. La determinación de ACTH permite establecer si se trata de un síndrome de Cushing de origen suprarrenal (niveles indetectables) o por hipersecreción de ACTH (hipofisaria o exógena). Tras el diagnóstico síndrómico se realizará un diagnóstico de localización mediante TAC abdominal, si se sospecha patología adrenal primaria, o RMN cerebral en caso de enfermedad hipotálamo-hipofisaria. En esta última situación, la ausencia de datos patológicos en la RMN requiere completar el estudio con cateterismo de senos petrosos. La gammagrafía suprarrenal con yodo-colesterol puede ser útil para su localización adrenal. El tratamiento dependerá de la anomalía subyacente y se dirige a corregir la hiperfunción de la hipófisis o de la corteza suprarrenal.

F) *Coartación de aorta*. Consiste en una constrictión de la luz de la aorta torácica, de carácter congénito, habitualmente por debajo de la salida de la arteria subclavia izquierda⁴³. Representa el 6-8% de todas las cardiopatías congénitas.

Se sospechará ante la presencia de un soplo sistólico infraclavicular irradiado a la zona interescapular, asimetría de pulsos y PA entre brazos y piernas, o cuando la diferencia de PA entre ambos brazos es $> 20 \text{ mmHg}$ ⁴⁴. La radiografía de tórax puede revelar la

presencia de muescas subcostales debidas al aumento de flujo y consiguiente dilatación de las arterias intercostales. El diagnóstico se realiza habitualmente mediante el ecocardiograma bidimensional y doppler, el cual nos permitirá identificar la HVI y el aumento de gradiente de presión en aorta torácica, a través de la coartación. El diagnóstico definitivo se realiza mediante RMN o arteriografía (fig. 3). El tratamiento es la corrección quirúrgica, si bien en determinadas circunstancias la angioplastia con balón puede ser una alternativa.

G) *HTA por fármacos o drogas.* Es relativamente frecuente que determinados fármacos contribuyan a agravar una HTA leve o previamente controlada o a aumentar la resistencia al tratamiento farmacológico. Representa una situación fácil de diagnosticar al ser suficiente una correcta anamnesis sobre la ingestión de fármacos y/o sustancias tóxicas. Estos fármacos pueden afectar a las cifras de PA mediante diversos mecanismos de acción, que en ocasiones pueden ser mixtos⁴⁵: a) Por expansión de volumen (glucocorticoides, anabolizantes hormonales, ácido glicírrílico –que es el componente activo del extracto de regaliz– o los anticonceptivos orales); b) Por hiperactividad adrenérgica, como en el caso de la fenilefrina, la pseudoefedrina u la oximetazolina (incluidos en gotas oftálmicas, inhaladores para uso nasal o antígrípales), antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y diversos neurolépticos que estimulan indirectamente el sistema adrenérgico, y c) Por interferencia del sistema vasoconstrictor-vasodilatador, como los AINE que, entre otras acciones, inhiben la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, o la ciclosporina por su nefrotoxicidad directa y la producción de vasoconstricción.

H) *Otras causas*²⁸. Además de las causas anteriormente comentadas, existen otras situaciones patológicas que pueden asociarse a un incremento en las cifras de tensión arterial: alteraciones tiroideas (tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo), acromegalía, hipoperatiroidismo, síndrome de apnea obstructiva del sueño, trastornos neurológicos (tumores cerebrales, traumatismo craneal severo) y causas psicogénas.

BIBLIOGRAFÍA

1. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
2. Guidelines Subcommittee WHO: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
3. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz Troca JL, Guallar-Castillón P, Del Rey Calero J: Blood pressure in Spain. Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.
4. Barrios V, Soria F, Placer L y cols.: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 66-90.
5. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harsfield GA, Blank S, Laragh JH: How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-8.
6. American Society of Hypertension: Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207-9.
7. Hill MN, Grim CM: How to take a precise blood pressure measurement. *Am J Nurs* 1991; 91: 38-42.
8. Prisant LM, Alpert BS, Robbins CB y cols.: American National Standard for nonautomated sphygmomanometers. Summary report. *Am J Hypertens* 1995; 8: 210-3.
9. Pickering T, for an American Society of Hypertension ad hoc panel: recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 9: 1-11.
10. Weisser B, Mengden T, Dusing R, Vetter H, Vetter W: Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines. *Am J Hypertens* 2000; 13: 940-3.
11. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Macia G: Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24 hours average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264-6.
12. Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H: Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. Hypertension Working Group. *Hypertension* 1999; 34: 818-25.
13. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA): Guías de la Sociedad Española de Hipertensión para el tratamiento de la hipertensión 2002. *Hipertensión* 2002; 19 (Supl. 3): 9-16.
14. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
15. Coca A, Sierra A: Diagnóstico del síndrome hipertensivo. En: Coca A, Sierra A, eds. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. 3^a ed. Barcelona: JIMS, 2002: 19-58.
16. Vasan R, Larson M, Leip E y cols.: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
17. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
18. Ohkudo T, Imai Y, Tsuji I y cols.: Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than dose screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-5.
19. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G: Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21: 510-24.
20. Sierra A, Coca A: Evaluación clínica y diagnóstico diferencial del paciente hipertenso. En: Coca A, Sierra A, eds. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. 3^a ed. Barcelona: JIMS 2002: 59-80.
21. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43.
22. Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG: Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 93-8.
23. Parving HH: Hypertension and diabetes: the scope of the problem. *Blood Press Suppl* 2001; Supl. 2: 25-31.
24. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS y cols.: Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-59.

25. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C y cols.: Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 714-9.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Rebaldi GP y cols.: Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 1072-8.
27. De Simone, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP: Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension* 2002; 40 (4): 470-6.
28. Kaplan NM: Hypertension in the population at large. En: Kaplan NM, editor. *Clinical Hypertension*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2002; 1-24.
29. McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG: Renal artery stenosis. *BMJ* 2000; 36: 646-61.
30. Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
31. Wilcox CS: Ischemic nephropathy: non-invasive testing. *Semin Nephrol* 1996; 16: 43-52.
32. Kaplan NM: Renal parenchymal hypertension. En: Kaplan NM, editor. *Clinical Hypertension*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2002; 350-80.
33. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Eng J Med* 1998; 339: 1448-56.
34. Pérez AJ, Casal M, Courel MA, Andrade MA: Hiperaldosteronismo primario: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Hipertensión* 2002; 19 (2): 70-9.
35. Stowasser M: Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J Hypertens* 2000; 18: 363-6.
36. Weinberger MH, Fineberg NS: The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2125-9.
37. Martínez FS: Cuándo sospechar un hiperaldosteronismo primario. En: Coca A, Sierra A, eds. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso*. 3^ª ed. Barcelona: *JMS* 2002: 147-54.
38. Pacack K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS: Recent advances of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-29.
39. Pomares FJ, Cañas R, Rodríguez JM y cols.: Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2^a pheochromocytoma. *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 195-200.
40. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G y cols.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Inter Med* 2001; 134: 315-29.
41. Invitti C, Giraldi FP, De Martin M y cols.: Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multi-center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440-8.
42. Newell-Price J, Trainer P, Besser M y cols.: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudocushing states. *Endocrine Rev* 1998; 19: 647-72.
43. Baño A: Lesiones obstrutivas del corazón izquierdo. En: Baño A, ed. *Cardiopatías congénitas*. Madrid: 3M Farmacéutica 1996: 29-38.
44. Jenkins NP, Ward C: Coarctation of the aorta: natural history and outcome after surgical treatment. *QJM* 1999; 92: 365-71.
45. Lozano JV: Hipertensión arterial por ingestión de sustancias exógenas. *Hipertensión* 2001; 18 (1): 25-9.