



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
han redactado los artículos originales.
Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica
(SIIC).



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica
Dr. Felipe Inserra

Dirección Ejecutiva
Dra. Cristina Arranz

Consejo Editorial

Luis Juncos
María de los Angeles Costa
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Roberto Miatello
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky

**Comisión Directiva de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial**

Dr. Daniel Piskorz
Presidente
Dr. Hernán Gómez Llambí
Presidente Anterior
Dr. Felipe Inserra
Vicepresidente 1°
Dra. Cristina Arranz
Vicepresidenta 2°
Dr. Fernando Filippini
Secretario
Dra. Ana María Balaszczuk
Prosecretaria
Dr. Roberto Coloccini
Tesorero
Dra. Judith Zilberman
Protesorera

Vocales
Dr. Gustavo Blanco
Dra. Irene Ennis
Dr. Néstor García
Dra. Silvia García
Dra. Mariela Gironacci
Dr. Roberto Miatello
Dra. Margarita Morales
Dra. Silvia Nanfara
Dr. Marcelo Orías
Dra. María Peral de Bruno
Dr. José Aníbal Pizzorno
Dr. Martín Salazar

Hipertensión arterial y obesidad

Autor: Dr. Horacio Carbajal

Institución: Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Más de un tercio de la mortalidad mundial se puede atribuir a un pequeño número de factores de riesgo; los principales son hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, diabetes, sedentarismo, sobrepeso y obesidad.¹ En los EE.UU., en 2005, la HTA, la obesidad y el sedentarismo representaron 395 000, 216 000 y 191 000 muertes evitables, respectivamente.² Así, la obesidad ha desplazado al tabaquismo como la principal causa evitable de muerte en los estadounidenses.³ Muchos de esos factores de riesgo están relacionados entre sí; la HTA y la diabetes pueden atribuirse, en cierta medida, a la existencia de hábitos no saludables como el consumo excesivo de sal y de calorías y a la inactividad física, y los dos últimos a su vez pueden conducir a la aparición de sobrepeso y de obesidad.

La situación en la que surge la HTA en un sujeto previamente obeso no parece similar a aquella en la que se produce un aumento de peso en un individuo previamente hipertenso. En el primer caso podría sospecharse que la obesidad juega algún papel etio-patogénico en la HTA, pero en el segundo caso es la HTA quien podría participar en la aparición de la obesidad. Aunque claramente la primera situación es la más frecuente, es interesante recordar que hace más de 10 años S. Julios, en una comunicación⁴ mostraba que se podían presentar ambos escenarios y se preguntaba si la obesidad y la HTA no transitaban un camino de doble mano.

Más allá de la importancia que la obesidad puede tener en el desarrollo de la HTA, la asociación de sobrepeso-obesidad con HTA es una situación frecuente, implica un mayor riesgo cardiovascular, es potencialmente reversible y su diagnóstico usualmente es sencillo ya que sólo requiere medir bien la presión arterial (PA), el peso, la talla y el períme-

tro de la cintura (PC). No obstante, debe recordarse que, especialmente en los obesos, la PA se puede sobreestimar si el brazalete del tensiómetro se coloca flojo o su cámara no cubre, por lo menos, 80% de la circunferencia y 75% de la longitud del brazo (“HTA del brazalete”).^{5,6} La técnica a utilizar para medir el PC es otro punto de cuidado; la recomendación es que debe medirse con el sujeto de pie, con el abdomen relajado y respiración suave, inmediatamente por encima del nivel de las crestas ilíacas y en un plano paralelo al piso.⁷

Recordemos que el peso corporal se clasifica, de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) calculado con la fórmula peso (kg)/talla (m)², en normal (18-24.9 kg/m²), sobrepeso (25-29.9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²).⁸ La obesidad, a su vez, se divide en grado 1 (30-34.9 kg/m²), 2 (35-39.9 kg/m²) y 3 u obesidad mórbida (≥ 40 kg/m²). El umbral del PC que define a la obesidad central varía entre diferentes etnias y no existen estudios en nuestro país para avalar una medida; en la definición armonizada del síndrome metabólico se indican 94 cm para el varón y 80 cm para la mujer.⁹

La obesidad ha alcanzado las proporciones de una “pandemia no infecciosa” y es un importante problema de salud pública.¹⁰ La tasa de obesidad se ha duplicado desde 1980 y el 10% de la población adulta mundial es obesa.¹¹ Así, en 2008 en el mundo alrededor de 1 500 millones de adultos tenían sobrepeso y 500 millones eran obesos. También es un hecho muy preocupante que más de 40 millones de niños menores de 5 años ya tienen sobrepeso.¹¹ En este sentido, en una cohorte retrospectiva del estudio Bogalusa¹² se observó que los prehipertensos e hipertensos adultos, en comparación con los normotensos, ya tenían un IMC y un pliegue subescapular mayor en la niñez, así como niveles más altos

de glucemia y de insulinemia y un perfil lipídico más desfavorable desde temprana edad. En nuestro país, en un estudio reciente en niños y adolescentes escolares con una prevalencia de HTA del 4%, de una comunidad rural de la provincia de Buenos Aires,¹³ se observó en los obesos un *odds ratio* (OR) de 5.17 (intervalo de confianza [IC] 95% 1.52-17.60; $p = 0.02$) de tener prehipertensión e HTA en comparación con los normales. Debe recordarse el papel desfavorable que juegan el bajo peso al nacer y la alimentación normal-abundante en el entorno posterior al nacimiento para la aparición futura de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 e HTA.¹⁴ El bajo peso al nacer al que nos referimos es el ocasionado por desnutrición fetal, y se caracteriza por un peso $< 2\ 500$ g e inferior al que le correspondería por su edad gestacional. En la Argentina, casi un 3% de los recién nacidos se encuentra en esta situación ($\sim 20\ 000$ recién nacidos por año).¹⁵

El exceso de tejido graso se acompaña de aumentos de la morbilidad, de la discapacidad y de la mortalidad prematura, especialmente por enfermedad cardiovascular, pero también de aumento de la mortalidad por diabetes, cáncer y enfermedades del aparato locomotor. A partir de los 25 kg/m^2 , cada 5 unidades de incremento del IMC aumenta alrededor del 30% la mortalidad general y alrededor del 40% la mortalidad cardiovascular.¹⁶ Así, en el mundo, se han atribuido a la obesidad 3 millones de muertes anuales.¹

La HTA está presente, como ya se dijo, en una gran proporción de sujetos con sobrepeso y obesidad. Se correlaciona con el grado de obesidad y aumenta mucho el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), de enfermedad coronaria (EC) y de enfermedad arterial periférica. La carga de HTA atribuible a la obesidad es muy alta, aproximadamente 80% para los hombres y 60% para las mujeres.¹⁷ El OR para HTA, respecto de sujetos con IMC normal, es 1.7 para los individuos con sobrepeso, 2.6 para la obesidad grado 1, 3.7 para la obesidad grado 2 y 4.8 si el IMC corresponde a la obesidad grado 3.¹⁸ En nuestro medio, también se halló una clara asociación entre la obesidad y la PA;¹⁹ así, hasta los 55 años, los umbrales del PC de 98 cm para los varones y de 85 cm para las mujeres y el IMC mayor de 30 kg/m^2 se asociaron con una PA más alta en cada grupo etario y en ambos sexos.

Como vemos, nuestro país no quedó al margen de los problemas de la obesidad y de la HTA. La prevalencia de obesidad en los adultos de la Argentina varió, en los estudios poblacionales aleatorizados, entre el 20% y el 29.5%;²⁰⁻²³ la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, pero con datos autorreferidos, halló, en 2005, 34.4% de sobrepeso y 14.6% de obesidad²⁴, la cual empeoró al 18% en 2009. Se

observó además un aumento de la diabetes del 8.4% al 9.6% entre los mismos períodos.²⁵ Por su parte, la prevalencia de HTA en estudios poblacionales aleatorizados varió entre el 29% y el 39.8% para los sujetos adultos.^{19-22,26-29} El estudio RENATA, que encuestó a individuos que realizaban trámites en un organismo público, halló una prevalencia de HTA del 33.5%³⁰ y en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo se verificó un 34.7%.²⁴

Mecanismos que relacionan la obesidad con la HTA

Los mecanismos que relacionan la obesidad con la HTA, y también con la aparición de enfermedad cardiovascular y renal, son complejos y parecen responder a un mosaico de alteraciones (Figura 1) y de efectos interconectados que incluye especial-

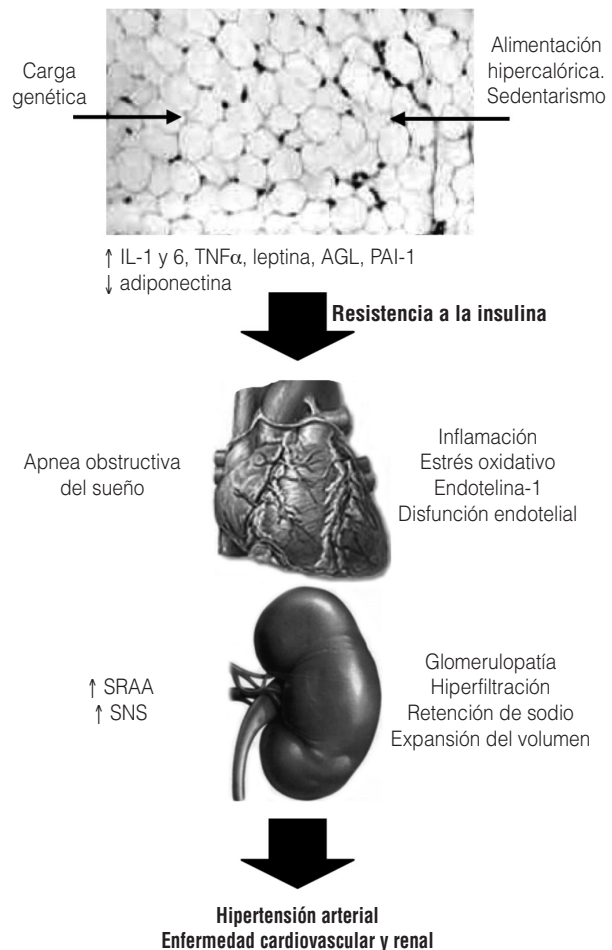


Figura 1. Mecanismos que relacionan a la obesidad con la aparición de hipertensión arterial y de enfermedad cardiovascular y renal (adaptada de Kurukulasuriya *et al.*).³¹

IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; AGL: ácidos grasos libres; PAI-1: inhibidor del activador-1 del plasminógeno; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático.

mente aumentos de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y resistencia a la insulina/hiperinsulinemia.³¹ Por otra parte, la obesidad se asocia también con un aumento de la reabsorción del sodio en los riñones, con cambios en la natriuresis por presión y con expansión del volumen. Además, la obesidad podría producir daño estructural en los riñones, con eventual evolución a enfermedad renal crónica y elevación adicional de la PA.³² En los obesos, las alteraciones en las adipoquinas, la disfunción endotelial, la inflamación sistémica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño son capaces también de promover aumentos de la PA y de enfermedad cardiovascular. Ninguno de los mecanismos mencionados, en forma aislada, parece suficiente para explicar la prevalencia mayor de HTA que se observa en los obesos.

Sistema nervioso simpático

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el vínculo entre la obesidad y el aumento de la actividad del SNS que existe en los obesos; estos incluyen disfunción barorrefleja, disfunción del eje hipotalámico-hipofisario, resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, hiperleptinemia y elevación de la angiotensina II (AII) circulante.^{33,34}

SRAA

El SRAA se encuentra activado en algunos hipertensos y esta activación es común en la HTA asociada con obesidad;³¹ así, los niveles circulantes de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y del angiotensinógeno son más altos en los obesos.³² De la misma manera, las mujeres obesas posmenopáusicas, en comparación con las delgadas, mostraron niveles circulantes más altos de ECA, renina, angiotensinógeno y aldosterona.³⁵ En ellas, un descenso del 5% en el peso produjo una reducción significativa de todos los componentes del SRAA mencionados y disminuyó 20% ($p < 0.05$) la expresión del angiotensinógeno en la grasa. El descenso de los niveles del angiotensinógeno en el plasma tuvo una alta correlación con la reducción del PC ($r = 0.74$; $p < 0.001$).³⁵

Algunos estudios llevados a cabo en animales sugieren que el tejido graso es una fuente de angiotensinógeno, de ECA y de renina, por lo que debería considerarse su contribución a los niveles circulantes de los componentes del SRAA. En este sentido, en ratones *knock-out* para el gen de la angiotensina se verificó hipertrofia de los adipocitos, bajo peso y baja PA, lo que aporta evidencias acerca de un papel más directo del tejido graso en la patogenia de la HTA del obeso.³⁶

Importa resaltar, además, que los niveles plasmáticos de aldosterona son más altos en los obesos y también en los sujetos con resistencia a la insulina, lo que sugiere una posible participación de la aldosterona en la HTA asociada con resistencia a la insulina.³⁷ La aldosterona incrementa la PA en los obesos por su acción sobre los receptores mineralocorticoideos y glucocorticoideos de diversos órganos y tejidos como el corazón, los riñones, el cerebro y los vasos sanguíneos.³⁸

Papel del tejido graso

El exceso de grasa de la obesidad obedece al consumo excesivo de calorías, a la disminución de la actividad física o, más frecuentemente, es debido a ambos factores. El tejido graso está compuesto por adipocitos maduros, preadipocitos, macrófagos y células endoteliales. Se sabe que no es solamente un depósito de triglicéridos; así, los adipocitos maduros son células endocrinas y paracrinas que secretan mediadores que participan en diversos procesos metabólicos.^{39,40}

La hormona del tejido graso mejor conocida es la leptina, que actúa fisiológicamente suprimiendo el apetito en el hipotálamo; su nivel plasmático es alto en los obesos.⁴⁰

En algunos individuos con sobrepeso y obesidad se genera resistencia a la leptina, con la consiguiente falla en la supresión del apetito a pesar de la hiperleptinemia. La relación directa entre los niveles elevados de leptina y la HTA fue hallada en animales y más recientemente en seres humanos.⁴¹⁻⁴³ Los mecanismos postulados para explicar esa relación son: a) inducción, en conjunto con otras citoquinas proinflamatorias, de estrés oxidativo vascular;⁴¹ b) aumento de la retención de sodio en los riñones;⁴¹ c) aparición de resistencia a la insulina;^{42,43} d) activaciones del SRAA y del SNS.⁴¹

En los sujetos con sobrepeso y obesidad, el exceso de tejido graso, sobre todo del visceral, muestra un predominio de adipocitos hipertróficos con infiltración de macrófagos, y se vuelve disfuncional. Estas modificaciones provocan una liberación excesiva de citoquinas y de mediadores proinflamatorios (adipoquinas). Además de la leptina, otras adipoquinas proinflamatorias son la interleuquina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el inhibidor del activador-1 del plasminógeno (PAI-1) y la proteína C-reactiva (PCR); todas contribuyen a mantener crónicamente un estado inflamatorio sistémico y al aumento del estrés oxidativo vascular que se observa en los obesos.³⁹ Por otra parte, las adipoquinas proinflamatorias suprimen la producción de adiponectina por el tejido graso y reducen su nivel en el plasma.

La mencionada disminución del nivel de adiponectina contribuye a la aparición de resistencia a la insulina pues los receptores de adiponectina en el hígado y en las células musculares median la beta-oxidación de los ácidos grasos, la captación de la glucosa, la gluconeogénesis y la activación del receptor gamma del activador del proliferador de peroxisoma (PPAR- γ).^{44,45} La adiponectina, además, estimula la actividad de la sintasa del óxido nítrico endotelial, por lo que cumple un papel importante en el control del tono vascular, de la inflamación y de la proliferación de las células musculares lisas.⁴⁵ De esta manera, protege del estrés oxidativo y de la resistencia a la insulina. Así, en la obesidad, el aumento producido en las adipocinas proinflamatorias y la disminución de la adiponectina terminan alterando el metabolismo de los hidratos de carbono y el metabolismo de los lípidos, lo que genera disfunción endotelial y progresión de la aterosclerosis.^{39,40}

En los ratones, la deficiencia de adiponectina se acompaña de hipertrofia vascular, de aumento de la adhesividad de los leucocitos al endotelio y de deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio⁴⁶⁻⁴⁹ y el suplemento de adiponectina restaura la producción de óxido nítrico endotelial y corrige las alteraciones mencionadas.⁴⁷⁻⁴⁹ En humanos, los niveles de adiponectina también están relacionados independientemente con disfunción vasomotora y, por lo tanto, con la resistencia vascular periférica.^{46,50}

Obesidad, resistencia a la insulina y HTA

Está claro que, en los estudios poblacionales, el incremento del IMC se asocia en forma continua con aumentos de la resistencia a la insulina y de la PA. También, si se divide una población por cuartiles de insulinoresistencia se observa que, a mayor insulinoresistencia, le corresponde mayor IMC y mayor PA.⁵¹ Lo mencionado no deja de ser una simplificación ya que no todos los insulinoresistentes son obesos, ni todos los obesos tienen insulinoresistencia.⁵² Igualmente, no todos los hipertensos presentan insulinoresistencia, sólo aproximadamente la mitad.⁵³

Entre los mecanismos por los cuales la insulinoresistencia podría elevar la PA se mencionan, entre otros, aumentos de la actividad del SNS y del SRAA y disfunción endotelial con disminución de la producción del óxido nítrico, aumento de la expresión de moléculas de adhesión y aumento de la migración de plaquetas y monocitos.⁵⁴

Pero, ¿por qué sólo algunos y no todos los insulinoresistentes presentan hipertensión arterial? La pregunta no tiene respuesta por el momento pero se ha visto que los insulinoresistentes excretan me-

nos sodio por la orina y aumentan más de peso ante sobrecargas de sodio.⁵⁵ En un estudio las variables asociadas con el aumento de la PA inducida por el sodio fueron el aumento de peso (expansión de volumen, explicación para los sensibles a la sal) y la disminución de la excreción urinaria de nitrato.⁵⁵ Entonces, como el aumento de la PA está inversamente relacionado con el cambio en la excreción urinaria de nitratos, se podría argumentar que los individuos con insulinoresistencia están en riesgo de HTA dependiente de volumen y que su capacidad para compensar dependerá de su efectividad para aumentar la producción de óxido nítrico.⁵⁶ En línea con este último pensamiento está el hecho de que la concentración plasmática de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la sintasa del óxido nítrico, es mayor en el grupo de los hipertensos que son insulinoresistentes.⁵⁷

Importa destacar que, en un estudio sobre una muestra poblacional de una región de la Argentina se observó, mediante regresión lineal múltiple, que la PA se hallaba mejor relacionada con los indicadores de obesidad (PC), mientras que la glucemia, los triglicéridos (TG) y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) lo estaban con los indicadores de insulinoresistencia (insulina plasmática).⁵¹

Más allá de la importancia mayor o menor que pudiera tener la insulinoresistencia para la aparición de HTA, es indudable que el riesgo cardiovascular y la posibilidad de sufrir eventos cardiovasculares son mayores en los obesos y en los hipertensos con insulinoresistencia que en aquellos no insulinoresistentes.

En línea con lo previamente mencionado del estudio Bogalusa referido a la detección temprana del riesgo, en un estudio poblacional transversal realizado en nuestro país⁵¹ se observó que los individuos con resistencia a la insulina sin síndrome metabólico eran 12 años más jóvenes que los sujetos con resistencia a la insulina y síndrome metabólico, pero ya tenían, en comparación con aquellos sin resistencia a la insulina ni síndrome metabólico, mayor IMC y PC, niveles más altos de glucemia y de TG y más bajos de HDLc. Esto plantea nuevamente la necesidad de intervenir tempranamente y de identificar también la presencia de resistencia a la insulina con herramientas simples que estén usualmente disponibles en el consultorio. En este sentido, se ha comunicado recientemente la utilidad de la relación TG/HDLc con niveles de corte diferentes según el género: 2.5 para las mujeres y 3.5 para los varones.⁵⁸ También, en mujeres aparentemente sanas, la uricemia ≥ 4 mg/dl identificó a las insulinoresistentes.⁵⁹

El papel potencial del ácido úrico como nexo entre aspectos de la alimentación y la aparición futura de sensibilidad a la sal e HTA es motivo de interés y de debate. Numerosos datos epidemiológicos alertan acerca de que el ácido úrico elevado en la niñez y en la adolescencia podría inducir HTA.⁶⁰⁻⁶⁷ También algunos estudios experimentales muestran que esa forma de HTA podría depender inicialmente del ácido úrico para luego independizarse de sus niveles y transformarse con el tiempo en sensible a la sal.⁶⁸⁻⁷² El nivel de ácido úrico en la niñez y la adolescencia depende de numerosos factores, entre ellos de la alimentación hipercalórica, rica en purinas y fructosa. La fructosa aumenta el ácido úrico porque activa a la fructosa quinasa hepática. Por eso, reducir el excesivo consumo de fructosa en los niños, que se encuentra en golosinas y bebidas endulzadas con jarabe de maíz de alta fructosa, podría constituir uno de los blancos para prevenir la aparición de obesidad, de resistencia a la insulina y de HTA.

Cambios anatómicos y funcionales de los riñones

En la obesidad aumenta la reabsorción del sodio en los túbulos renales por aumento de la actividad del SNS y del SRAA y, quizás también, por posibles cambios en las fuerzas físicas intrarrenales.^{31,73} Así, la compresión de la médula renal por la grasa perirrenal y por el aumento de la matriz extracelular puede contribuir a la mayor reabsorción tubular del sodio. La obesidad también se ha visto asociada con vasodilatación de la arteriola aferente del glomérulo, aumento de la presión intraglomerular e hiperfiltración. Estos cambios, junto a las alteraciones lipídicas y del metabolismo de la glucosa que frecuentemente se asocian con la obesidad, pueden favorecer la aparición de glomeruloesclerosis.

Se ha descrito, además, una glomeruloesclerosis focal y segmentaria relacionada con la obesidad,⁷⁴ que es diferente de la forma idiopática de esta glomerulopatía porque tiene menor incidencia de síndrome nefrótico, un curso más indolente, glomerulomegalia y compromiso más leve de los podocitos.

También, el aumento de la presión intraabdominal que produce la acumulación de grasa puede causar cambios hemodinámicos intrarrenales que aumenten la PA, como se ha comprobado experimentalmente en animales.⁷⁵

Entonces, la obesidad puede producir enfermedad renal y contribuir a elevar la PA, situación que, a su vez, puede generar más lesión renal y el establecimiento de un círculo vicioso.⁷⁶

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Otra situación por medio de la cual la obesidad puede favorecer el desarrollo de HTA es la apari-

ción del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Precisamente la obesidad aparece como el factor de riesgo más importante para la manifestación de SAOS que frecuentemente coexiste con HTA. Un 5% a un 10% de la población tiene SAOS⁷⁷ y se ha encontrado una relación dosis-respuesta entre los trastornos respiratorios del sueño y la incidencia de HTA.⁷⁸

Los signos y síntomas del SAOS incluyen ronquidos, apnea obstructiva durante el sueño (cese del flujo de aire con persistencia de los movimientos del toráx), hipersomnolencia a pesar de un razonable número de horas dedicadas a dormir, hipoxia, frecuentes despertares no percibidos por el paciente asociados con incrementos de la PA sistólica (PAS)⁷⁹ y falta del descenso nocturno de la PA (*non-dippers*). Los potenciales mecanismos a través de los cuales el SAOS puede producir HTA son múltiples y posiblemente están interrelacionados. Simplemente los mencionaremos:

a) Aumento de la actividad del SNS con niveles aumentados de noradrenalina en el plasma y en la orina⁸⁰⁻⁸² y evidencias de que está atenuado el control barorreflejo.⁸³ El tratamiento del SAOS con presión positiva continua en la vía aérea durante el sueño (CPAP) logra disminuir la actividad simpática y mejora el control barorreflejo, lo que reduce la PA.⁷⁸

b) Disfunción endotelial, ya que está alterada la vasodilatación dependiente del endotelio de los vasos de resistencia⁸⁴ y es corregida por CPAP.⁸⁵

c) Endotelina 1 (ET-1); se han encontrado niveles más altos en el SAOS que en los sujetos normales;⁸⁶ el empleo de CPAP reduce estos niveles y esa reducción se asocia con mejora de la PA.⁸⁷

d) SRAA, pues están elevadas la AII y la aldosterona plasmáticas; el CPAP en el largo plazo disminuye la PA, la actividad de la renina plasmática y la AII.⁸⁸

e) Reducción de la adiponectina, que se asocia independientemente con el SAOS;⁸⁹⁻⁹¹ el tratamiento con CPAP desciende la PA y aumenta la adiponectina en los sujetos con sobrepeso y SAOS moderado-grave.⁹²

Tratamiento

Debe estar dirigido no sólo al descenso de las cifras de la PA sino también a corregir el aumento adicional del riesgo cardiovascular que implica el sobrepeso y la obesidad. La meta de PA para los hipertensos obesos es menor de 140/90 mm Hg.

Tratamiento no farmacológico

Existe consenso acerca de que en el tratamiento no farmacológico de la HTA asociada con la obesidad debería considerarse en especial la reducción del peso y la restricción del consumo de sodio.⁹³⁻⁹⁹

No obstante, parece de buen criterio implementar en conjunto todos los cambios saludables habida cuenta que la obesidad frecuentemente se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular además de la HTA.

La reducción del peso, además de disminuir la PA, impacta favorablemente también sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la glucemia, los lípidos y la resistencia a la insulina. Se ha observado que por cada 5 kg de reducción del peso disminuyen 4.4 y 3.6 mm Hg la PAS y la PA diastólica (PAD), respectivamente.⁹⁷ Por eso, las normativas y recomendaciones aconsejan disminuir 7% a 10% el peso, en 6 a 12 meses, mediante una reducción modesta del ingreso de calorías y la realización de ejercicios en forma regular.¹⁰⁰ Lamentablemente, sólo alrededor del 16% de estos individuos es capaz de mantener más de un año una reducción de al menos 10% del peso inicial.¹⁰¹

El descenso de peso reduce la PA también en los que no son hipertensos; así, en el estudio Prevención de la Hipertensión (TOHP, por sus siglas en inglés) fase 1, la disminución de 3.9 kg de peso en los normales altos redujo 2.9 y 2.3 mm Hg la PAS y la PAD, respectivamente, y 34% la incidencia de HTA.¹⁰² Varios años después de concluido este estudio se ha observado una reducción de la incidencia de HTA en el grupo que había sido asignado a re-

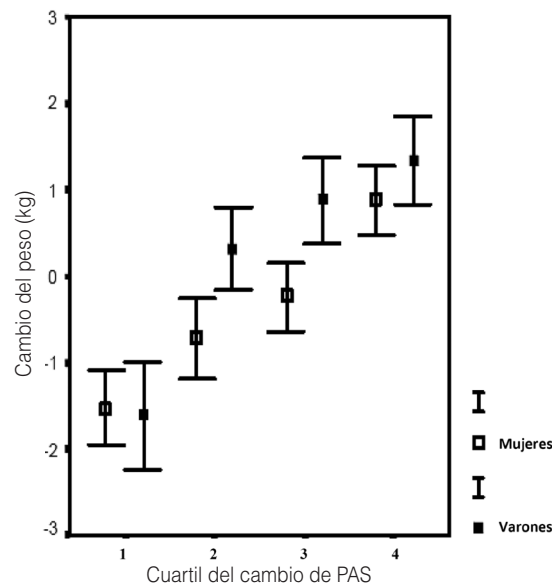
ducción del peso, aunque ya no conservaba ese peso menor.¹⁰³

En nuestro país, un estudio poblacional de intervención con cambios saludables en el estilo de vida mostró que los cambios operados en la PA luego de 6 años se acompañaban de un cambio en el mismo sentido del peso corporal.¹⁰⁴ Como muestra la Figura 2, pequeños cambios del peso se asociaron con importantes cambios de la PA.

El efecto sobre la PA del adelgazamiento logrado con fármacos podría ser diferente. Así, el beneficio sobre la PA por el uso de orlistat es de menor magnitud que los mencionados precedentemente;¹⁰⁵ la comercialización de sibutramina fue suspendida porque aumentaba la PA y por asociarse con un aumento de los eventos cardiovasculares, mientras que el rimonabant, que no modificaba la PA, también fue retirado del mercado por producir depresión grave e ideas suicidas.^{106,107}

Obesidad mórbida. En casos muy seleccionados de obesidad mórbida puede estar indicada la cirugía bariátrica. Aunque se ha comunicado en un estudio sueco que el descenso inicial de la PA luego de la cirugía bariátrica había desaparecido después de 10 años,¹⁰⁸ los resultados de este estudio no aleatorizado deben interpretarse con cuidado ya que no fueron ajustados por el uso de antihipertensivos y la tasa de hipertensos fue todavía mayor en aquellos que se

Figura 2. Cambios del peso corporal en 6 años según los cuartiles de los cambios de PAS en una comunidad de la provincia de Buenos Aires intervenida con estrategias de prevención dirigidas a toda la población y a la población de riesgo. Al pie se muestran los cambios en mm Hg de la presión sistólica (PAS) según el cuartil de los cambios de la PAS. Nótese como pequeños cambios del promedio del peso corporal se asocian con importantes cambios del promedio de la PAS. (Adaptada de Salazar y cols.).¹⁰⁴



Cambios de la presión arterial sistólica en mm Hg (DS), según cuartil y por género

Cuartil 1		Cuartil 2		Cuartil 3		Cuartil 4	
mujeres	hombres	mujeres	hombres	mujeres	hombres	mujeres	hombres
-25.30 (0.66)	-25.36 (0.87)	-9.69 (0.21)	-9.83 (0.27)	-0.64 (0.18)	-0.92 (0.23)	14.17 (0.63)	13.68 (0.99)

sometieron a la cirugía. Al margen de esta controversia sobre la perdurabilidad de los efectos sobre la PA, existen fuertes evidencias de que la cirugía bariátrica mejora el perfil de riesgo cardiovascular y la diabetes.¹⁰⁸ Igualmente se observa mejora en la geometría y en la estructura cardíacas.¹⁰⁹⁻¹¹³ Esto parece producir un enlentecimiento en la progresión de la aterosclerosis y reduce la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular a 10 años.^{114,115} La magnitud de la disminución del riesgo y de los eventos cardiovasculares parece depender de la cantidad de kilogramos de peso reducidos.¹⁰⁸

La reducción de 6 gramos de sal por día en la dieta de los hipertensos se acompaña de una disminución de la PAS de 7.2 mm Hg (IC 95%: 5.6-8.8)¹⁰⁷ y se ha visto que la magnitud de la reducción de la PAS tiene alta correlación con el número de criterios de síndrome metabólico que se encuentran presentes.⁹⁵ Por eso, en los pacientes con HTA relacionada con la obesidad y resistentes al tratamiento, una dieta baja comparada con una dieta alta en sal podría ser capaz de disminuir la PAS y la PAD 22.7 y 9.1 mm Hg, respectivamente.⁹⁶

Importa destacar que la persistencia de los efectos beneficiosos sobre la PA, varios años después de concluidos los estudios, también se ha observado cuando se utilizó una modesta reducción del consumo de sodio en la lactancia.¹¹⁶

Tratamiento farmacológico

Las normas y las recomendaciones disponibles todavía no proporcionan consejos firmes para el manejo farmacológico, porque es limitado el número de estudios prospectivos en pacientes con HTA

relacionada con la obesidad o en pacientes con HTA y síndrome metabólico.^{99,100,117,118} No obstante, la mayoría de los grandes estudios con antihipertensivos publicados en los últimos 10 años¹¹⁹⁻¹²⁶ se llevaron a cabo incluyendo claramente a muchos sujetos con sobrepeso y obesidad (Figura 3). Sólo los muy ancianos del estudio HYVET¹²⁶ mostraron un IMC limítrofe entre normal y sobrepeso. Por los motivos expuestos no deberían esperarse resultados muy diferentes, en los sujetos con sobrepeso u obesidad, de los conseguidos en dichas investigaciones.

Los únicos estudios diseñados específicamente para los hipertensos obesos, ambos pequeños, fueron el TROPHY¹²⁷ y el CROSS.¹²⁸ El primero utilizó MAPA y comparó durante 12 semanas hidroclorotiazida y lisinopril contra placebo; ambos fármacos redujeron la PA sin diferencias entre ellos. El estudio CROSS mostró igual disminución de la PA con candesartán que con hidroclorotiazida; con el antagonista del receptor de la angiotensina se logró disminuir la actividad del SNS y mejorar la sensibilidad a la insulina.

El uso de diuréticos y de betabloqueantes como agentes de primera línea no parece recomendable en la HTA asociada con obesidad ya que ambos pueden ocasionar agravamiento de la dislipidemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa,^{93,94,100,122} especialmente si se emplean asociados. Estos efectos no se observan con los inhibidores de la ECA ni con los ARA II,^{93,94,100} o con los antagonistas cálcicos (AC), ya que son metabólicamente neutros. Si fuese imprescindible utilizar diuréticos, la indapamida presenta un efecto metabólico neutro y, de requerirse un betabloqueante, podrían utilizarse los nuevos

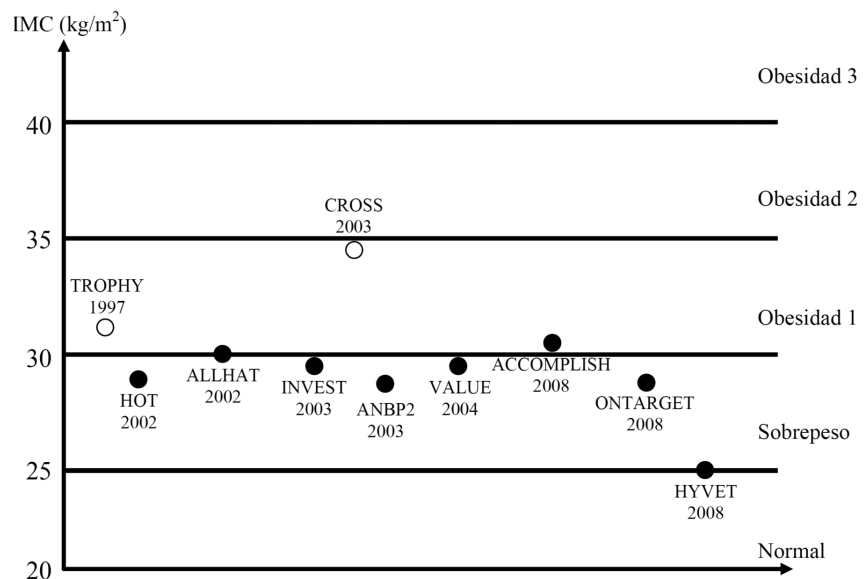


Figura 3. Índice de masa corporal de los participantes en los principales estudios con antihipertensivos publicados en los últimos 10 años (círculos negros) y en estudios en hipertensos obesos (círculos blancos).

(nebivolol, carvedilol), también con efecto metabólico neutro, pero con escasa información acerca de su utilidad para el tratamiento de la HTA.

En forma análoga a lo que ocurre con el tratamiento de la HTA resistente en general, los antagonistas de la aldosterona se pueden utilizar para tratar a la HTA asociada con obesidad que es resistente al tratamiento.¹²⁹⁻¹³¹ El efecto beneficioso del agregado de espironolactona en la HTA resistente se ha demostrado en varios estudios.¹³¹ Un uso más amplio de los antagonistas de la aldosterona en la HTA asociada con la obesidad, más allá de los casos de difícil control, es defendido por algunos basándose en que la aldosterona plasmática está elevada en los obesos.¹³¹

Como se comprende, la presencia de obesidad no excluye la coexistencia de otras causas habituales de HTA secundaria, además del SAOS, que siempre deben considerarse en la evaluación de los pacientes, especialmente en aquellos por encima de 50 años, como la HTA renovascular aterosclerótica, sobre todo en quienes asocian insulinoresistencia o diabetes y tabaquismo. También deben descartarse,

porque cursan con obesidad, la enfermedad y el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo.

Varios de los mecanismos, descritos precedentemente, que intentan explicar fisiopatológicamente la relación entre obesidad e HTA podrían en el futuro ofrecer nuevos blancos para los fármacos y los tratamientos antihipertensivos. En esta línea, cabe mencionar a los simpaticolíticos como el agonista del receptor de imidazolina moxonidina.^{132,133} También la adiponectina podría constituir un objetivo terapéutico prometedor¹³⁴ aún no explorado en seres humanos.

En los casos en los que la HTA no se controla con cuatro fármacos (inhibidores de la ECA o ARA + AC + diurético [preferiblemente indapamida] + antialdosterónicos), una vez normalizado el peso y descartadas causas secundarias, se ha propuesto últimamente como recurso terapéutico la desnervación simpática de la arteria renal por cateterismo.^{135,136} Esta costosa práctica es eficaz para reducir la PA pero no puede aún recomendarse porque se desconocen por el momento sus consecuencias a futuro para el organismo, para el riñón y para la arteria renal.¹³⁷

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks 2009; Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html. Accessed November 12, 2011.
2. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 6:e1000058, 2009.
3. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *New Engl J Med* 361:2252-2260, 2009.
4. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and Hypertension : A 2-Way Street? *Hypertension* 35:807-813, 2000.
5. Aylett M, Marples G, Jones K, et al. Evaluation of normal and large sphygmomanometer cuffs using the Omron 705CP. *J Hum Hypertens* 15:131-134, 2001.
6. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21:821-848, 2003.
7. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. NIH Publication NO. 98-4083, 1998.
8. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation of Obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645, 2009.
10. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ* 176:S1-S13, 2007.
11. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated March 2011; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed November 15, 2011.
12. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in Metabolic Syndrome Variables Since Childhood in Prehypertensive and Hypertensive Subjects. The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 48:33-39, 2006.
13. Tringler M, Rodriguez EM, Aguera D, Molina JD, Canziani JA, Diaz A. High Blood Pressure, Overweight and Obesity Among Rural Scholars from the Vela Project. A Population-Based Study from South America. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 19:41-46, 2012.
14. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373:1083-1096, 2009.

15. Thompson JA, Regnault TRH. In Utero Origins of Adult Insulin Resistance and Vascular Dysfunction. *Semin Reprod Med* 29:211-224, 2011.
16. Disponible en <http://www.indec.mecon.ar>. Sistemas de indicadores. Fecha de consulta 22-10-2012.
17. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 16:235-251, 1987.
18. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 207:928-934, 2008.
19. Carbajal HA, Salazar MR, Riondet B, et al. Variables asociadas a hipertensión arterial en una región de la Argentina. *MEDICINA (B Aires)* 61:801-809, 2001.
20. Piskorz D, Locatelli H, Gidekei L y cols. Factores de Riesgo en la Ciudad de Rosario. Resultados del Estudio Faros. *Rev Fed Arg Cardiol* 24:499-508, 1995.
21. Luquez H, Madoery RJ, de Loredo L y cols. Prevalencia de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Asociados. Estudio Dean Funes (Provincia de Córdoba Argentina) *Rev Fed Arg Cardiol* 28:93-104, 1999.
22. de Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D et al. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 30:335-339, 2004.
23. Salazar MR, Carbajal HA, Marillet AG, et al. Glomerular filtration rate, cardiovascular risk factors and insulin resistance. *Medicina (B Aires)* 69:541-546, 2009.
24. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 75:20-29, 2007.
25. Disponible en www.msal.gov.ar/ent/PDF/ENFR_2009_presentacion%20ppt.pdf (fecha de consulta 25-03-2011).
26. Echeverría R, Camacho R, Carbajal H y cols. Prevalencia de la hipertensión arterial en La Plata. *Medicina (B Aires)* 48:22-28, 1985.
27. De Lena SM, Cingolani HO, Almirón MA y cols. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en una Población Rural Bonaerense. *Medicina (B Aires)* 55:225-230, 1995.
28. Nigro D, Vergottini JC, Kushnir E y cols. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en la Ciudad de Córdoba. *Rev Fed Arg Cardiol* 28:69-75, 1999.
29. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens* 28:24-34, 2010.
30. Marin MJ, Fábregues G, Rodríguez P, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 80:121-129, 2012.
31. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in Obesity. *Med Clin N Am* 95:903-917, 2011.
32. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 11:107-111, 1997.
33. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R803-813, 2004.
34. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106:2533-2536, 2002.
35. Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-dosterone system. *Hypertension* 45:356-362, 2005.
36. Dorresteyn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev* 13:17-26, 2012.
37. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 24:789-796, 1998.
38. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, et al. Obesity induced hypertension: new insights into mechanism. *Hypertension* 45:9-14, 2005.
39. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H2031-2041, 2005.
40. Lau DCW. Molecular biology of obesity. In: Rees MCP, Karoshi M, Keith L, eds. *Obesity and Pregnancy*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd 2008:54-75.
41. Bełtowski J, Woźcicka G, Marciniak A, Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci* 74:2987-3000, 2004.
42. Canatan H, Bakan I, Akbulut M, et al. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr Res* 30:95-105, 2004.
43. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension* 56:623-628, 2010.
44. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-817, 1985.
45. Sechi LA, Melis A, Tedde R. Insulin hypersecretion: a distinctive feature between essential and secondary hypertension. *Metabolism* 41:1261-1266, 1992.
46. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 42:231-234, 2003.
47. Cao Y, Tao L, Yuan Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 46:413-419, 2009.
48. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 277:37487-37491, 2002.

49. Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest* 117:1718-1726, 2007.
50. Tan KC, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:765-769, 2004.
51. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diab Vasc Dis Res* 8:109-111, 2011.
52. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. *Arch Intern Med* 168:1617-1624, 2008.
53. Lima NKC, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 22:106-111, 2009.
54. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR et al. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: An updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 11:633-647, 2010.
55. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni PX, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 33:1008-1012, 1999.
56. Reaven GM. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13:238-243, 2011.
57. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship Between Insulin Resistance and an Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor. *JAMA* 287:1420-1426, 2002
58. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 109:1749-1753, 2012.
59. Salazar MR, Espeche WG, March CE et al. Optimal Uric Acid Threshold to Identify Insulin Resistance in Healthy Women. *Metab Syndr Relat Disord* 10:39-46, 2012.
60. Feig DI. Uric Acid and Hypertension. *Semin Nephrol* 31:441-446, 2011.
61. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:102-110, 2011.
62. Leite M. Uric acid and fibrinogen: age-modulated relationships with blood pressure components. *J Hum Hypertens* 25:476-483, 2011.
63. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med* 169:155-162, 2009.
64. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 45:34-38, 2005.
65. Torok E, Gyarfas I, Csukas M. Factors associated with stable high blood pressure in adolescents. *J Hypertens Suppl* 3(Suppl 3):S389-90, 1985.
66. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 42:247-252, 2003.
67. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension* 59:811-817, 2012.
68. Watanabe S, Kang D, Feng L, et al. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension* 40:355-360, 2002.
69. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism* 21:713-721, 1972.
70. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 10:512-516, 1987.
71. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 86:899-906, 2007.
72. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F625-631, 2006.
73. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, et al. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25:58-64, 1998.
74. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59:1498-1509, 2011.
75. Bloomfield GL, Sugerman HJ, Blocher CR, et al. Chronically increased intraabdominal pressure produces systemic hypertension in dogs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:819-824, 2000.
76. Aneja A, El-Atat F, McFarlane S, et al. Hypertension and obesity. *Recent Prog Horm Res* 59:169-205, 2004.
77. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 24:205-208, 2006.
78. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342:1378-1384, 2000.
79. Davies RJ, Crosby J, Vardi-Visy K, et al. Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnea and snoring. *Thorax* 49:335-339, 1994.
80. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 18:377-381, 1995.
81. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 32:1039-1043, 1998.

82. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep 6: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and hypertension. *Thorax* 59:1089-1094, 2004.
83. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1490-1496, 1996.
84. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 102:2607-2610, 2000.
85. Duchna HW, Stoohs R, Guilleminault C, et al. Vascular endothelial dysfunction in patients with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Wien Med Wochenschr* 156:596-604, 2006.
86. Gjorup PH, Sadauskienė L, Wessels J, et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 20:44-52, 2007.
87. Phillipps BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 17:61-66, 1999.
88. Moller DS, Lind P, Strunge B, et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 16:274-280, 2003.
89. Zhang XL, Yin KS, Wang H, et al. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 73:73-77, 2006.
90. Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:12-19, 2006.
91. Masserini B, Morigio PS, Donadio F, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest* 29:700-705, 2006.
92. Zhang XL, Yin KS, Li C, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum adiponectin level and mean arterial pressure in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 120:1477-1481, 2007.
93. Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev* 7:155-162, 2006.
94. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 23:1170-1178, 2010.
95. Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in nondiabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet* 373:829-835, 2009.
96. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 54:475-481, 2009.
97. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 42:878-884, 2003.
98. Dall'Asta C, Vedani P, Manunta P, et al. Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:110-114, 2009.
99. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
100. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28:1462-1536, 2007.
101. Kraschnewski JL, Boan J, Esposito J, et al. Long-term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)* 34:1644-1654, 2010.
102. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: The effects of non-pharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase 1. *JAMA* 267:1213-1220, 1992.
103. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-Term Effects of Weight Loss and Dietary Sodium Reduction on Incidence of Hypertension. *Hypertension* 35:544-549, 2000.
104. Salazar MR, Carbajal HA, Aizpurúa M, et al. Decrease of blood pressure by community-based strategies. *Medicina (B Aires)* 65:507-512, 2005.
105. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Xenopoulos SL. Nical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27:155-161, 2004.
106. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:761-775, 2006.
107. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365:1389-1397, 2005.
108. Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Op Cardiol* 26:555-561, 2011.
109. Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 51:1342-1348, 2008.
110. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol* 105:550-556, 2010.
111. Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation* 118:2091-2102, 2008.
112. Owan T, Avelar E, Morley K, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol* 57:732-739, 2011.

113. Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C, et al. Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid obesity: a 3-year follow-up study. *J Hypertens* 25:439-447, 2007.
114. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357:741-752, 2007.
115. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357:753-761, 2007.
116. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JCM, Hazebroek AAJM, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term Effects of Neonatal Sodium Restriction on Blood Pressure. *Hypertension* 29:913-917, 1997.
117. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Clinical Guideline Centre. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK) 2011.
118. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertension para el Diagnostico, Estudio, Tratamiento y Seguimiento de la Hipertensión Arterial, 2011. Disponible en www.saha.org.ar
119. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
120. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 288:2981-2997, 2002.
121. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2805-2816, 2003.
122. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 348:583-592, 2003.
123. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363:2022-2031, 2004.
124. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 359:2417-2428, 2008.
125. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008.
126. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 358, 2008.
127. Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML for the Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in Obese Hypertensive Patients. A Multicenter Placebo-Controlled Trial. *Hypertension* 30:140-145, 1997.
128. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 21:1761-1769, 2003.
129. Jansen PM, Danser JA, Spiering W, van den Meiracker AH. Drug mechanisms to help in managing resistant hypertension in obesity. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12:220-225.
130. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117:e510-e526, 2008.
131. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 43:41-47, 2004.
132. Biaggioni I. Should we target the sympathetic nervous system in the treatment of obesity-associated hypertension? *Hypertension* 51:168-171, 2008.
133. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 60:621-629, 2006.
134. Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 10:676-683, 2010.
135. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373:1275-1281, 2009.
136. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1903-1909, 2010.
137. Persu A, Renkin J, Thijs L, Staessen JA. Renal Denervation. Ultima Ratio or Standard in Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension* 60:596-606, 2012.
138. Zicha J KJ. Ontogenic aspects of hypertension development: Analysis in the rat. *Physiological Reviews* 79:1227-1282, 1999.

Los antirrenínicos

Autor: Dr. Alejo Grosse

Institución: Ex Presidente Distrito NOA SAHA; Ex Vicepresidente II SAHA; Director de G & R Investigaciones Clínicas, Tucumán, Argentina

Introducción

Una de las funciones principales del sistema renina-angiotensina (SRA) en los mamíferos consiste en mantener la homeostasis ante situaciones de hipovolemia y depleciones agudas de sodio. En este aspecto, este sistema, que algunos autores llaman defensivo, tiene una gran capacidad de reacción por medio de numerosos efectores, los más importantes de los cuales son la angiotensina II (ANG II) y la aldosterona. Ésta es la explicación por la cual los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los receptores de AT1 de la angiotensina II (ARA2) se hacen más vulnerables homeostáticamente ante las hemorragias agudas y los cuadros de deshidratación.¹

En individuos normotensos, el SRA no parece tener un papel fundamental en el control de la presión arterial (PA). Por eso, los ARA2 y los IECA suelen modificar poco la PA en individuos sanos.²

En la búsqueda de nuevos hipotensores bloqueadores del SRA en la etapa inicial de la cascada enzimática, ha sido trascendente el descubrimiento e investigación de la hendidura hidrófila interlobular de la renina (REN), responsable de su acción enzimática.³

Datos relevantes del desarrollo de los "kirenes"

Mediante el desarrollo y el diseño molecular se han sintetizado numerosos antirrenínicos (enalkiren, zankiren, ciproskiren, remikiren, aliskiren),

medicamentos que tienen afinidad específica por el llamado bolsillo hidrófilo de la REN el cual, al ser ocupado por estos fármacos, produce un bloqueo de la capacidad de esta enzima para degradar la molécula de angiotensinógeno.⁴

Desde el punto de vista de la investigación, estos medicamentos tienen la dificultad de que, a pesar de tener una afinidad específica ante las reninas humanas (PM 36 a 40 kD), su actividad era casi nula frente las reninas de los animales de experimentación habituales. Por eso, para el estudio de estas drogas se ha recurrido a ratas gravemente hipertensas doblemente transgénicas (dTGR), que expresan genes para la REN y la ANG humanas y de primates, como en los monos títi.⁵ De todos los medicamentos que están en estudio, el único comercializado hasta la fecha en nuestro país es el hemifumarato de aliskiren. Es una molécula pequeña (609.8 kD), hidrófila, no peptídica y con pronunciada capacidad de difusión en los líquidos tisulares.

Farmacocinética del aliskiren

In vitro, el aliskiren es un potente inhibidor de la REN humana (0.6 nM) y, al ser administrado por vía intravenosa u oral a monos títi con depleción de sodio, produce inhibición de la actividad de la REN plasmática (ARP), incrementos significativos de la prorenina y la REN circulante, disminución de la concentración de ANG II y descenso de manera importante y sostenida de la PA.⁴

Al administrar 75 mg de aliskiren por vía oral a los seres humanos, la concentración máxima sanguínea se alcanza a las 1 a 3 h; tiene una vida media de 40 h, una biodisponibilidad absoluta del 2.6% y una unión con las proteínas plasmáticas de aproximadamente el 50%. Estas características farmacocinéticas son poco alteradas por la edad, por lo cual no parece necesario modificar las dosis en pacientes añosos. Desde el punto de vista de la clínica, la prolongada vida media de este medicamento se ha puesto en evidencia con monitoreos ambulatorios de la PA, en los cuales se constató que la protección hipotensora sobrepasa las 24 h. A las dos semanas de suspendido el tratamiento, llevado a cabo durante 8 semanas, los valores de PA fueron inferiores a las cifras basales elevadas registradas al inicio del estudio.⁶

La degradación metabólica hepática del aliskiren es de sólo el 5% y se realiza fundamentalmente por medio de la enzima CYP 3A4; por el riñón se elimina aproximadamente el 1%, por lo cual más del 90% se elimina por las heces en forma inalterada. Esta particularidad farmacocinética hace que prácticamente no sea necesario un ajuste de medicación en pacientes con daño hepático o renal de intensidad moderada o grave. Tampoco hay datos de que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes con diabetes tipo 2.⁷

Usos terapéuticos

El aliskiren puede ser combinado sin precauciones especiales con los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450 (ketoconazol, eritromicina, cimetidina, etc.) y puede ser coadministrado con los fármacos de la terapéutica cardiovascular habitual, como amlodipina, valsartán, ramipril, warfarina, digoxina, hidroclorotiazida, lovastatina y atenolol.

No debe ser administrado junto con ciclosporina A, ya que existe una interferencia farmacocinética entre ambos.

Se ha determinado que la dosis terapéutica óptima son 150 mg diarios; el efecto hipotensor máximo se obtiene con 300 mg después de 6 semanas de tratamiento. Con dosis de 150 mg el efecto hipotensor es semejante al de la monoterapia con 10 mg de lisinopril o 150 mg de irbesartán, en una amplia gama de pacientes (obesos, diabéticos y gerontes).⁸

Combinando aliskiren con amlodipina se ha comprobado una acción sinérgica estadísticamente significativa, con menor incidencia de edemas. La asociación de aliskiren con tiazidas produce una potenciación del efecto hipotensor, semejante a lo que ocurre con IECA y ARA2.

La tolerancia de este medicamento a largo plazo (12 meses/1 625 pacientes) es semejante a la del

placebo. En el 2.3% de pacientes medicados con 300 mg de aliskiren se han informado cuadros moderados de diarrea, en comparación con el 1.2% de los sujetos que recibieron placebo.

Nussberger y col., publicaron en 2007 un interesante estudio donde compararon el efecto hipotensor de 150 mg de aliskiren con 150 mg de ibesartán, y los efectos de ambos medicamentos sobre los mecanismos contrarreguladores del SRA.

Estudiaron 652 pacientes y llegaron a la conclusión que el efecto hipotensor de la dosis de aliskiren es semejante a la del ibesartán. Al evaluar comparativamente los efectos de estos fármacos sobre la ARP, se observó que 150 mg diarios de aliskiren la reducen en un 69%, mientras que, a igual dosis de irbesartán, ésta aumenta un 109%.⁹

Al respecto, es importante recordar que los betabloqueante y los kirenes disminuyen la ARP, los antagonistas cálcicos la elevan moderadamente, un poco más las tiazidas, aún más los IECA y el incremento máximo se observa con los ARA2. Por otro lado, los kirenes aumentan notablemente las concentraciones de la REN circulante, aunque gran parte de ésta es enzimáticamente inactiva por estar bloqueada por el medicamento.

De Sica y col. comprobaron que la ARP reducida por el aliskiren prácticamente no es incrementada si el aliskiren se asocia con 50 mg diarios de hidroclorotiazida.¹⁰

En la evaluación del daño de órgano blanco en los seres humanos, en el estudio ALLAY se demostró que el aliskiren fue tan efectivo como el losartán para reducir la masa ventricular de estos pacientes; asimismo, el estudio ALOFT demostró reducciones significativas del péptido natriurético tipo N (BNP), marcador del grado de insuficiencia del NT-proBNP, que es precursor del BNP en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca.^{11,12}

Uso asociado de drogas que actúan sobre el SRA

¿Qué ocurre cuando el aliskiren se combina con un IECA o un ARA2? Antes de hacer un análisis de este aspecto, es conveniente recordar que hubo muchas expectativas en lo que se refiere a las posibles ventajas de esta asociación, por el hecho de que estos hipotensores, a pesar de actuar sobre el mismo sistema, presentan mecanismos de acción diferentes, por lo cual esta asociación podría generar efectos sinérgicos. Esta hipótesis se basaba en el hecho de que el tratamiento de varios meses de duración con los IECA produce una normalización paulatina de los valores inicialmente descendidos de la ANG II (escape de la ANG I), por lo cual parecía que podría ser ventajoso el agregado de los ARA2.

Los datos indican que, cuando se asocian IECA y ARA2 en dosis bajas, se constata un efecto sinérgico hipotensor entre estos medicamentos. Cuando estas familias de fármacos se vinculan en dosis elevadas, la situación cambia como lo ha puesto en evidencia el estudio Ontarget, de tipo multicéntrico, finalizado en 2008, en el cual participaron 23 400 pacientes durante aproximadamente cuatro años. Un tercio de esta población recibió 80 mg de telmisartán, otro tercio, 10 mg de ramipril y el resto, la asociación de ambos fármacos en las mismas dosis. La comparación del efecto hipotensor de los tres grupos de pacientes cardiológicos no demostró diferencias hipotensoras significativas, pero el grupo que recibió el tratamiento combinado presentó mayor cantidad de efectos colaterales.¹³

En el caso de combinaciones de aliskiren con IECA (ramipril), se ha visto que existe un efecto hipotensor sinérgico entre ambos fármacos, tanto en dosis terapéuticas habituales (5 a 150 mg) como elevadas (10 a 300 mg), con una menor incidencia de tos inducida por el ramipril.¹⁴

El estudio ALTITUDE (n = 8 450, 4 años de duración) planteó la hipótesis de que se podría incrementar el efecto antiproteinúrico producido por un bloqueo simple del SRA con el agregado de aliskiren, en pacientes diabéticos, con insuficiencia cardíaca o con deterioro renal. Una de las razones de esta suposición fue que la combinación de aliskiren con un ARA2 no produce modificaciones de los valores de la ARP, hecho opuesto a lo que ocurre cuando se combina un IECA con ARA2, donde existe un pronunciado incremento de la ARP por efecto sumatorio. A pesar de muchas expectativas, aproximadamente a los dos años, este estudio fue interrumpido debido al incremento de la mortalidad del grupo.¹⁵ En lo que se refiere a los receptores celulares de la

prerrenina y de la REN, es interesante analizar qué acciones tendrían los kirenes.

Como se mencionó anteriormente, los kirenes incrementan los valores de la REN circulante inactiva, pero no pierden la afinidad por los receptores celulares. Según lo descrito por Nguyen y col. hasta ahora, se han identificado fundamentalmente dos grupos de receptores de las membranas celulares de los órganos blanco: los que liberan ANG II a nivel extracelular o intracelular por la unión con la prerrenina y la REN circulante, y los que activan mecanismos enzimáticos intracelulares sin la liberación de la ANG II. Al parecer, los kirenes tendrían un efecto protector celular ante receptores de membrana que liberan ANG II. Por el contrario, los valores elevados de la REN circulante, inactivada por los kirenes, estimularían intensamente los receptores no mediados por la ANG II, generando efectos proinflamatorios y oxidativos.^{16,17}

Las reflexiones teóricas necesitan evidencias para conocer cuáles serían los resultados reales de estos fármacos a nivel celular. Si bien han comenzado a ser descritos, aún no son suficientes.

Conclusiones

Los kirenes, representados actualmente en nuestro medio por el aliskiren, por su inhibición en la etapa inicial de la cascada renina-angiotensina, por su eficacia antihipertensiva, su larga vida media, la buena tolerancia, su casi nulo proceso de transformación metabólica y la escasa interacción con otros medicamentos, así como por el notorio efecto antiproteinúrico demostrado, parecería que representan una interesante propuesta terapéutica para la hipertensión arterial en algunas condiciones clínicas, como hipertensos que padecen un marcado deterioro renal y hepático.

Bibliografía

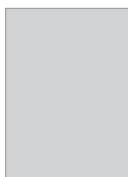
- Schalekamp MA, et al. (Chapter 7) En: Robertson JIS and Nicholls MG, Eds. The Renin Angiotensin System. Kent UK, Times Mirror Inter Publ Ltd. 1:6.1-7.14; 1993.
- Azizi M, et al. Additive effects of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 92:825-34, 1995.
- Danser A, et al. Prorenin, rennin, angiotensinogen, and angiotensin converting enzyme in normal and failing human hearts. *Circulation* 96(1):220-6, 1997.
- Wood JM, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 308:698-705, 2003.
- Wood JM, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 23:417-26, 2005.
- Vaidyanathan S, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 47:453-460, 2007.
- Vaidyanathan S, et al. Pharmacokinetics and safety of the novel oral renin inhibitor aliskiren in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 79:64(P1-21), 2006.

8. Ohb, M, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 49:1157-1163, 2007.
9. Nussberger J, et al. Plasma renin and the antihypertensive effect of the orally active renin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. *Int J Clin Pract* 61(9):1461-8, 2007.
10. Sica D, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is well tolerated and has sustained BP-lowering effects alone or in combination with HCTZ during long-term (52 weeks) treatment of hypertension. *Eur Heart J* 27(Suppl. 1):121 (Abstract P797), 2006.
11. ALOFT Study design. ALOFT – aliskiren observation of heart failure treatment: efficacy and safety of aliskiren added on top of standard therapy in adults (18 years) with stable heart failure. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00219011?order=1> Accessed February 28, 2006.
12. ALLAY Study design. A clinical study comparing the efficacy and safety of aliskiren in combination with losartan compared to losartan on the regression of left ventricular hypertrophy in overweight patients with essential hypertension. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00219141?order=82316> Accessed February 28, 2006.
13. Ontarget Study Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008.
14. Uresin Y, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramiprilin patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 24(Suppl. 4):S82(P4.269), 2006.
15. AVOID Study design. Safety and efficacy of aliskiren in patients with hypertension, type 2 diabetes and proteinuria. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00097955?order=3> Accessed
16. Nguyen G, et al. The biology of the (pro) renin receptor. Institut de la Santé et de la Recherche Medicale, Paris - Copyright 2010 by the American Society of Nephrology.
17. Nguyen G, et al. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 50:1897-903, 1996.

Inmunidad celular sistémica y local en la aterosclerosis de la arterial renal

Autor: Dra. Carol Kotliar

Institución: Directora del Departamento de Desarrollo Académico, Directora del Centro de Hipertensión Arterial, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.



Carol Kotliar describe para SIIC su artículo **Local and systemic cellular immunity in early renal artery atherosclerosis**. Kotliar C, Juncos L, Inserra F, de Cavanagh EM, Chuluyan E, Aquino JB, Hita A, Navari C, Sánchez R, editado en *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7(2):224-30, Febrero 2012. La colección en papel de *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada por SIIC

Data Bases.

Nuestro estudio está enfocado a mejorar el conocimiento sobre la respuesta inmunológica celular en la aterosclerosis, particularmente en la que tiene lugar tempranamente en las arterias renales. A continuación, comentaremos algunos aspectos relevantes de los resultados de nuestra investigación:

1) Los niveles encontrados de linfocitos T CD4+, células dendríticas (CD) maduras, células S100+ y CD83+ estuvieron significativamente incrementados en la enfermedad renovascular aterosclerótica (ERVA) temprana y subclínica.

2) Las células CD4+, tanto de los pacientes como de las muestras de autopsia con ERVA, no expresaron CD25, un marcador de activación celular y de los linfocitos T reguladores, lo que parece sugerir una respuesta de tipo proinmunogénica.

3) En el análisis de las muestras de placas de aterosclerosis, la relación observada de CD25/CD4 fue 4 veces menor en comparación con muestras obtenidas de arterias normales, lo cual sustentaría la idea de la existencia de un estado proinflamatorio avanzado en las arterias con ERVA.

4) El incremento y posible reclutamiento de las CD cumpliría un papel importante en los estadios inicia-

les de desarrollo de la ERVA. Los resultados son coincidentes con la presencia de un sistema de interrelaciones de los mediadores inmunoinflamatorios que favorecerían la acción local y sistémica de las CD en la liberación de citoquinas y quimioquinas atrayentes de células T.

5) El hallazgo de un incremento de la relación CD4/CD8 parece ser similar al descrito en otras condiciones de fuerte arraigo autoinmune, como en la esclerosis múltiple. Es probable que este resultado se presente vinculado con un mecanismo de diseminación del epítipo activado por la exposición limitada al o a los antígenos específicos que inicialmente causarían una respuesta inmune moderada. Dicha respuesta moderada inicial estaría seguida por una mayor exposición antigénica que expandiría el efecto. Estos mecanismos serían compatibles con la aparición de eventos locales que acontecerían en áreas discretas, sin un importante compromiso sistémico.

En síntesis, este estudio mostró evidencias sobre la presencia de mecanismos de inmunidad celular adaptativa en pacientes hipertensos con ERVA temprana. Su diagnóstico y evolución podrían eventualmente ser monitoreados por medio del análisis de marcadores

res de inmunidad celular en muestras de sangre periférica. A su vez, estos resultados podrían fundamentar el desarrollo de investigaciones futuras que examinen intervenciones diagnósticas y potencialmente

preventivas en la aparición de la ERVA temprana. La relevancia de esta posibilidad clínica podría verse acrecentada ante la falta de consenso sobre el manejo en estadios más avanzados de estas enfermedades.

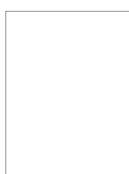
Bibliografía

- Grivel JC, Ivanova O, Pinegina N, et al. Activation of T lymphocytes in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(12):2929-37, 2011.
- Textor SC, Lerman LO. Inflammatory cell markers as indicators of atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7(2):193-5, 2012.
- González Parías JL, Duque Giraldo VE, Velásquez-Lopera MM. FOXP3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales. *Inmunología* 29(2):74-84, 2010.
- Mor A, Luboshits G, Planer D, et al. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 27(21):2530-7, 2006.

La desnutrición oculta durante etapas tempranas del crecimiento: origen de enfermedades cardiovasculares y renales

Autor: Dra. Analía Tomat

Institución: Investigadora Adjunta del CONICET; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; IQUIMEFA-CONICET, Buenos Aires, Argentina



Analía Tomat describe para SIIC su artículo **Mild zinc deficiency in male and female rats: Early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology**. Tomat AL, Veiras LC, Aguirre S, Fasoli H, Elesgaray R, Caniffi C, Costa MA, Arranz CT, editado en *Nutrition* 2012 Dic 27. doi:p11: S0899-9007(12)00364-4. 10.1016/j.nut.2012.09.008. [Epub ahead of print].

La colección en papel de *Nutrition* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en XXXX. Indizada por **SIIC Data Bases**.

La ingesta inadecuada de minerales y vitaminas durante el crecimiento constituye un problema de salud importante, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, particularmente en embarazadas, lactantes y niños que tienen una dieta desequilibrada. La crisis económica actual, el estilo de vida poco saludable y el mayor consumo de alimentos elaborados a base de harinas, azúcares y grasas han sido el principal impulso para esta afección, conocida como desnutrición oculta, que permite tener un buen peso corporal o sobrepeso pero presentar al mismo tiempo carencia de micronutrientes fundamentales para el cuerpo humano, como diversas vitaminas, zinc, hierro, calcio y ácido fólico.^{1,2}

Más aún, este desequilibrio nutricional durante etapas críticas del desarrollo puede ser responsable de la programación *in utero* de enfermedades como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial en la vida adulta. Entre los mecanismos involucrados se encuentran cambios epigenéticos,

alteración de la organogénesis, remodelación por procesos apoptóticos y alteraciones hormonales y metabólicas.^{1,2}

En este sentido, estudios experimentales demostraron que la deficiencia moderada de zinc en ratas machos durante la vida intrauterina y el crecimiento posnatal induce un incremento de la presión arterial y altera la morfología y la función renal en la adultez.³ Posteriormente, se determinó si dichas alteraciones renales observadas en la vida adulta ya se manifiestan en etapas tempranas de la vida y si, además, existen diferencias de género en las adaptaciones producidas por esta injuria nutricional.⁴

Para ello, ratas Wistar hembra fueron alimentadas con una dieta baja en zinc (8 ppm de zinc) y ratas control recibieron 30 ppm de zinc, durante la preñez y la lactancia. Se evaluaron los efectos de la deficiencia moderada de zinc sobre la morfología renal, el estrés oxidativo, la apoptosis y el sistema del óxido nítrico (NO) en las crías machos y hembras de 21 días de vida (destete).⁴

Como en otros modelos de programación fetal, esta deficiencia indujo un retraso en el crecimiento y alteraciones en el proceso nefrogénico, ya que se comprobó un menor número de nefronas acompañado de una hipertrofia glomerular compensadora. El incremento de la superficie filtrante de los glomerulos remanentes se observó en todas las regiones de la corteza renal en las crías hembras, mientras que en los machos sólo se registró en las zonas más inmaduras.

Sin embargo, dichas alteraciones no se asociaron con la activación de procesos apoptóticos o signos de fibrosis en la corteza renal en esta etapa temprana del desarrollo, a diferencia de lo observado en adultez.

Por otra parte, este daño nutricional durante la nefrogénesis indujo incremento de la peroxidación lipídica y disminución de la actividad de enzimas antioxidantes, que fue más notorio en hembras que en machos.

Las diferencias innatas de género encontradas en las alteraciones morfológicas renales y en los sistemas antioxidantes podrían constituir diferentes mecanismos de adaptación a la deficiencia de zinc

y predispondrían de modo diferente a enfermedades cardiovasculares en la vida adulta.

Finalmente, nuestro estudio reafirma que la deficiencia de zinc durante la vida fetal y la lactancia induce una disminución de la actividad del sistema del NO renal. El NO, principalmente generado por la NO sintasa (NOS) endotelial, contribuiría a reducir la resistencia vascular renal y aumentar el flujo sanguíneo renal durante el desarrollo posnatal. La menor producción de NO no se asociaría con una menor expresión de las isoformas de la NOS. Por el contrario, existiría una menor biodisponibilidad de esta molécula debido al incremento de las especies reactivas de oxígeno observado en este modelo.

Por lo tanto, esta investigación destaca la importancia de la adecuada ingesta de zinc durante la vida fetal y la lactancia para prevenir la aparición de alteraciones renales tempranas e irreversible que pueden predisponer al surgimiento de enfermedades cardiovasculares y renales en la adultez. Es por ello que deberían considerarse programas de suplemento de zinc, cambios del estilo de vida nutricional, o ambos, durante estas etapas de la vida.

Bibliografía

1. Christian P, et al. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr* 140(3):437-45, 2010.
2. Arranz CT, et al. Orígenes fetales de las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta por deficiencia de micronutrientes. *Clin Invest Arterioscl* 24(2):71-81, 2012.
3. Tomat AL, et al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R543-9, 2008.
4. Tomat AL, et al. Mild zinc deficiency in male and female rats: Early postnatal alterations in renal nitric. *Nutrition* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.09.008>. En prensa.

La espironolactona impide la activación simpática y la resistencia a la insulina inducidas por la clortalidona en pacientes hipertensos

Autor: Dr. Roberto Parodi

Institución: Docente de grado y postgrado en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

La clortalidona es uno de los diuréticos más probados en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y a la vez una de las primeras opciones de tratamiento recomendadas por el JNC VII. Se ha demostrado que su uso se asocia con una activación del sistema nervioso simpático y promueve un incremento de la resistencia a la insulina, eventos perjudiciales en la patogenia del daño vascular y del riesgo cardiovascular. Los mecanismos subyacentes de estos efectos perjudiciales son desconocidos, aunque cierta información en animales sugiere que podría deberse al exceso de angiotensina y aldosterona.

Este estudio tuvo por objetivo intentar demostrar si la adición de espironolactona o irbesartán al tratamiento con clortalidona mejora este perfil de activación simpática y resistencia a la insulina.

Incluyó a 17 pacientes con HTA estadio 1, sin tratamiento previo.

Se demostró que el tratamiento con clortalidona sola incrementa significativamente la actividad simpática y que la adición de espironolactona reinstaura la actividad simpática a los niveles basales; en cambio, la adición de irbesartán falló en retornar la actividad simpática a niveles previos, a pesar del descenso similar en las cifras de presión arterial.

Algo similar sucedió con los índices de resistencia a la insulina, es decir, incremento con el uso de clortalidona sola, situación que no se detectó cuando fue utilizada en combinación con espironolactona.

En conclusión, este estudio demuestra efectos beneficiosos de la espironolactona en atenuar la activación simpática y la resistencia a la insulina promovida por la administración de clortalidona, independientemente de la reducción de la presión arterial; estos efectos beneficiosos no fueron detectados con el irbesartán. Si bien los autores concluyen que el tratamiento combinado de clortalidona con espironolactona podría constituir un esquema preferible sobre la clortalidona sola, estimo que el número de pacientes escaso y el diseño del estudio, sumado al breve seguimiento, la ausencia de placebo y con criterios de valoración basados en mecanismos fisiopatogénicos sólo permiten señalar lo interesante de los hallazgos y abrir una línea de estudios clínicos con esta combinación de fármacos. A su vez, la espironolactona cada vez va teniendo más lugar en el tratamiento de la HTA, más allá de la indicación específica en casos de hiperaldosteronismo primario y su uso en esquemas de tratamiento combinado en HTA resistente y de difícil manejo, como en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los beneficios demostrados en este estudio resultan prometedores y generan expectativas en si se asocian con beneficios a largo plazo y con repercusión clínica.

Comentario realizado por el **Dr. Roberto Parodi** sobre la base del artículo *Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients*, de los autores Raheja P, Price A, Wang Z, et al., integrantes de la University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:319-325, 2012.

Mecanismos de modulación del cotransporte sodio-cloruro por la angiotensina

Autor: Dr. Walter Manucha

Institución: Investigador Adjunto IMBECU-CONICET en Ciencias Médicas; Docente Investigador, Facultad de Ciencias Médicas; Profesor de Farmacología, Departamento de Patología, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

En este interesante artículo se destacan nuevas evidencias relacionadas con la regulación que, independiente de la aldosterona (Aldo), ejerce la angiotensina II (Ang II) sobre el cotransportador sodio/cloro sensible a la tiazida (NCC), así como los mecanismos celulares comprometidos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un importante modulador de la excreción renal de sal como de la presión arterial. En tal sentido, por muchos años se pensó que el aumento de la reabsorción de sal inducida por la Ang II se debía principalmente a su efecto sobre la glándula adrenal, induciendo a la Aldo. Sin embargo, actualmente se conoce que la Ang II modula la expresión, la localización apical y la fosforilación del NCC por mecanismos independientes de la Aldo. Es de interés conocer que enfermedades por mutación de genes *WNK1*, *WNK4*, *kelch-3* o *culina 3*, como el pseudohipoaldosteronismo tipo II (PHAI) o la hipertensión hiperpotasémica familiar, resultan sensibles al tratamiento con tiazidas. La WNK4 es una quinasa de la nefrona distal, que inhibe la actividad y la expresión del NCC en la membrana apical. Además, la WNK4 condiciona la fosforilación del NCC, lo que a su vez parece activar el tráfico hacia la membrana del NCC. Además, otro mecanismo importante para regular la actividad del cotransportador es la degradación del NCC. En tal sentido, la WNK4 promueve la inhibición del NCC desviando el tráfico hacia los lisosomas. También, el NCC resulta sustrato de la E3-HECT ubiquitina ligasa Nedd4-2, que promueve la internalización del NCC. Mutaciones en la quinasa WNK4 producen PHAI, probablemente imitando el efecto de la Ang II por medio de la hiperactivación del cotransportador NCC. Finalmente, la Ang II induce activación del NCC en el túbulo contorneado distal y la existencia de PHAI, un síndrome cuya etiopatogenia probablemente se deba a la activación fisiopatológica del NCC, lo cual ha revelado que la WNK4 participa en la señalización de la Ang II sobre el cotransportador NCC. Estos hallazgos abren la posibilidad de nuevas dianas farmacológicas para el bloqueo selectivo del receptor AT de la Ang II, lo que puede inducir en la nefrona distal un efecto diurético equivalente al de las tiazidas, sin mediar efectos mineralocorticoideos. Además, el desequilibrio de estos nuevos moduladores moleculares podría justificar cierta refractariedad a tratamientos clásicos de estados hipertensivos con bloqueantes AT, antagonistas del calcio o antagonistas de receptores de Aldo. Finalmente, la creación de nuevas moléculas dirigidas a la WNK4 permitirá un manejo más específico y eficiente de nuestros pacientes hipertensos.

Comentario realizado por el **Dr. Walter Manucha** sobre la base del artículo *Mechanisms of sodium-chloride cotransporter modulation by angiotensin II*, de los autores Castañeda-Bueno M, Gamba G, integrantes de la Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalpán, México.

El artículo original fue editado por *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21:516-522, 2012.

Estilo de vida, tratamiento antihipertensivo y riesgo de ACV hemorrágico e isquémico

Autor: Dr. Gustavo H. Cerezo

Institución: Jefe del Área Prevención Cardiovascular, Hospital Aeronáutico Central, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Es bien conocido que el estilo de vida tiene directa repercusión sobre la salud arterial y, consecuentemente, sobre los eventos vasculares que su enfermedad produce. Ha sido suficientemente demostrado que una dieta saludable, acompañada de un índice de masa corporal adecuado, no fumar, hacer actividad física de intensidad moderada, entre otros hábitos, reduce la enfermedad vascular aterosclerótica y la morbimortalidad de los individuos. A pesar de los conocimientos, los hábitos poblacionales no son saludables y tienden a empeorar, especialmente en los países con menores ingresos económicos. En este contexto, es relevante continuar estudios epidemiológicos que revisen estos temas, particularmente cuando exploran terrenos aún no bien conocidos. Éste es el caso del trabajo *Lifestyle factors and antihypertensive treatment on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke*, publicado recientemente en *Hypertension* por Zhang y colaboradores, en el cual evaluaron la relación entre cinco hábitos de vida saludables, la hipertensión en distintas modalidades (con tratamiento antihipertensivo o sin éste, controlada y no controlada, con conocimiento o no de dicha afección) y el riesgo de padecer un evento vascular cerebral, ya sea isquémico o hemorrágico.

Las conclusiones fueron relevantes, puesto que la población que presentaba tres o más hábitos saludables tenía menos probabilidad de sufrir un evento vascular cerebral, ya sea isquémico o hemorrágico (tanto los hombres como las mujeres), con diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos de pacientes: hipertensos tratados, no tratados, controlados y no controlados, advertidos de su hipertensión y no advertidos. Esta diferencia también se trasladaba a los no hipertensos.

Entre las fortalezas del presente estudio se destacan la cantidad de individuos estudiados, casi 37 000 personas en seis áreas geográficas de Finlandia, la metodología correcta para obtener la muestra poblacional y el seguimiento, que ronda los 14 años en promedio. Como debilidades podemos mencionar: la información relativa a los hábitos de los pobladores fueron encuestas que estos respondían en sus casas en el momento de ingresar al estudio, lo cual puede disminuir la certeza de esos datos; la definición de hipertensión arterial, para la cual se consideró un valor de corte de 160 mm Hg para la presión arterial sistólica y de 95 mm Hg para diastólica, lo cual dista de los conceptos actuales que toman valores de 140/90 mm Hg, respectivamente. Este error, explicado por el año de inicio del estudio y las recomendaciones de las normativas locales de aquella época, fue parcialmente subsanado con un análisis de datos con valores de corte de 140/90 mm Hg, en el cual la diferencia continuaba siendo estadísticamente significativa. Creo que este estudio vale el tiempo de lectura que conlleva porque permite formar y profundizar la conciencia del clarísimo beneficio de una vida saludable en todos los grupos de pacientes, inclusive en aquellos bajo tratamiento farmacológico adecuado y con hipertensión controlada.

Comentario realizado por el **Dr. Gustavo H. Cerezo** sobre la base del artículo *Lifestyle Factors and Antihypertensive Treatment on the Risks of Ischemic and Hemorrhagic Stroke*, de los autores Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G, integrantes de la Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:906-912, 2012.

Rigidez arterial: marcador intermedio de eventos cardiovasculares

Autor: Dr. Claudio Majul

Institución: Jefe de Sección Hipertensión Arterial, Hospital General de Agudos Francisco Santojanni; Médico de planta de Cardiología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

En las últimas décadas ha crecido el interés por la investigación de la rigidez arterial (RA) en pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CV), como los hipertensos, en quienes se comprobó que mayor RA indica mayor riesgo de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia cardíaca.

La medición de la RA comenzó a identificarse como un marcador intermedio de eventos CV.

Los estudios que evalúan criterios de valoración importantes (IAM, ACV, mortalidad) como resultado del tratamiento u otras intervenciones son los más confiables, pero también los más onerosos, ya que requieren largo tiempo de seguimiento. Por ello, los marcadores intermedios o surrogantes de enfermedad CV crecieron como una alternativa importante para la evaluación de criterios de valoración importantes.

En la publicación comentada, los autores analizaron en forma detallada y clara si la medición de la RA reúne los requisitos necesarios para ser considerada un marcador intermedio de enfermedad CV.

Para que un marcador intermedio sea reconocido como tal, debe cumplir 6 etapas de evaluación. La RA cumple en forma contundente cuatro de ellas.

Estudios prospectivos demostraron que la RA: 1) es mayor en pacientes con eventos CV en comparación con aquellos sin eventos; 2) es un predictor de mortalidad total y CV futura, incluso contemplando los factores de riesgo clásicos; 3) la medición de la RA suma valor predictivo a los factores de riesgo clásicos; 4) determinar la RA puede reclasificar el riesgo CV clásico (Framingham) cambiándolo a un estadio mayor o menor.

Sin embargo, el estudio de la RA requiere mayor investigación en cuanto a establecer que la disminución de la RA está relacionada con reducción de eventos CV, así como en la evaluación de la relación costo/beneficio de su empleo en la práctica clínica.

La conclusión de esta interesante revisión es que el estudio de la RA cumple la mayoría de los requisitos para ser un marcador intermedio de eventos CV. No obstante, son necesarios estudios prospectivos que establezcan que reducir la RA disminuye la enfermedad CV, como también se requieren análisis de la relación costo/beneficio de su empleo rutinario.

Comentario realizado por el **Dr. Claudio Majul** sobre la base del artículo *Arterial stiffness as surrogate end point needed clinical trials*, de los autores Laurent S, Briet M, Boutouyrie P, integrantes del Hôpital Européen Georges Pompidou, París, Francia.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:518-522, 2012.

Importancia de la variabilidad de la presión arterial en los controles periódicos de pacientes ambulatorios

Autor: Dr. Alejo Grosse

Institución: G&R SH Investigaciones Clínicas, Tucumán, Argentina.

Rothwell y colaboradores, en 2010, comunicaron que la magnitud de la variabilidad de la presión arterial sistólica (VPAS) registrada en sucesivas consultas médicas (CM), tanto en normotensos como en hipertensos, era un factor de riesgo independiente en el área de la enfermedad cardiovascular.¹ Un año después, Muntner y colaboradores, evaluando los resultados del NAHNES III comprobaron que la VPAS medida entre CM era un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad en general.²

Los autores del trabajo comentado, hicieron una evolución más específica: valorar si existe una relación positiva entre la VPAS y la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV) –cuarta causa de muerte en EE.UU.– en mujeres posmenopáusicas (MPM).

Para este fin, seleccionaron una parte de la población femenina (edad entre 50 y 79 años) integrante del estudio *Women Health Initiative*, iniciado en 1991 y finalizado en 2010. Este amplio estudio, con 161 808 mujeres reclutadas, tenía como objetivo principal evaluar a largo plazo las variables fisiológicas de MPM a lo largo del tiempo, la incidencia de diferentes neoplasias y los efectos de la terapia hormonal, las dietas modificadas, los suplementos de calcio y vitamina D y sus posibles efectos sobre la salud.

En este trabajo observacional se seleccionaron de la población descrita 68 132 mujeres normotensas e hipertensas; los criterios de inclusión fueron no haber padecido ACV en los últimos 3 años ni tener antecedentes de enfermedades que podrían haber puesto en peligro su vida. En la población seleccionada, previa firma del consentimiento informado, se controlaron la PA y la frecuencia cardíaca durante 5.4 años, con un promedio de 7.9 controles. Además, se registraron datos acerca de cualquier eventual medicación administrada.

Se midió la PA en dos oportunidades con un esfigmomanómetro de mercurio, luego de un reposo de 5 minutos, con 30 s entre las mediciones; se efectuaron en el brazo derecho y los valores obtenidos fueron promediados. Comprobaron que los valores de PA se correlacionaron positivamente con la edad, el índice de masa corporal, el sedentarismo, la falta de educación universitaria, la presencia de hipertensión arterial, el uso de medicación hipolipemiante o hipoglucemiante, el consumo de estrógenos y antiagregantes plaquetarios y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

En el curso de los 5.4 años que duró el estudio, 997 mujeres presentaron ACV, diagnosticado por especialistas, de los cuales 81.3% eran isquémicos y 18.7 % hemorrágicos. Los resultados obtenidos de la evaluación de 315 789 mediciones de la PA pusieron en evidencia que las pacientes tuvieron mayor variabilidad de la PA y mayor prevalencia de ACV, hecho constatado tanto en mujeres hipertensas como normotensas. Por el buen diseño de este trabajo, el número elevado de pacientes (evaluadas finalmente 58 228) y por el apropiado análisis estadístico de los resultados, estos parecen ser valederos.

En la atención médica asistencial, los recursos rutinarios para evaluar la PA son el control basal de la PA en el consultorio, el control domiciliario de este parámetro y el monitoreo ambulatorio. La evolución de la VPA entre CM propone una nueva posibilidad para evaluar el riesgo cardiovascular, sin necesidad de entrenamiento ni adquisición de instrumental especializado.

Bibliografía

1. Rothwell PM, y col. Prognostic significance of visit to visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 375:895-905, 2010.

2. Muntner P, y col. The relationship between visit to visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 145:160-166, 2011.

Comentario realizado por el **Dr. Alejo Grosse** sobre la base del artículo *Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women. Data from the Women's Health Initiative*, de los autores Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, LaMonte MJ, Bavry A, Allison M, Manson JA, Wassertheil-Smoller S, integrantes del Columbia University Medical Center, New York, EE.UU. El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:625-630, 2012.