

La Sociedad Latinoamericana de Hipertensión (LASH) fue creada en el año 1993 por un grupo de médicos e investigadores con el objetivo de promover y orientar el progreso del conocimiento en ciencias básicas, clínicas y epidemiológicas en la región.

Desde entonces ha sido el norte el desarrollar actividades educacionales diseñadas para el intercambio de la información científica; y también el de realizar investigación científica en la región, pero de calidad y proyección global.

Los Congresos Latinoamericanos de Hipertensión han sido el espejo de estas actividades y han plasmado sus memorias en renombradas publicaciones internacionales como por ejemplo, Journal of Human Hypertension, American Journal of Therapeutics, Excerpta Medica, Monduzzi Editores, etc. Muchos de los artículos allí presentados han tenido importante impacto en el ámbito no sólo regional sino global. Esta orientación ha sido exitosa y por ello deberá continuar en el futuro.

Sin embargo, ha llegado el momento de iniciarnos en la publicación de un órgano divulgativo y científico en el campo de la hipertensión y enfermedades relacionadas que hable el idioma y el sentir latinoamericano, por ello surge este primer número de la Revista Latinoamericana de Hipertensión, la cual será el órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión; así como, de cada una de las Sociedades Nacionales de Hipertensión que así lo deseen.

La Sociedad Venezolana de Hipertensión ha acogido esta idea y esta revista servirá igualmente como su órgano oficial.

La Revista Latinoamericana de Hipertensión cubrirá los aspectos básicos, clínicos, epidemiológicos y terapéuticos de la hipertensión y las enfermedades relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular, tanto en artículos originales como aquellos de revisión y difusión general.

Estará orientada a todos aquellos profesionales que tengan interés especial en la hipertensión o aquellos que manejen este importante problema de salud pública en su práctica diaria.

Nuestras expectativas es tener cuatro números anuales e ir aumentando su frecuencia a medida que la revista reciba mayores contribuciones de calidad. Con este primer número iniciamos esta importante revista de Hipertensión.

La LASH ha mantenido importante comunicación con diversas Sociedades de Hipertensión en el ámbito nacional, regional e internacional y esperamos de ellas y de los investigadores en forma individual, el soporte y colaboración en el mantenimiento de esta idea editorial que redundará en el beneficio del médico e investigador Latinoamericano.

Dr. Manuel Velasco
Dr. Rafael Hernández-Hernández
Editores en Jefe

Dra. María José Armas
Editor Ejecutivo

Editores

Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)
Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

Editor Ejecutivo

Maria José Armas (Venezuela)

Editores Asociados

Zafar Israili (Estados Unidos)
Carlos Feldstein (Argentina)
Jaime Levenson (Francia)
Anita Israel (Venezuela)
Venkata Ram (Estados Unidos)
Luis Alcocer (Mexico)
Jose Parra (Mexico)
Ayrton Brandao (Brasil)

Comité Editorial

Edgardo Escobar (Chile)
Hugo Baglivo (Argentina)
Ramiro Sanchez (Argentina)
Gloria Valdez (Chile)
Celso Amodeo (Brasil)
Norman Kaplan (Estados Unidos)
Donald Vidt (Estados Unidos)
Alberto Zanchetti (Italia)
Giuseppe Crippa (Italia)
Raul Gamboa (Peru)
Mario Maranhao (Brasil)
Jesus López Ribera (Venezuela)
Soledad Briceño (Venezuela)
Igor Morr (Venezuela)
Jesus Contreras (Venezuela)
Elsy Rodríguez de Roa (Venezuela)
Pedro Monsalve (Venezuela)
Ivan Soltero (Venezuela)
Carlos Ponte (Venezuela)
Maria Cristina Armas (Venezuela)
Ramon Tellez (Venezuela)
Claude Lenfant (Estados Unidos)
Nora Lopez (Venezuela)
Patricio Lopez Jaramillo (Colombia)
Ariel J. Reyes (Uruguay)

Sumario

La Hipertensión en Latinoamérica	08
Treatment of Hipertensión Emergencies	17
Uso de Diuréticos en la Hipertensión	25
Effect of Cigarette Smoking on the Oxidation / Antioxidation Balance in Healthy Subjects	32

Volumen 1, Nº 1, 2006
Deposito Legal: PP200602DC2167
ISSN: 1856-4550

COMERCIALIZACIÓN y PRODUCCIÓN:
Telefono: 881.1907 / 0416-811.6195
e-mail: felipeespino7@gmail.com

DIAGRAMACIÓN:
Mayra Espino
Telefono: 0412-922.25.68
e-mail: mayraespino@gmail.com

Alcance y Política Editorial

La Revista de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores-en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano (con resumen en idioma inglés o en portugués y castellano) y deben ser remitidos a la Redacción de la Revista. Los manuscritos deben ser trabajos inéditos. Su aceptación por la Junta Directiva, implica que no haya sido publicado ni esté en proceso de publicación en otra revista, en forma parcial o total.

El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo. En caso de ser aceptado, la Junta Directiva no se hace responsable con el contenido expresado en el trabajo publicado. Aquellos que no se acojan a las condiciones indicadas, que sean rechazados por lo menos por dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y contenido, y que no cumplan con las instrucciones a los autores señaladas en otro aparte, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores.

Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 1997;126(36):1-47). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecnografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
 - a. Página del título.
 - b. Resumen y palabras claves.
 - c. Texto.
 - d. Agradecimientos.
 - e. Referencias.
 - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
 - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
 - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
 - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
 - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
 - c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
 - d. Renuncias, si fueran pertinentes.
 - e. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
 - f. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
 - g. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.

5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas llevará por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada el 01 de Enero de 1997 en: Ann Intern M 1997; 126(36): 1-47. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen,

simultáneamente envíe una versión electrónica en disquete, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todo pedido de separatas deberá ser gestionado por el autor(s) directamente con la empresa editorial, quien autorizará a la editorial encargada de la publicación.

16. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

Comunicaciones, Informes Técnicos, Correspondencias, Artículos de Revisión, Entrevistas a los Expertos, Notas Terapéuticas.

También son publicados, con las siguientes especificaciones de formato de los Artículos de Revisión, y Casos Clínicos, con las siguientes especificaciones: Editoriales: Serán escritos por el Editores en Jefe, o por la persona designada por el Comité de Redacción.

Artículos de Revisión: (6000 palabras o menos) son solicitados directamente por el Comité Editorial a los autores escogidos.

Casos Clínicos: (2000 palabras o menos) Deben ser breves y organizados de la siguiente manera: Introducción, comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas.

La hipertensión en latinoamérica

*María José Armas de Hernández, María Cristina Armas Padilla y Rafael Hernández Hernández
Unidad de Farmacología Clínica, Consulta de Hipertensión, Centro de Investigaciones Biomédicas,
Decanato de Medicina, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela.*

10

Resumen

Desde comienzos de los años 50 todos los países de Latinoamérica han experimentado cambios importantes en varios indicadores de salud, en la demografía, en la epidemiología y en los perfiles socio-culturales.

Las enfermedades cardiovasculares son hoy en día, la principal causa de muerte en la mayoría de los países de Latinoamérica a medida que se han reducido las enfermedades infecciosas y parasitarias.

Para el año 2000 se calculaban en el mundo unos 1000 millones de pacientes con hipertensión arterial; un tercio de ellos se encuentran en los países desarrollados; mientras que las dos terceras partes se encuentran en los países en vías de desarrollo ó emergentes.

Los diversos reportes de la prevalencia de la hipertensión en adultos varía entre un 6 y un 43%, pero la mayoría se encuentran entre 20 y 30%, siendo esta prevalencia equivalente a aquella reportada en el ámbito mundial; sin embargo, existe una considerable variación entre países y entre diversas ciudades de un mismo país, siendo importante la realización de estudios con una metodología validada y uniforme que permita la comparación entre países.

El grado de conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión es menor que en el mundo desarrollado, por tal motivo es urgente el establecimiento de programas para atender este importante problema de salud pública que cubra desde la prevención y la atención primaria hasta los niveles más elevados de atención integral del hipertenso y sus complicaciones y secuelas.

Palabras Claves:
Hipertensión
Epidemiología
Prevalencia

Abstract

Since 1950 all countries of the Latin-American sub-continent have experienced very important changes in several health indicators, in the demographic, epidemiological, socio-cultural and way of living profiles.

Cardiovascular diseases are the main cause of death in most of Latin-American countries at a similar rate of the developed world. As infection diseases are reduced, cardiovascular diseases take place as main cause of death in Latin American countries.

For year 2000, about 1000 million of people suffer from hypertension; a 1/3 living in developed countries; and 2/3 living in so called emergent or developing countries, including Latin America.

Prevalence of hypertension in different reports show variations from 43 to 6% in the adult population, but in average 20 to 30% of the adult population have elevated blood pressure. This prevalence is similar to a report in developed world. However there is considerable variability in each country and regions being important local studies, with validated methodology which will allow making comparisons between countries and regions.

The degree of awareness, treatment and control of hypertension is lower that reported in developed world, being urgent to establish programs to attend this important public health problem, from prevention to treatment, from primary care to higher levels of attention.

Key Words:
Hypertension
Epidemiology
Prevalence

Desde los años 50, todos los países del sub-continente latinoamericano han experimentado cambios muy importantes en los indicadores de salud: en la demografía, epidemiología de diferentes enfermedades, así como, en perfiles socio-culturales y formas de vida.

De la misma manera, las migraciones del área rural a la urbana y la adopción de hábitos, propios del estilo de vida de países desarrollados han sido las principales causas de los cambios observados en los últimos años. La mortalidad ocasionada por infecciones, enfermedades tropicales y parasitarias; así como, las deficiencias nutricionales, se han visto reducidas constantemente en estos países. La expectativa de vida y el tamaño de la población de edad avanzada se han incrementado sustancialmente¹.

Las enfermedades cardiovasculares representan un 25% de todas las muertes en el ámbito mundial y representa la primera causa de mortalidad. En los países desarrollados alrededor del 50% de todas las muertes son causadas por enfermedades cardiovasculares, mientras que, en los países en vías de desarrollo, ésta proporción está cercana del 16%. Sin embargo, de acuerdo con las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud², el número absoluto de muertes ocurridas en los países en vías de desarrollo, corresponde al 78% de todas las muertes y su tendencia es a incrementarse.

En los Estados Unidos de América la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha sido reducida en los últimos treinta años³, pero, por otra parte, existe una emergente epidemia de enfermedades cardiovasculares en los países en desarrollo parcialmente ocasionada por la proporción de la población con mayores edades². Así en Latinoamérica 31 de 35 países tienen las enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte. Entre 1968 y 1987, la población de muertes anuales por esta causa se incrementó del 20 al 27%, especialmente en hombres^{4,5}.

Las enfermedades cardiovasculares son las responsables de un tercio de las muertes a nivel mundial y ellas son eminentemente previsibles, así, para producirse una reducción significativa, se requiere estrategias a nivel poblacional como: modificaciones en el estilo de vida, las cuales debería incluir: dieta saludable, actividad física, disminución del hábito tabáquico, así como, manifestaciones intermedias propias del estilo de vida como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia⁶.

La hipertensión arterial representa el principal factor de riesgo en la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares y es el segundo factor de importancia en la enfermedad renal terminal en el mundo industrializado. La hipertensión afecta a una cifra estimada de 1000 millones de personas en el mundo y se estima que produce 7.1 millones de muertes al año, ya que a medida que la población envejece la prevalencia de hipertensión se incrementa. Así, la prevalencia en muchos países en vías de desarrollo, particularmente en sociedades urbanas, es tan alta como las observadas en las ciudades de países desarrollados⁷.

La OMS ha señalado que Identificar la hipertensión es la mas importante medida preventiva de muerte prematura por ello las guías internacionales para el tratamiento y control de la hipertensión se han avocado a una estrategia mas agresiva de detección y tratamiento de la enfermedad⁸.

Recientes reportes del Framingham Heart Study, sugieren que individuos quienes son normotensos a la edad de 55 años tienen un riesgo del 90% de desarrollar hipertensión en el curso de su vida⁹. La relación entre presión arterial y eventos cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. A mayor cifras de presión arterial mayor riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares y enfermedad renal.

Para individuos entre 40 y 70 años de edad, cada incremento de 20 mmHg en presión sistólica ó 10 mmHg en presión diastólica dobla el riesgo de eventos a partir de cifras tensionales de 115/75 mmHg a 185/115 mmHg¹⁰. El estudio MRFIT, el cual estudio hombres negros y blancos seguidos por 10 años, encontró que la tasa de mortalidad era menor en negros que en blancos con presión arterial diastólica por arriba de 90 mmHg (riesgo relativo 0.84), pero la tasa de mortalidad cerebrovascular era mucho mayor en negros (riesgo relativo 2.0)¹¹, de allí la importancia de determinar la prevalencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular en la población de cada país, región y su componente étnico.

La cuantificación de la hipertensión en cada región permitirá a las políticas de salud de cada país asignar suficientes recursos para el manejo y la prevención de la hipertensión y sus complicaciones.

Además la hipertensión es el principal factor etiológico en el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca y renal, al tratar adecuadamente la hipertensión se ha observado una reducción del 40% en el riesgo de stroke y una reducción del 15% en el infarto de miocardio.

Para el año 2000 se estimaron un total de adultos con hipertensión arterial de 972 millones de personas (95% CI 957-987), distribuidos 333 millones (95% CI 329-336) en países desarrollados y 639 millones (95% CI 625-654) en los países en vías de desarrollo o emergentes¹².

El diagnóstico adecuado de la hipertensión requiere de al menos, tres mediciones hechas en diversas oportunidades. La hipertensión es luego caracterizada en varias categorías o grados de acuerdo a las cifras de presión arterial, como han sido definidas por las diversas guías^{13,14}; sin embargo desde el punto de vista epidemiológico se acepta como válidas mediciones hechas en una oportunidad o visita, siempre que se siga una metodología rigurosa¹⁵.

Los niveles para considerar una persona hipertensa se han modificado con el tiempo tanto para estas organizaciones como para otros comités locales. Este hecho, por si solo, puede cambiar la interpretación de cada estudio realizado en diferentes naciones a través del tiempo. La mayoría de los estudios reportados en Latinoamérica han sido realizados sin seguir estos lineamientos rigurosos y uniformes y algunos de ellos han sido realizados en

áreas públicas como mercados, calles, estaciones de metro etc. o en áreas de clínicas especializadas u hospitales, realizando sólo una o dos mediciones de presión arterial. Esta situación induce importantes bias para estimar apropiadamente la prevalencia de la hipertensión en una comunidad y hace difícil la comparación entre países o estudios.

Esta particularidad no es exclusiva de Latinoamérica, de hecho, en muchos países la información sobre la prevalencia de la hipertensión es escasa o no existente¹⁶. Por otra parte, existen muy pocas naciones con programas estructurados para estudiar la situación de la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovasculares, tales como diabetes y dislipidemias, dado el costo de éstos para los países en vías de desarrollo.

A pesar de esta situación, se han realizado algunos estudios que permiten tener una aproximación bastante cercana a la realidad para determinar la prevalencia de la hipertensión como problema importante de salud pública. Latinoamérica tiene una importante mezcla étnica, provenientes de Europa y África con el Amerindio, el cual ha sido definida como "Hispanico", existe una enorme diferencia del grado de esta mezcla en los diferentes países y regiones dentro de un mismo país.

Además co-existen importantes diferencias poblacionales en hábitos alimentarios, ingesta de sal y alcohol entre las diversas poblaciones que influyen en el grado y severidad de los factores de riesgo cardiovascular y la hipertensión en particular.

En la actualidad se encuentra en desarrollo el primer estudio realizado para comparar las prevalencias de los diversos factores de riesgo cardiovascular en comunidades urbanas de 7 países Latinoamericanos, el cual incluirá cerca de 12.000 individuos, corresponde este al llamado estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factors Multiple Evaluation in Latin America)¹⁷ auspiciados por la Fundación Interamericana del Corazón y la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión; este estudio suministrará las prevalencias de esos factores evaluados de manera uniforme, lo cual permitirá la comparación de las diferentes prevalencias entre las diversas ciudades y en cierta medida, de los países incluidos.

Las características de la población de una muestra de países Latinoamericanos se pueden apreciar en la tabla 1, junto con la distribución de edad y la mortalidad cardiovascular como un porcentaje de la mortalidad total para algunos países. De los países reseñados, Venezuela, Colombia, Brasil, Guyana, Trinidad y Tobago, la proporción de la población por encima de 65 años varía de 3.9 al 5.7% y la población joven de 0 a 14 años se encuentra entre 32.5% y 36.7% en los países latinoamericanos.

En cuanto a la mortalidad cardiovascular Perú posee la menor cifra con 11.9% de la mortalidad total; mientras que Cuba muestra la mayor mortalidad con un 43.5% de la mortalidad total, seguidos por Argentina, Uruguay y Venezuela.

Tabla 1. Población, grupos de edad y mortalidad cardiovascular en países Latinoamericanos selectos:

País	Población (millones)	<15 años%	15 – 60 años%	> 60 años%	Mortalidad Cardiovascular (% de Mortalidad total). año 1995
Argentina	37.032	27.7	59.0	13.3	38.3
Brasil	170.693	28.8	63.4	7.8	27.4
Chile	15.211	28.5	61.3	10.2	29.0
Colombia	42.321	32.7	60.4	6.9	30.9
Costa Rica	4.023	32.4	60.1	7.5	30.7
Cuba	11.201	21.2	65.1	13.7	43.5
Ecuador	12.646	33.8	59.3	6.9	18.7
México	98.881	33.1	57.6	9.3	14.8
Nicaragua	5.074	42.7	52.7	4.6	22.4
Perú	25.662	33.4	59.4	7.2	11.9
Uruguay	3.337	24.8	58.0	17.2	37.9
Venezuela	24.170	34.0	59.4	6.6	31.2

Fuente: World Health Statistics Annual. World Health Organization, Geneva

La tabla 2 muestra diversos estudios realizados en algunos países de Latinoamérica, y se observa una variabilidad importante en cuanto al grupo de edad cubierto por cada estudio; así como el tamaño de la muestra. La prevalencia de hipertensión en los diversos países de Latinoamérica se encuentran señalados en la tabla 2. Se reportan prevalencias tan bajas como de un 6% en una muestra del estudio INCLEN entre 200 adultos en Colombia³⁴, sin embargo, otros reportes del mismo país con una muestra superior (n=1250) encuentra un 12.8% en el grupo de edad de 15 a 64 años³⁵.

La mayor prevalencia reportada en estudios corresponde a Cuba con un 44% en una muestra entre 1633 sujetos²⁸. Argentina muestra prevalencias entre 26 y 32% y Brasil entre 22 y 32.7%. Venezuela entre 10.6% (en el grupo de edad de 6 a 15 años) en adultos la prevalencia varía entre 15.8 y 39.2% (18 y más años).

Tabla 2. Prevalencia de hipertensión arterial en países selectos de Latinoamérica

País	Grupo de Edad (años)	Tamaño de la Muestra	Prevalencia %	Referencia
Argentina	> 15	10415	26.0	18/19
	18 - 85	6875	29.9	20
	15 - 75	6386	32.7	21
Brasil	15-59	1479	22.3	22
	> 15	1944	32.7	23
	>18	1272	24.9	24
	>18	2314	24.8	25
	35 – 44	796	24	40
Chile	> 14	10139	18.6	26
	21 – 69	4827	17.0	27
Colombia	22 – 88	200	6.0	34
	15 - 64	1250	12.8	35
Cuba	> 15	1633	44.0	28
Ecuador	> 18	10605	28.7	29
México	> 16	4031	21.5	30
	35 – 64	2282	17.7	31
	35 - 64	815	6.9	32
Uruguay	> 18	1392	29.2	33
Venezuela	> 20	15000	23.6	36
	> 20	7424	39.2	37
	15 – 65	3262	15.8	38
	6 -15	2809	10.6	39

Hernández-Hernández R et al, reporta el mayor estudio realizado en la región en una ciudad venezolana (Barquisimeto), entre 15.000 sujetos de 20 y más años de edad, en visitas domiciliarias en dos tomas de presión arterial en posición sentado³⁶.

Para establecer el estado de hipertensión, se consideró tener valores de presión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mmHg o de presión arterial diastólica iguales o superiores de 90 mmHg; o conocer de su condición de hipertensión y estar recibiendo o haber recibido tratamiento antihipertensivo.

La prevalencia de hipertensión fue de 23.6%. La prevalencia fue mayor en hombres (27.75%) que en mujeres (21.39%), la prevalencia por grupos de edad y sexo se puede observar en la figura 1. en donde la elevación de la presión arterial tiende a ser mayor en el sexo masculino hasta la edad de 50 años; en tanto que en las personas del sexo femenino, la prevalencia tiende a ser mayor a partir de esa edad.

En este estudio el 15.38% de los pacientes se encontraban controlados y el 38.69 % de los sujetos no habían sido diagnosticados previamente.

Por otra parte, Sulbaran³⁷ en un estudio realizado entre 7424 sujetos en la Ciudad de Maracaibo, Venezuela, encuentra una prevalencia del 39.2%, también con predominio en el sexo masculino (45.2%), sobre el femenino (28.9%).

En este estudio el grado de control de los pacientes con hipertensión conocida sólo alcanzó el 4.5%. El 54.3% de los pacientes desconocían su enfermedad. Indicando variabilidad importante la prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión, en un mismo país, entre sus regiones; de allí la importancia de realizar estudios epidemiológicos nacionales bajo una metodología estándar y adecuadamente validada.

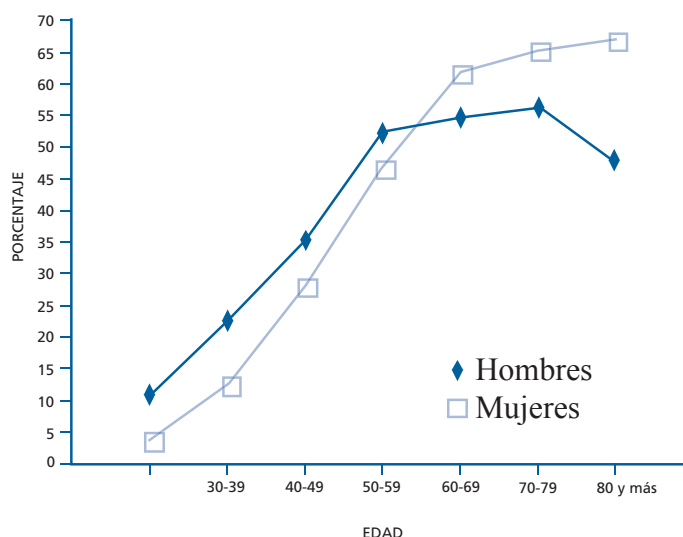


Figura 1.

Prevalencia de la hipertensión arterial por grupo de edad y sexo, referencia 37

La mayoría de los países Latinoamericanos tiene una mortalidad cardiovascular que representa entre el 11.6 y el 43.5% de la mortalidad general, siendo la primera causa de muerte en la mayoría de ellos.

La prevalencia de hipertensión arterial reportada en los países de Latinoamérica es variable pero la mayoría se encuentra entre el 20 y 30% para la población adulta; esta prevalencia se incrementa con la edad. Estos datos están en concordancia con aquellos reportados en estudios de países desarrollados.

El grado de conocimiento de la hipertensión y su control es bajo en la región, siendo este un problema generalizado que es compartido con aquellos países considerados desarrollados.

La hipertensión arterial representa un importante problema de salud pública que sustenta la necesidad de establecer programas de prevención, detección, evaluación y tratamiento de los mismos.

Se hacen necesario la realización de estudio planificados y ejecutados con una metodología adecuada y validada para permitir la comparación entre las diversas regiones de cada país y entre países con el objeto de establecer las políticas de salud apropiadas a cada país y región.

1. Pan American Health Organization. Health conditions in the Americas. Scientific Publication. 524. Washington DC, PAHO/WHO, 1990
2. World Health Statistic Annual. World Health Organization. Geneva, 1989 - 1995
3. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Int Med 1997; 157:2413-2446.
4. 1999 World Health Organization –International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension. 1999;17:151-183.
5. ES Nicholls, A Peruga and HE Restrepo. Cardiovascular Disease mortality in the Americas. World Health Stat Q. 1993; 46(2):134-150.
6. World Health Organization. The World Health Report 2002: Risk to Health-2002. Geneva: World Health Organization, 2002.
7. Voster HH. The emergence of cardiovascular disease during urbanization of Africans. Public Health Nutr 2002; 5:239-243.
8. Hypertension report, WHO. B Williams. JACC 2005;45:813-27
9. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287:1003-1010
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevant of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002; 360:1903-1913.
11. The MRFIT research group Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982; 248:1465-1477.
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365:217-223.
13. The JNC 7 Report. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA: 2003;289:2560-2572.
14. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003, 21:1011-1053.
15. Bonita R, de Dourten M, Dwyer T et al.. Surveillance of risk factors for non-communicable diseases: The WHO STEPwise Approach, Geneva, World Health Orga-

16. P. Kearney, M Whelton, R. Kristi et al Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-19
17. R Hernández-Hernández, HE Schargrotsky, and CARMELA Committees Members and Special Assessment Group The CARMELA Study: design and methodology. In *Current Advances in Hypertension*. Editors: R. Hernández-Hernández, MJ Armas-Hernández, Monduzzi, 2005:15-20
18. Echeverría RF, Camacho RO, Carbajal HA, Salazar MR, Mileo HN, Riondet B, Rodrigo HF, Gregalio R. Prevalencia de la hipertensión arterial en La Plata, (Buenos Aires). *Medicina* 1988; 48: 22-28.
19. Echeverría RF, Camacho RO, Carbajal HA, Salazar MR, Mileo HN, Riondet B, Rodrigo HF. Conocimiento y tratamiento de la hipertensión arterial en La Plata. *Medicina* (Buenos Aires) 1989; 49: 53-58.
20. Ramos, F. Departamento de Hipertensión, Universidad y Fundación Favalaro. Tucumán 1845, 1050 Buenos Aires CF, Argentina, Personal communication.
21. Nigro D, Vergottini JC, Kuschnir E, Benderky M, Campo I, Roiter HG de, Kevorcof G. Epidemiología de la hipertensión arterial en la ciudad de Córdoba. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 1999; 28: 66-75.
22. Rego RA, Bernardo FAN, Rodríguez SSR, Oliveira ZMA, Oliveira MB, Vasconcellos C, Aventurato LVO, Moncau JEC, Ramos LR. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquerito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil). *Metodologia e resultados preliminares. Revista de Saúde Pública* 1990; 24: 277-285.
23. Ayres JEM. Prevalencia de hipertensão arterial na cidade de Piracicaba. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1991; 57: 33-36.
24. Vergetti K, Klein C, de Souza e Silva NA, Nogueira A, Salis L. Hipertensão arterial e obesidad na Ilha do Governador, Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1994; 62: 17-22.
25. Barreto S, Azeredo V, Oliveira J, Guerra H, Guatimosim P, Furtado M. Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in southeast Brazil – The Bambuí Health and Ageing Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2001; 77: 576-581.
26. Fasce E, Pérez H, Boggiano G, Lecannelier E. La hipertensión arterial en una comunidad urbana de Chile. *Revista Chilena de Cardiología* 1992; 10:1-12.
27. Zárate L, Sanchez O, Stein H, Zarate H, Bertrand P. Tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular en una población laboral de Santiago. *Revista Chilena de Cardiología* 1991; 10: 209-215.
28. Orduñez P, Espinosa A, Cooper R, Kaufman J, Nieto F. Hypertension in Cuba: evidence of narrow black-white difference. *Journal of Human Hypertension* 1998; 12: 111-116.
29. Dirección Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevalencia de la hipertensión arterial en población urbana del Ecuador: Quito, Guayaquil y Cuenca (PREHTAE). Reporte final. Ministerio de Salud Pública: Quito, 1999
30. Parra-Carrillo JZ. Estudio de hipertensión arterial en personal y familiares del Ferrocarril del Pacífico, 1974. *Nefrología Mexicana* 1980; 1: 43-49.
31. Haffner S, Villalpando CG, Hazuda HO, Valdez R, Mykkanen L, Stern M. Prevalence of hypertension in Mexico city and San Antonio, Texas. *Circulation* 1994; 90: 1542-1549
32. Guerrero-Romero F, Rodríguez M, Sandoval F, Alvarado R. Prevalence of hypertension in indigenous inhabitants of traditional communities from north of Mexico. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 555-559.
33. Bianchi M, Fernández JM, Carbonell ME, Bermúdez C, Manfredi A, Folle LE. Encuesta epidemiológica de hipertensión arterial en Montevideo. Prevalencia de factores de riesgo, plan de seguimiento. *Revista Médica del Uruguay* 1994; 10: 113-120.
34. INCLEN Multicentre Collaborative Group Risk factors for cardiovascular disease in the developing world. A multicentre collaborative study in the international clinical epidemiology network (INCLEN) *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 841-847.
35. Bermeo D and Rodríguez J, Hipertensión arterial in Jamend, Valle del Cauca, Colombia. *Coloma M, D,* 1984 15(1):18-22
36. R Hernández-Hernández, LA Chacón-Ramírez, A Hernández-Faraco et al Estudio de la prevalencia de la hipertensión arterial en Barquisimeto, Venezuela. *Boletín Médico de Postgrado X* 1994; 223-233.
37. Sulbaran T, Vargas AM, Calmón GE. Epidemiology of arterial hypertension in the adult population of Maracaibo, Venezuela. *Invest clin* 1997; 38 (suppl 2): 3 – 11.
38. Kepler O. Estudio epidemiológico de la hipertensión arterial y otros factores de riesgo en el Estado Lara. *Revista de la Federación Médica de Venezuela* 1993; 1: 105-115.
39. Blood pressure in a school-age population. Distribution, correlations, and prevalence of elevated values. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(10):623-32.
40. Ribeiro A and Debert Ribeiro M. Epidemiological and demographic considerations – hypertension in undeveloped countries. *Drugs* 1986; 31: 23-28.



treatment of hypertension emergencies

Carlos A. Feldstein, M.D.Chief,
Hypertension Program, Hospital de Clínicas José de San Martín,
Buenos Aires University School of Medicine, Buenos Aires, Argentina.

Abstract

Hypertensive emergencies are life-threatening conditions because their course is complicated with acute target organ damage. They can be presented with neurological, renal, cardiovascular, microangiopathic hemolytic anemia, and obstetric complications. These patients present with a mean arterial pressure >140 mm Hg and grade III to IV retinopathy. After diagnosis, they require the immediate reduction of Blood Pressure (BP) in less than 1 hour, using intravenous drugs administered at an intensive care unit. In these critical conditions BP should be reduced about 10% during the first hour and another 15% gradually over 2-3 more hours to prevent cerebral hypoperfusion. The exception to this management strategy is aortic dissection, for which the target is systolic BP <120 mm Hg after 20 minutes.

Once the patient is stabilized that happens after 6-12 hours of parenteral therapy, oral antihypertensive therapy can usually be instituted. Hypertensive urgencies are severe elevations of BP without evidences of acute and progressive dysfunction of target organs. They demand adequate control of BP within 24 hours to several days using orally administered agents.

Key Words: Hypertension, Treatment, Hypertensive emergencies.

Introduction

The majority of patients with severe hypertension characterized by diastolic BP higher than 120 mm Hg or systolic BP higher than 180 mm Hg can be controlled with drugs given per os. However, in some patients hypertension is life threatening because there are evidences of a rapid failure of vital organs and require immediate reduction of BP in less than 1 hour, using intravenous drugs^{1,8}. These conditions are called hypertensive emergencies, can occur at any age, and their more frequent causes are in Table 1.

Although hypertensive emergencies have become less common, it is estimated that about 1% of hypertensives will develop a hypertensive crisis^{1,2}. It has been estimated that hypertensive emergencies account for more than 25 % of all patients visits to a medical section of an emergency department, with hypertensive emergencies accounting for one-third of these cases³.

Most patients presenting with hypertensive emergency have a previously inadequate controlled or unknown chronic hypertension, although the disorder can present in previously normotensive individuals particularly when associated with pre-eclampsia or acute glomerulonephritis⁴⁻⁷. Hypertensive emergencies also may develop in the course of a secondary hypertension, particularly renovascular disease, pheochromocytoma and, less frequently in primary aldosteronism.

Critically elevated BP without evidences of acute and progressive dysfunction of target organs are called hypertensive urgencies^{1,8}. They demand adequate control of BP within 24 hours to several days using orally administered agents in a closely monitored outpatient setting. The purpose of this review is to describe rational approach and appropriate therapy of hypertensive emergencies.

Table 1. Hypertensive Emergencies Causes

Uncontrolled essential hypertension	
Renovascular hypertension	Burns
Cerebrovascular conditions Hypertensive encephalopathy Ischemic stroke Intracerebral hemorrhage	Drug-induced hypertension Cocaine Ecstasy (MDMA) Amphetamine SSRI MAOI in combination with certain foods or drugs
Eclampsia, pre-eclampsia	Rebound hypertension: Abrupt withdrawal of clonidine, ACEI or beta-blockers
Acute glomerulonephritis	Postoperative hypertension
Pheochromocytoma	Cushing syndrome
Aortic dissection	Renal malformations
Primary aldosteronism	Autonomic hyperactivity (Guillain-Barré syndrome)
Aortic coarctation	After kidney transplantation
Vasculitis	Head injuries and CNS trauma
Renal crises from systemic sclerosis	

Abbreviations: MDMA: 3,4 methylene dioxymethamphetamine, SSRI, Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors; ACEI, angiotensin-converting

Medical history directed to the chief complaint should include previous treatments (antihypertensive agents and adherence), illicit drugs use (cocaine and others); cardiovascular manifestations (heart failure, angina, aortic dissection), neurologic symptoms (headache, blurring vision, changes in mental status, nausea, vomiting, weakness, renal symptoms as hematuria and, oliguria). Other medical problems as thyroid diseases, Cushing syndrome, systemic lupus, systemic sclerosis, abdominal pain, dyspnea. In premenopausal women, last menstruation date must be interrogated.

Physical exploration should be directed mainly to cardiovascular and neurological systems. Measurement of BP must be performed in both arms to detect any significant differences, peripheral pulses exploration for absence or delay which suggest aortic dissection, fundoscopy (searching for soft exudates, hemorrhages and, papilledema), cardiac and lung auscultation (S3, rales), assessment of mental status, and focal or lateralizing neurologic signs that are infrequent in hypertensive encephalopathy and usually suggest some other cerebrovascular disease (hemorrhage, embolism, or atherosclerotic thrombosis). Laboratory studies and EKG should be performed immediately after presentation and may provide crucial clues to underlying conditions. Imaging will be performed according the presumptive diagnosis of the primary cause of the hypertensive emergencies.

The distinction between hypertensive emergencies and urgencies are often ambiguous. It appears to be better considering in all patients to institute immediate antihypertensive treatment, leaving the decision on the agent and the route of administration to clinical criteria and available resources⁸.

The first consideration in BP management in the setting of a life threatening condition is that BP pressure level is not the most critical factor in determining the existence of a hypertensive emergency. Prehospital treatment may include furosemide when there is clear evidences of volume expansion as in heart failure, or acute nephritis. However, use of loop diuretics may worsen hypertension that is secondary to increased renin production by causing further volume contraction.

Nitrates and oxygen administration may be used in conditions where they are indicated. In hypertensive emergencies sublingual or oral nifedipine is absolutely contraindicated because produces a nonpredictable reduction of BP accompanied by heart and brain ischemia.

Clonidine is also contraindicated because it is a strong sedative and causes hypertensive rebound when it is discontinued. After hospital admission the hypertensive emergency has to be managed choosing according the etiology among the parenteral drugs enlisted in Table 2.

The main objective is to reverse end-organ damage that is accomplished reducing mean arterial pressure by up to 25 % over minutes to few hours. Once the patient's situation has stabilized, the patient may be switched to an oral medication and the physician should discuss with the patient long term follow up plans.

The following are the drugs of choice in hypertensive emergencies treatment.

Table 2. Agents for Management of Hypertensive Crises

Drug	Dose	Onset of Action	Duration of Action
Sodium Nitroprusside	0.25 – 10 µg/kg/min as I.V. Infusion. Maximal dose for 10 min only	Seconds-2 min after beginning of Infusion	1-3 min.
Nitroglycerin	5-100 µg/min. As I.V. Infusion	2-5 min	5-10 min
Fenoldopam	0.1-0.3 µg/kg/min. As I.V. Infusion	5-15 min	30 min-4 hr
Enalaprilat	0.625- 1.25 mg as I.V in bolus during 5 min and (preferably) Infusion	15 min-4 hr	6 hr
Nicardipine	5-15 mg/hr. As I.V. Infusion	1-5 min.	15-120 min.
Hydralazine	10-20 mg. as I.V. Bolus or I.M.; repeat every 4-6 hr. (maximum dose: 40 mg)	10-20 min.	3-8 hr

Sodium Nitroprusside

It is a first-choice agent for the majority of hypertensive emergencies^{10,11}. This agent is a potent arterial and venous vasodilator with a rapid rate (within seconds of beginning an infusion) of action, a very short duration of effect, and easily titratable. It is administered as an I.V. infusion, with intra-arterial line BP monitoring. It reduces preload, afterload and oxygen myocardial requirements. Because it is light-sensitive, container and tubing must be light-resistant. Sodium nitroprusside dose can be carefully adjusted for a controlled reduction of BP. Its main indications are hypertensive emergencies complicated with hypertensive encephalopathy, heart failure, aortic dissection, and adrenergic crises. The most important adverse effect of sodium nitroprusside is thiocyanate intoxication that may occur when this agent is administered for more than 48-72 hours, particularly in patients with renal or liver dysfunction.

Thiocyanate intoxication presents with nausea, vomiting, tinnitus, muscle cramps, hyperreflexia, disorientation and psychosis¹². Treatment of cyanide toxicity includes hydroxycobalamin and sodium thiosulfate infusions, and in chronic renal failure dialysis may be indicated. Nitroprusside in high doses may increase intracranial pressure what could limit its usefulness in patients with central nervous system complications. Extravasation can cause local tissue necrosis.

Nitroglycerin

It is a powerful venodilatador that reduces preload, increases coronary blood flow through collateral coronary vessels dilation, suppresses coronary vasospasm and decreases cardiac oxygen demands. Higher doses are required to produce arteriolar vasodilatation. Nitroglycerin is the best agent in hypertensive emergencies that are complicated with ischemic heart disease and, after coronary bypass^{10,12}. It has been demonstrated nitroglycerin

tolerance when administering continuously during 24-48 hours. Glass containers must be used because polyvinyl chloride containers and tubing may absorb it in unpredictable manner. This agent is contraindicated in cerebral hemorrhage because it may increase intracranial pressure, and in closed-angle-glaucoma.

Nicardipine

It is a dihydropyridine type calcium antagonist with intermediate beginning and duration of effects and prolonged half-life, that has been used for the control of perioperative hypertension in cardiac surgery patients. Nicardipine also reduces cerebral ischemia. Its adverse effects include reflex tachycardia, headache, nausea, and vomiting. This agent potentiates curare effects and has interaction with inhalant anesthetics. Nicardipine contraindications are heart block, acute myocardial infarction, and renal failure^{2,7}.

Fenoldopam

It is a selective agonist of dopaminergic-1 receptors, which produces arterial vasodilatation, increasing renal blood flow and natriuresis what is beneficial in patients with renal failure¹³. This agent has a rapid onset of action and ease of BP titration. Fenoldopam must be used as I.V. infusion and not in bolus; the increments must not exceed 0.1 µg/kg/min at 20 min intervals, and total dose has not to be higher than 1.7 µg/kg/min. It does not cause rebound hypertension that allows its discontinuation either tapered or abruptly. The efficacy of fenoldopam is similar to nitroprusside but it has the advantage of not requiring a line for intra-arterial BP monitoring.

However, it is expensive and not readily available. Its main indications are severe hypertension with renal failure and, acute heart failure. This agent is contraindicated in glaucoma. Side-effects include headache, flushing, dizziness, tachycardia or bradycardia, hypokalemia, and local phlebitis.

Labetalol

It is a non-selective beta- and alpha1- blocker (in the ratio of 3-7:1) with a rapid onset of action, sustained effect and low toxicity^{12,14}. It reduces peripheral vascular resistance without reflex increasing of systolic volume. Labetalol administration does not require intra-arterial BP monitoring. Its main indications are hypertensive encephalopathy and, adrenergic crises. This agent is contraindicated in heart failure, heart block, and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

Esmolol

It is an ultra-rapid and short acting beta-1 selective blocker with no intrinsic sympathomimetic activity that was approved by FDA only for perioperative hypertensive emergencies. Esmolol administration requires a line for intra-arterial BP monitoring. It may produce thrombophlebitis and, extravasation of this agent results in local necrosis. It is contraindicated in cocaine toxicity when using alone, heart failure, COPD/asthma and, heart AV blockade.

Enalaprilat

It is the only ACE inhibitor available for parenteral use and may be useful in treating hypertensive emergencies in patients with heart failure. However, it may cause a precipitous reduction in BP in those patients who are hypovolemic (patients with heart failure, hyponatremia, those on high dose diuretic therapy, renal dialysis). Enalaprilat may produce hyperkalemia, and angioedema. It is contraindicated in pregnancy.

Hydralazine

It is a direct arterial vasodilator. It has also the property of improving uterine blood flow. Adverse effects include significant reflex sympathetic stimulation, sodium and water retention, flushing, headache and increase of intracranial pressure. It is indicated only in pre-eclampsia and eclampsia and, contraindicated in patients with coronary atherosclerosis^{1,2,4-9}.

Phentolamine

It is a competitive, non-selective alpha-blocker, that is the drug-of-choice only for adrenergic crises (drug-induced or secondary to a pheochromocytoma). After administering a bolus I.V. injection of 5-10 mg BP decreases within several minutes⁶⁻⁸.

Criteria for Agent Selection

Because there are no available comparisons of the long-term outcome after the use of various agents, the choice of treatment is based on rapidity of action, ease of administration, and possible side effects⁸.

Management of Specific Hypertensive Emergencies

In general, BP should be reduced about 10% during the first hour and another 15% gradually over 2-3 more hours. The exception is aortic dissection, for which the target is systolic BP <120 mm Hg after 20 minutes. In the elderly it should be used lower doses of drugs and the objective is to reduce BP less than in the youngest. As many patients with hypertensive emergencies have a volume de-

pletion resulting from pressure-induced natriuresis use of loop-diuretics should be avoided initially unless there is clear evidence of volume overload (as occurs in heart failure). Because the same reason, potent vasodilators like nitroprusside may cause a sudden decrease of BP below a safe target level. Oral antihypertensive therapy can usually be instituted after 6-12 hours of parenteral therapy¹⁵.

Hypertensive Encephalopathy

The main goal of treatment is to decrease Mean Arterial Pressure (MAP) in 20% of Diastolic Blood Pressure (DBP) to 100-110 mm Hg in the first hour. In general, the drug of choice is sodium nitroprusside. Nevertheless, sometimes it may reduce cerebral blood flow in areas with a fixed arterial narrowing and produce cerebral steal phenomenon and focal ischemia. It has been proposed that labetalol or nicardipine could be a better choice, because they are less likely to decrease cerebral blood flow. Failure in improving neurologic symptoms suggests a stroke. Cerebral blood flow autoregulation is disrupted in the setting of acute brain ischemia. This is the result of a failure in the responsiveness of cerebrovascular resistance to changes in the cerebral perfusion pressure. When BP is suddenly reduced in these conditions cerebral blood flow may be strongly decreased and neurologic deficits may be worsen. There is consensus in that BP must not be reduced in ischemic stroke patients unless they are candidates for thrombolytics¹⁶.

When thrombolytics are planned to be administered in an ischemic stroke BP must be > 180/105 mm Hg. If this is the case, when BP is >220/120 it would be acceptable to gradually reduce it in 24-48 hours. When DBP is >140 mm Hg sodium nitroprusside should be administered in order to decrease DBP 10-15 % in 12-24 hours. There are no evidences that hypertension increases intracerebral hemorrhage or the risk of a new hemorrhage. Vasospasm and reduction of brain perfusion are common in adjacent areas to an intracerebral hematoma and, as well as in ischemic stroke the sudden reduction of MAP may aggravate brain ischemia. Hypertension appears to be a secondary phenomenon and BP may spontaneously decrease in a few hours.

Heart Failure

When the patient has pulmonary edema nitroglycerin or nitroprusside are the drugs of choice, and the target is to reduce BP to normal or near-normal levels. When there signs of fluid retention (pulmonary edema, peripheral edema) furosemide may be added.

Coronary Insufficiency

Nitroglycerin is the drug of choice and should be rapidly titrated to effect. One alternative to I.V. route is to administer 1.25 mg of isosorbide dinitrate aerosol upon arrival¹⁷. If BP does not decrease with nitroglycerin it should be added nitroprusside. Nevertheless, adverse reactions of nitroprusside may include baroreflex activation, causing tachycardia and, coronary steal phenomenon with ischemic worsening in areas with fixed coronary stenosis. Other agents that can be used when there is no concomitant heart failure are beta-blockers.

Aortic Dissection

When affecting the proximal ascending aorta comprise surgical emergencies and carry poor prognosis. Medical therapy in that context aims mainly to stabilize the patients as much as possible before transfer to the operating room when surgery is feasible. When localized distal to the left subclavian artery, such aneurysms may be treated with to surgery (good surgical risk) or medical (poor surgical risk) therapy¹⁸. In aortic dissection systolic BP must be reduced to 100-120 mmHg as soon as possible, using a combined treatment with sodium nitroprusside and a beta-blocker (esmolol appears to be more useful than propranolol). Beta-blockade must be established previously to begin nitroprusside infusion. An alternative agent is labetalol that may be used as the only treatment because it has beta- and alpha- blocking effects. Heart rate must be maintained between 60-80 beats/min.

Adrenergic Crises

The drug of choice is phentolamine; another option is the association of sodium nitroprusside and a beta-blocker. It has to be taken into account that beta-blockers can exacerbate hypertension in patients with adrenergic crises and thus, should not be used until adequate alpha-receptor blockade is achieved. Labetalol is relatively contraindicated because it produces more beta than alpha blocking effects, allowing a paradoxical increase of BP caused by the absence of opposition to the alpha effect of catecholamines (or cocaine, amphetamines, or tiramine in those receiving MAO inhibitors).

Pre-eclampsia

This condition either mild or severe, is managed best with a policy of delivery at or beyond 37 and 34 weeks' gestation, respectively¹⁹. Even though no single antihypertensive has been proven to be better than another, hydralazine is probably the initial intravenous agent of choice²⁰. The aim is to decrease DBP to 80-100 mm Hg. Severe pre-ec-

lampsia should be treated with magnesium to prevent progression to eclampsia. It must be recalled that nitroprusside is relatively contraindicated in pregnancy.

Hypertensive Emergencies in The Perioperative Setting

The drugs of choice are esmolol, nitroglycerin (after coronary bypass surgery), nicardipine, nitroprusside and, fenoldopam.

References

1. Calhoun DA, Oparil S: Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med*. 1990; 25:323:1177-1183.
2. Elliott WJ: Management of hypertension emergencies. *Curr Hypertens Rep*. 2003; 5:486-492.
3. Zampaglione B, Pascale P, Marchisio M, et al.: Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27: 144-147.
4. Jackson RE: Hypertension in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 1988; 6: 173-196.
5. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-417.
6. Vidt DG: Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 158-164.
7. Tuncel M, Ram VC: Hypertensive emergencies: etiology and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:21-31.
8. Kaplan NM (ed.): *Clinical hypertension*. 8th ed. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia 2002, pp 339-356.
9. Blumenfeld JD, Laragh JH: Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001;14:1154-1167.
10. Murphy C: Hypertensive emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 1995; 13:973-1007
11. Gifford RW JR: Management of hypertensive crises. *JAMA*1991;266:829-835.
12. Varon J, Marik PE:The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118:214-227.
13. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam-a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* ; 2001; 345: 1548-1557.
14. Chamontin B, Amar J, Chollet F, et al.: Acute blood pressure elevations. *Arch Mal Coeur Vaiss*2000;93 (Suppl):1441-1447.
15. Elliot WJ:Hypertension curriculum review: clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:587-92.
16. Klijn CJ, Hankey GJ: American Stroke Association and European Stroke Initiative. Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2003;2:698-701.
17. Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Narvaez-Rivera JL, et al.: Comparison between isosorbide dinitrate in aerosol and in tablets for the treatment of hypertensive emergencies. *Angiology* 2001;52:131-135.
18. Cooke JP, Safford RE. Progress in the diagnosis and management of aortic dissection. *Mayo Clinic Proc* 1986; 61: 147-153.
19. Gregg AR: Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:223-241.
20. Duley L:Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003; 67:161-176.



Uso de diuréticos en la hipertensión

*María Cristina Armas Padilla, María José Armas de Hernández y Rafael Hernández Hernández
Unidad de Farmacología Clínica, Consulta de Hipertensión, Centro de Investigaciones Biomédicas.
Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela.*

Resumen

La monoterapia con diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial controla los valores de presión arterial en un importante porcentaje de pacientes, lo que reduce la morbi-mortalidad cardiovascular. Los diuréticos son efectivos en hipertensos adultos y ancianos independientemente de su grupo étnico. El tratamiento con dosis altas de diuréticos, tales como 25 a 50 mg de Hidroclorotiazida una vez al día, eleva la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, disminuye los niveles plasmáticos de potasio y magnesio y produce cambios en el metabolismo de los carbohidratos y de lípidos.

Estos cambios pudieran limitar la respuesta positiva de los diuréticos sobre el riesgo de desarrollar complicaciones en el área cardiovascular. Por el contrario el uso de bajas dosis de diuréticos reduce favorablemente la presión arterial, sin producir efectos desfavorables neuroendocrinos o metabólicos, en la mayoría de los pacientes hipertensos.

Los diuréticos tiazida, representan uno de los primeros agentes antihipertensivos efectivos administrados por vía oral, luego aparecieron en uso los diuréticos del Asa de Henle con acción natriurética más efectiva, que se pueden utilizar en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. El tercer grupo de diuréticos son los diuréticos ahorradores de potasio, usados mayormente en combinación con los diuréticos tiazida. Un cuarto grupo son los bloqueadores selectivos del receptor de aldosterona.

Palabras Claves: Diuréticos, Hipertensión, Bloqueadores del Receptor de Aldosterona.

Abstract

Antihypertensive monotherapy with diuretics renders blood pressure values in a large percentage of patients suffering essential hypertension and it reduces cardiovascular morbidity and mortality. Diuretics are effective in adult and elderly hypertensive subjects, independently of their ethnic group.

Treatments with high doses of antihypertensive diuretics, such as 25 to 50 mg hydrochlorothiazide once daily, raise plasma renin activity, decrease plasma levels of potassium and magnesium and cause untoward changes in carbohydrate metabolism and the plasma lipid profile. These changes appear to limit the positive response on cardiovascular prognosis to antihypertensive therapy with classic diuretic doses. Lower doses of diuretics reduce high blood pressure to the extent in many patients and they may not produce unfavorable neuroendocrine and metabolic changes.

Thiazide diuretics constitute the first group of diuretics used to treat uncomplicated hypertension, later appear drugs inhibiting the transportation of sodium in the Henle's loop with a more effective natriuretic action and they can be used specially in patients with renal insufficiency and heart failure.

The third groups of diuretics are represented by potassium-sparing agents, usually given in combination with thiazide diuretics. The fourth groups of diuretics are the selective aldosterone receptor blockers.

Key Word: Diuretics, Hypertension, Aldosterone Receptor Blockers

Los diuréticos que más se utilizan en la terapia de la hipertensión arterial son las tiazidas o tiazida-similar; tales como, hidroclorotiazida, bendrofluzida, clortalidona. Estos diuréticos son comúnmente usados para tratar la hipertensión debido a su demostrada eficacia, favorable perfil de seguridad, bajo costo y su probada capacidad en reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con la reducción de la presión arterial, su utilidad reside en el hecho que ellos tienen una larga duración del efecto y pueden ser administrados una vez al día¹.

Los diuréticos del asa: furosemida, bumetanida y ácido etacrínico son agentes de acción corta no son buenos agentes antihipertensivos, a menos que se prescriban dos o tres veces al día².

Una excepción de estos es la torasemida, la cual posee una acción prolongada, de más de 12 horas, es útil en pacientes con insuficiencia renal, en donde las tiazidas están contraindicadas, cuando se utiliza a dosis bajas es un buen agente antihipertensivo con poco efecto natriurético y escasos efectos adversos.

La indapamida es el primero de una clase de diuréticos antihipertensivos conocidos como indolinas, han sido descritas características como la de estimular la producción de prostaciclina e inhibir el tromboxano A-2, eliminar los radicales libres, por lo tanto facilitar la acción del óxido nítrico; su acción antihipertensiva es similar a las tiazidas y mantiene su efecto antihipertensivo por 24 horas³.

La aldosterona, la hormona efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), juega un papel importante en el desarrollo y progresión de ciertas enfermedades cardiovasculares, así la aldosterona se ha relacionado con una serie de entidades clínicas, entre ellas la hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda; hipertrofia y fibrosis vascular; así como, arritmias cardíacas⁴⁻⁵.

La espironolactona, un antagonista no selectivo del receptor de aldosterona, ha sido tradicionalmente utilizada como un diurético ahorrador de potasio y magnesio en el tratamiento de la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁻⁷.

Aunque la importancia clínica de los antagonistas

del receptor de aldosterona en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca ha sido claramente demostrada con el uso de espironolactona, su uso se ha limitado por la presencia de efectos adversos progestacionales y antiandrogénicos.

La eplerrenona, un nuevo antagonista del receptor de aldosterona, difiere de la espironolactona en ser altamente selectivo por el receptor de aldosterona y tener una baja afinidad por los receptores progestacionales y androgénicos⁸.

El efecto antihipertensivo y desfavorable de los diuréticos aumenta en función de la dosis, sin embargo el máximo efecto antihipertensivo de los diuréticos ocurre con dosis menores que con las que se presentan los efectos adversos. Así, dosis superiores a las necesarias en términos de reducción efectiva de presión arterial, producen cambios neuroendocrinos y metabólicos indeseables más importantes, por lo que reduciría el efecto beneficioso que la reducción de la presión arterial tendría sobre el riesgo cardiovascular asociado a la hipertensión⁹.

Dosis altas de diuréticos incrementan la natriuresis en más del 40% en respuesta a una dosis única en ciertas circunstancias experimentales, este incremento a los pocos días retorna a su nivel normal debido a la acción de los cambios reactivos que tienden a preservar el sodio corporal¹⁰, algunos de los procesos que intervienen en la conservación corporal del sodio son el incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el incremento de la excreción renal de potasio lo que conlleva a la reducción plasmática de potasio, ésta hipokalemia contrarresta el beneficio cardiovascular conferido por la reducción en la presión arterial producido por los diuréticos¹¹.

La expresión dosis bajas, como usualmente se aplica a la cantidad o a la formulación de diurético que usualmente es útil como monoterapia antihipertensiva comprende también a la dosis muy baja de diurético. Las formulaciones de dosis bajas de diuréticos incrementa la eliminación renal de sodio o natriuresis en un valor menor del 40%, ya que estas dosis no producen elevación de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona ni tampoco incrementan la eliminación renal de potasio, esto es, tienden a no producir hipokalemia¹⁰. Las formulaciones de dosis muy bajas de diuréticos no modi-

fican la natriuresis y prácticamente no tienen efecto sobre la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y no producen cambios en la excreción renal de cloro, potasio, magnesio o zinc¹².

De tal manera que, el tratamiento antihipertensivo con bajas dosis de diuréticos tiene pocos efectos sobre los valores séricos de potasio, magnesio, glucosa o lípidos, la única variable bioquímica que se ve afectada por la mayoría de los tratamientos antihipertensivos con diuréticos independiente de la dosis es la concentración de ácido úrico, el cual se ve ligeramente aumentado aún a dosis bajas¹³, de importancia en el paciente con hiperuricemia o gota. La dosis diaria recomendada de diuréticos tiazida ha ido progresivamente en descenso, en los años sesenta se recomendaban dosis de hasta 200 mg de hidroclorotiazida o dosis equivalentes de otras tiazidas. Hoy en día se recomiendan dosis tan bajas de hidroclorotiazida como 12.5mg ó 6.25 mg. El rango de dosis antihipertensiva es de 12.5 mg a 50 mg de hidroclorotiazida o sus equivalentes a 1.25 mg a 2.5 mg de bendrofluzida ó 0.625 a 1.5 mg de indapamida. Pero en combinación con otros agentes pueden incluso usarse dosis menores a estas¹⁴.

En el estudio SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program¹⁵ 12.5 mg de clortalidona fue la dosis de comienzo adecuada en brindar una reducción significativa de la presión arterial sistólica en casi el 50% de los pacientes.

Las drogas que reducen la presión arterial hacen posible controlarla en casi la mitad de los pacientes cuando se utilizan como monoterapia; ésta fracción de pacientes con presión arterial normal puede incrementarse marcadamente combinando drogas con mecanismos diferentes. Así, cuando se combinan drogas antihipertensivas, dosis bajas de cada agente pueden ser suficiente para obtener un buen control; esto ayuda a minimizar los efectos colaterales y a un mejor cumplimiento de la terapia con el tratamiento a largo plazo¹⁶.

Los diuréticos pueden ser utilizados como monoterapia o combinados con otras drogas. La monoterapia con diuréticos ha sido recomendada por el sexto y séptimo Comité Nacional Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la presión

arterial¹⁷⁻¹⁸, como tratamiento inicial de preferencia en la hipertensión arterial. El tratamiento antihipertensivo se puede comenzar con un diurético en pacientes con hipertensión arterial ligera o moderada no complicada. Algunos diuréticos usados como antihipertensivo y las dosis a las cuales ellos pueden ser utilizados en el tratamiento de la hipertensión se encuentran listados en la tabla 1.

Existen circunstancias en las cuales la terapia diurética se utiliza combinada en el tratamiento de la hipertensión. La primera involucra el uso de tiazidas con otra clase de diuréticos como los diuréticos ahorradores de potasio, esta selección se realiza por la capacidad que posee esta clase de diuréticos en reducir la excreción de potasio y minimizar el desarrollo de efectos como la hipokalemia: la combinación más frecuente es la de dosis fijas de hidroclorotiazida y triamtereno, lo cual restaura el potasio e incrementa el magnesio a nivel normal; aunque con el uso de dosis bajas de diurético, la mayoría de los trabajos concuerdan que el desarrollo de hipokalemia es baja¹⁹. Igualmente la combinación de hidroclorotiazida y amilorida o hidroclorotiazida y espironolactona.

Las combinaciones de dosis fijas de diuréticos tiazidas con diuréticos ahorradores de potasio, deben ser administrados con cautela en mujeres ancianas hipertensas, ya que su uso se ha relacionado con una alta incidencia de hiponatremia²⁰.

Aún cuando se observa un significativo efecto antihipertensivo con dosis bajas de diuréticos tiazida, estas drogas pueden añadirse a otras drogas para mejorar la eficacia antihipertensiva y reducir la incidencia de efectos colaterales, como la asociación con beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II (ARA II), antagonistas del calcio, mezclados en la misma presentación, o prescritos en forma separada²¹⁻²²⁻²³.

Cuando los diuréticos se añaden a otras drogas su eficacia antihipertensiva mejora, así la combinación de dosis fijas de un diurético con un beta bloqueador como el bisoprolol (2.5, 5.0 ó 10 mg) con 6.25mg de hidroclorotiazida o la combinación de un IECA y 12.5mg de hidroclorotiazida (captopril, enalapril, fosinopril)²⁴⁻²⁵, o la combinación del IECA perindopril 2 mg con 0.625 de indapamida también constituyen un ejemplo adecuado de combinación a dosis fijas, ya que la combinación reduce efectivamente las cifras de presión arterial²⁶. La combinación de los ARA II, losartan, valsartan, Irbesartan, candesartan con 12.5 mg de hidroclorotiazida; son

Tabla 1: Dosis de los diuréticos en la hipertensión

Agente	Rango de Dosis Diaria (mg)
Tiazidas	
Bendroflumethiazida	2.5 – 5
Benzthiazida	12.5 – 50
Clorothiazida	125 – 500
Hydrochlorothiazida	12.5 – 50
Hydroflumethiazida	12.5 – 50
Indapamida	1.25 – 2.5
Methylclorothiazida	2.5 – 5
Metolazona	2.5 – 5
Polythiazida	1 – 4
Diuréticos de Asa	
Bumetanida	0.5 – 5
Acido Etacrínico	25 – 100
Furosemida	20 – 320
Torasemida	2.5 – 20
Ahorradores de Potasio	
Amilorida	5 – 10
Triamtereno	50 – 150
Antagonistas de Aldosterona	
Spironolactona	25 – 100
Eplerenona	50 – 400

Los diuréticos y los beta bloqueadores son los grupos de agentes antihipertensivos con mayor cantidad de estudios clínicos a largo plazo que han demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular¹⁷. Ensayos clínicos a largo plazo han demostrado que tratar la hipertensión leve a moderada, reduce la incidencia de eventos coronarios en 14 a 16% y los accidentes cerebro vasculares en un 40%²⁹.

Aunque la incidencia de accidentes cerebro vasculares se redujo en forma importante, no ocurre en la misma proporción con los eventos coronarios. Muchas hipótesis han tratado de explicar esta discrepancia, incluyendo la posibilidad que los efectos adversos metabólicos de los diuréticos y de algunos bloqueadores beta comprometan el efecto benefi-

cioso de reducir la presión arterial. Sin embargo, es posible, que el seguimiento de los pacientes no fuera lo suficientemente largo como para lograr demostrar una mayor reducción de estos eventos³⁰; ya que estos estudios han sido llevados a cabo en la mayoría de los casos con 2 a 4 años de seguimiento. En ensayos clínicos de más larga duración, tales como, Hypertension Detection and Follow-Up Program (HDFP) y el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) de 8.5 y 10.5 años de duración, demuestran una mayor reducción de los eventos coronarios³¹⁻³². The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) demostró una reducción del 27% en eventos coronarios fatales y no fatales en pacientes tratados con diuréticos¹⁵.

La rama diurética del estudio Medical Research Council Trial (MRC) en el anciano, demostró una

reducción del 47% en mortalidad coronaria³³. Un metanálisis de todos los ensayos clínicos en pacientes ancianos hipertensos, demostraron una reducción cercana al 30% en mortalidad coronaria con el uso de diuréticos a dosis bajas³⁴. Psaty et al³⁵ realizó un metanálisis de los resultados de varias terapias antihipertensivas usadas como agentes de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial y confirmaron que bajas dosis de diuréticos fue superior que placebo en todos los puntos finales comparados, mientras que las otras estrategias de tratamientos comparados fueron superior al placebo en algunos puntos y ninguno de los tratamientos de primera línea usados como terapia antihipertensiva, tales como, bloqueadores beta, inhibidores de la ECA, antagonistas de los canales de calcio, bloqueadores alfa o bloqueadores del receptor AT-1 de angiotensina II, fueron significativamente mejores que dosis bajas de diuréticos para reducir eventos cardiovasculares mayores.

Sin embargo, el desarrollo de nuevos casos de diabetes mellitus a largo plazo tienden a ser superiores en los pacientes tratados con diuréticos cuando son comparados con ARA II, IECAs o antagonistas del calcio. Existen evidencias concluyentes que los diuréticos tiazida, producen reducción tanto de la hipertrofia ventricular izquierda como de la masa ventricular izquierda³⁶, aunque en menor grado que los antagonistas del calcio, ARA II e IECAs. Además, los diuréticos son efectivos en reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca. En un reciente análisis del Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)¹⁵, la incidencia global de insuficiencia cardíaca se redujo en 50%, este beneficio se observó en los pacientes sin infarto de miocardio previo³⁷. En el Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)³⁸ la clortalidona produjo una reducción del 49% en la incidencia de insuficiencia cardíaca y fue superior a amlodipina o lisinopril.

Referencias

1. Psaty BM Lumly T, Furberg CD y col Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-745.
2. Loon NR, Wilson CS, Unwin RJ, Mechanism of the impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989; 36:682-689.
3. Ames RP, Kurisysky L.: Indapamide: Does it differ from low-dose thiazides in Messerli FH. 2da. Ed. *Cardiovascular Drug Therapy*. WB Saunders. 1996; pp 420-434.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717
5. Weber KT, Villareal D: Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71(Suppl):3A-11A
6. Brest AN: Spironolactone in the treatment of hypertension: a review. *Clin Ther* 1986; 8(5) 568-585
7. Mueller T: Spironolactone in the management of congestive failure: a review. *Clin Ther* 1986; 9:63-76
8. Reyes AJ, Leary W, Crippa G, Maranhao F, Hernández-Hernández R. The Aldosterone Antagonist and Facultative Diuretic Eplerrenone: a critical review. *Eur J Intern Med*. 2005;16(1):3-11.
9. Reyes AJ. Diuretics in the Therapy of Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 2002; 16(Suppl 1):S78-S83.
10. Reyes AJ. Antihypertensive monopharmacotherapy with very-low-dose, low dose, and high-dose formulations of diuretics: efficacy and safety. In: Reyes AJ, Maranhao MFC (eds). *Cardiovascular Pharmacotherapy. Proceedings of the 9th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy*. Monduzzi: bologna, 2000; pp 229-234.
11. Franse LV et al. Hypokalemia associated with diuretics use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35:1025-1030.
12. Reyes AJ, Leary WP, Van der Byl K. Renal excretory responses to single and repeated administration of loop and of distal tubular diuretics at various doses in healthy man. *Prog Pharmacol Clin Pharmacol* 1992; 9:219-262.
13. Carlsen JE, Kober L, Tor-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300:975-978.
14. Wiggam M.I.; Bell P.M.; Sheridan B; Walmsley A, Atkinson A.B. Low dose bendrofluazide (1.25 mg) effectively lowers blood pressure over 24 h: results of a randomized, double-blind, placebo controlled crossover study. *Am J Hypertens* 1999; 12(5):528-531,
15. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
16. Waeber B, Brunner H. Combination Antihypertensive Therapy: does it have a role in rational therapy?. *Am. J. Hypertens* 1997; 10:131S-137S

17. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The six report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Archives of Internal Medicine* 1997; 157:2413-2446
18. Joint National on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *JAMA* 2003; 289:2534-2544
19. Kaplan NM, The case for low dose diuretic therapy. *Am. J. Hypertension* 1991; 4:970-971
20. Cogan E, Abromow M. Diuretic-induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *Lancet* 1983; 2:1249
21. Ramsey L.E.: Thiazide diuretics in hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21(5-6):805-14.
22. MacGregor GA, Viskoper JR, Antonios TF, He FJ: Efficacy of candesartan alone or in combination with amlodipine and hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. UK and Israel Candesartan Investigators. *Hypertension* 2000; 36:454-60.
23. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine Gits study: Intervention as a Goal Hypertension Treatment. *Lancet* 2000; 356:366-72.
24. Kuanf H, Mutschler E. Functional state of the nephron and diuretic dose response rationale for low-dose combination therapy. *Cardiology* 1994; 84:18-26.
25. Prisant M, Weir MR, Vasilios P, et al: Low-dose drug combination therapy: An alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995;130:359-66.
26. Costaine A et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2mg/indapamide 0.625 mg combination: a randomize double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension. *Clin. Exp Hypertens* 1999; 21:1097-1110.
27. Fernández M et al. The antihypertensive effect of indapamide in low doses. *Curr Med Res Opin* 1997; 5(Suppl1):60-63.
28. Luccione R, Frances Y, Gass R, et al. Evaluation of the dose-effect relationship of perindopril in the treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11(Supp 2):521-534.
29. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood Pressure, stroke and coronary heart disease: Part II. Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; pp 335-827.
30. Hebert PR, Moser M, Meyer J, Hennekeus CH: Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:578-581
31. HDFR: Hypertension Detection and Follow -up Program Cooperative Group Persistence of reduction and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA* 1988; 259: 2113-2122.
32. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA.* 1990;263(13):1795-801.
33. Medical Research Council Working Party MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results, *Br Med J* 1985; 291:97-104.
34. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR et al: Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994; 272: 1932-1938.
35. Psaty BM, Lumly T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents. *JAMA* 2003; 289:2534-2544.
36. Curry CL, Robinson H, Brown R et al Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Results of 6 month treatment with indapamide. *Am. J. Hypertens* 1996; 9:828-832.
37. Kostl JB, David BR, Cutler J et al. Prevention of Heart Failure in persons with systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278:212-216.
38. ALLHAT: Mayor cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2000; 283:1967-1975.

Effect of cigarette smoking on the oxidation/antioxidation balance in healthy subjects

Jennifer Chávez^f, Clímaco Cano^f, Aida Souki^f, Valmore Bermúdez^f, Mayerlim Medina^f, Ana Cizek^f, Anilsa Amell^f, Maria E. Vargas^f, Nadia Reyna^f, Irene Ramírez^f, Raquel Cano^f, Gustavo Suárez^f, Freddy Contreras^f and Manuel Velasco^e

33

Abstract

Background and Purpose

Cigarette smoking has been associated with the development of cardiovascular disease and cancer. Even though the molecular mechanism is not clear yet, it has been related to the oxygen free radicals. Thus, the main objective of this study was to establish the changes in the oxidation/antioxidation balance induced by cigarette smoking.

Methods

30 healthy subjects (15 smokers and 15 non smokers) of both genders were studied. The smokers group had smoked a mean of 14 cigarettes per day during 4.5 years. Fasting serum levels of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), reduced glutathione (GSH) and vitamin C (ascorbic and dehydroascorbic acid) were measured.

Results

Fasting NO concentration was significantly higher in smokers ($51.3 \pm 5.3 \mu\text{M}$) than non-smokers ($35.2 \pm 4.8 \mu\text{M}$, $p < 0.05$). Smokers group showed significant high serum dehydroascorbic acid levels ($2.4 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$, $p < 0.03$) compared with non-smokers ($1.08 \pm 0.08 \text{ mg/dl}$). No significant differences were observed in ascorbic acids, MDA and GSH levels between both groups.

Conclusions

Our results suggest that exposure to cigarette increases the NO synthesis in response to cigarettes, so it may act in a compensatory way as an inhibitor of lipidic peroxidation; likewise, it activates other antioxidative mechanisms such as vitamin C.

The two systems seem to be enough to avoid oxidative damage and the accumulation of its products like MDA.

Keywords

Cigarette smoking, Malondialdehyde, Nitric Oxide, Vitamin C, Glutathione.

^fCenter of Endocrine and Metabolic Research, Physiology Department, School of Medicine, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela and Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, Caracas, Venezuela.

Corresponding author: Dr. Clímaco Cano. Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Centro Endocrino-Metabólico. Maracaibo, estado Zulia. Venezuela. (1er piso Frente a la Biblioteca). E-mail: climacoc@hotmail.com.

Cigarette smoking increases the risk of several types of cancer especially cancer of the lung^{1,2}, mouth, larynx, esophagus, bladder, kidney, pancreas, and uterine cervix. Smoking also increases the risk of cardiovascular disease³, strokes and chronic lung disease. However, the mechanisms by which cigarette smoking contributes to vascular disease and cancer are not yet completely understood, although it has been related to oxygen free radicals⁴. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are now thought to play an important role in the onset of various vascular pathologies.

Collectively, ROS refers to free radicals and oxidants derived from one-electron reduction of molecular oxygen. These radicals are the following: superoxide ($O_2^{\bullet-}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radicals ($\bullet OH$), lipid peroxyl radical ($LOO\bullet$), lipid hydroperoxides (LOOH), and aldehydes such as 4-hydroxynonenal (4-HNE)⁵.

Superoxide ($O_2^{\bullet-}$), the primary oxygen free radical produced by mitochondria, can be converted within the cell to hydrogen peroxide (H_2O_2) by the superoxide dismutases (SOD1, SOD2, and SOD3). H_2O_2 can react with reduced transition metals to produce the highly reactive hydroxyl radical ($\bullet OH$), a far more damaging molecule to the cell. $O_2^{\bullet-}$ can also react with nitric oxide (NO) to generate cytotoxic peroxynitrite anions ($ONOO^-$) which can lead to protein damage via the formation of nitrotyrosine and lipid oxidation⁶.

Cigarette smoke contains high amounts of free radicals and other oxygen-derived species⁷. The toxic products resulting from both the direct and secondary reactions with cigarette smoke are thought to activate inflammatory immune responses, which may themselves be altered by cigarette smoke constituents and play an influential role in smoking-related oxidative tissue damage⁸.

To help detoxify ROS, biological antioxidants, including glutathione, -tocopherol (vitamin E), carotenoids, and ascorbic acid, will react with most oxidants. In addition, the antioxidant enzymes catalase and glutathione peroxidase detoxify H_2O_2 by converting it to O_2 and H_2O . However, when ROS levels exceed the antioxidant capacity of a cell, a deleterious condition known as oxidative stress occurs⁶. Thus, the purpose of this study was to deter-

mine malondialdehyde, NO, Vitamin C and reduced glutathione serum levels in smokers and non-smokers in order to evaluate changes in the oxidation/antioxidation balance induced by cigarette.

Methods

Subjects

Thirty healthy volunteers (13 men and 17 women) were allocated to two groups: non-smoking (n=15, mean age 26.2 ± 2.2 years) and smoking (n=15, mean age 32.8 ± 2.2 years). Smoking status was ascertained by asking participants whether they were current smokers at the time of the interview and if they had smoked more than 100 cigarettes in their lifetime. Participants were classified as current smokers if they answered "yes" to both questions. Participants who answered "no" to smoking more than 100 cigarettes in their lifetime were classified as never smokers. These questions and classifications were identical to a smoking status measure used in a national survey⁹. The smokers had smoked a mean of 14 cigarettes per day during 4.5 years. Distribution with regard to age, sex, weight was similar in both groups. Medical histories were recorded. Exclusion criteria included use of antioxidants (vitamin C, vitamin E, α -lipoic acid, β -carotene, probucol, carvedilol, and iron chelators) or prooxidants (primaquine and iron) within the last 3 months, asthma, respiratory infection within the 2 weeks preceding the study, BMI (Mass Body Index) <18.5 or >30 Kg/m², diabetes, hypertension, cardiovascular disease, stroke, transient ischemic attack, or chronic diseases involving the central nervous system and pregnancy.

Laboratory Methods

Metabolic parameters were evaluated in venous blood drawn after a 12-h over-night fast. Serum was obtained by centrifugation at 1,500g at room temperature for 10 min. Fasting glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, MDA, NO, ascorbic and dehydroascorbic acids and reduced glutathione were measured. Glucose, total cholesterol and triglyceride levels were determined using an enzymatic colorimetric assay. The LDL and VLDL cholesterol concentrations were calculated using the Friedewald formula¹⁰. HDL cholesterol was quantified using a commercial kit (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH).

Markers of Oxidative Stress

MDA levels were measured through the formation of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS)¹¹. NO levels were measured using a colorimetric assay for determination of total nitrites¹².

Ascorbic and dehydroascorbic acids levels were measured using Schwarz and Williams' method¹³ and reduced glutathione was determined with a colorimetric commercial kit (GSH-400 Assay[™], Oxis International Inc, Missouri, USA)¹⁴.

Results

The demographic and laboratory data of the smokers and non-smokers groups are shown in Table 1. There were no significant differences among these groups with respect to mean age, BMI, systolic and diastolic blood pressure, fasting plasma glucose and lipid profile. As shown in Figure 1, there was no significant difference between MDA serum concentration in smokers (1.75 ± 0.33 M) and non-smokers (1.03 ± 0.16 M).

Nitric oxide concentration was significantly higher ($p < 0.05$) in smokers (51.3 ± 5.3 M) when compared to non-smokers (35.2 ± 4.8 M) (Figure 2). As shown in Figure 3, a no significant difference was found in reduced glutathione concentrations between non-smokers (293.0 ± 9.0 μ g/ml) and smokers (309.1 ± 6.2 μ g/ml). Smokers group showed significant high serum dehydroascorbic acid levels (2.4 ± 0.5 mg/dl, $p < 0.03$) compared with non-smokers (1.08 ± 0.08

Statistical Analysis

All results are expressed as means \pm SE. Results of the subjects were analyzed using Students't test and analysis of variance. Statistical analysis was performed using SPSS software for Windows version 12.0. Results were considered significant when the corresponding P value was < 0.05 .

mg/dl) whereas there was no significant difference in ascorbic acid levels (smokers 0.9 ± 0.2 mg/dl and non-smokers 0.8 ± 0.1 mg/dl) (Figure 4).

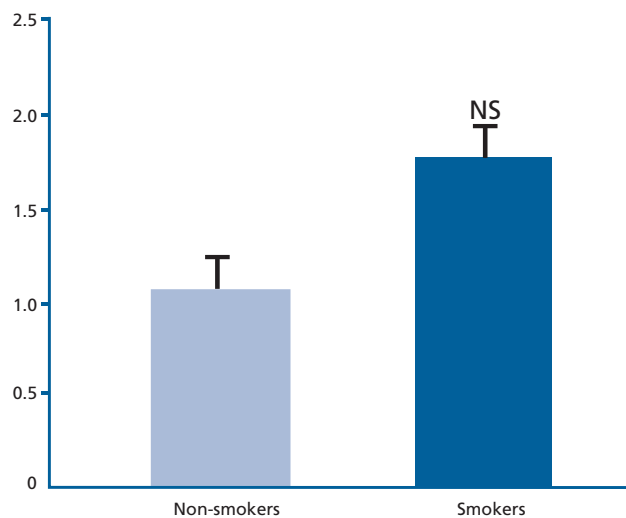


Figure 1. Basal serum malondialdehyde concentration in Smokers and non-smokers. NS: no significant difference

Table 1. Baseline Characteristics of Smokers and Non-Smokers Subjects

	Non-smokers	Smokers
Age (years)	26.3 ± 2.2	32.8 ± 2.4
N (men/women)	15 (9/6)	15 (8/7)
Weight, Kg	62.8 ± 2.2	65.4 ± 2.8
Height (cm)	167.6 ± 2.9	169.3 ± 3.4
Fasting glucose, mg/dl	81.1 ± 2.0	87.6 ± 3.0
Total Cholesterol, mg/dl	172.2 ± 5.4	174.9 ± 6.0
Triglycerides, mg/dl	87.9 ± 7.6	106.7 ± 12.0
HDL-C, mg/dl	44.2 ± 1.8	42.6 ± 2.5
LDL-C, mg/dl	103.0 ± 7.1	110.2 ± 7.3
VLDL-C, mg/dl	19.4 ± 2.0	24.0 ± 3.3

Values are mean \pm SE

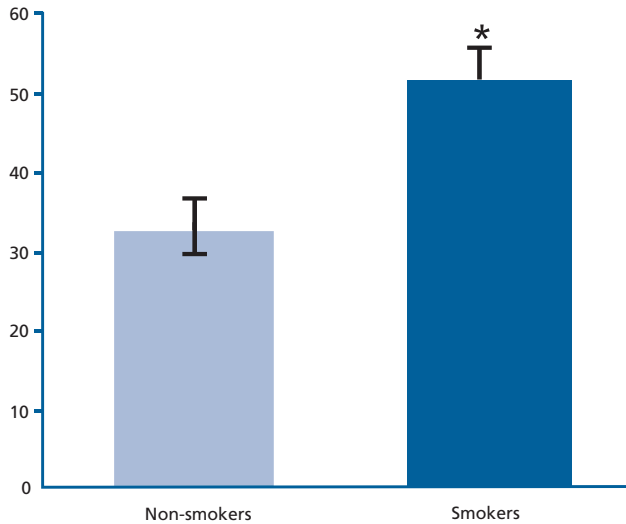


Figure 2. Basal serum nitric oxide concentration in smokers and non-smokers $p < 0.05$

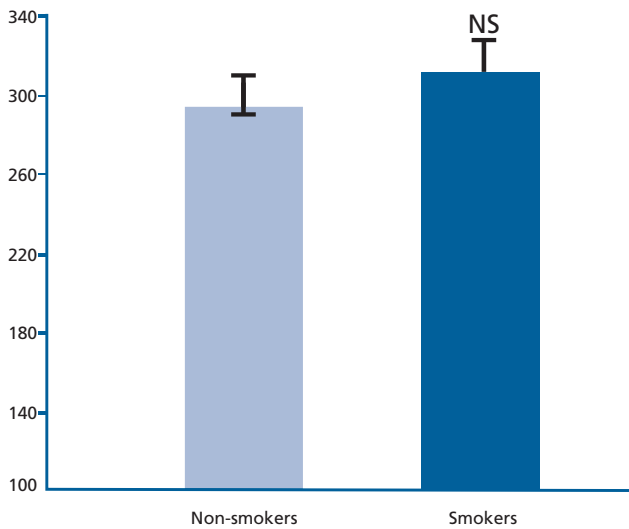


Figure 3. Basal Glutathione Levels in smokers and non-smokers NS: no significant difference

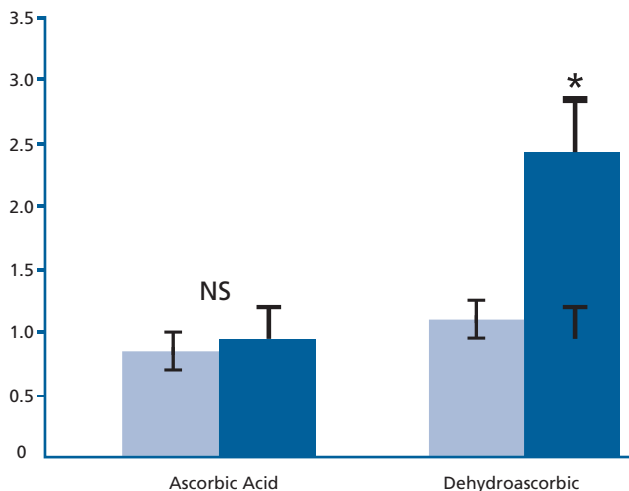


Figure 4. Basal serum ascorbic and dehydroascorbic levels in smokers and non-smokers. White columns represent non-smokers; black columns represent smokers. NS: no significant difference $p < 0.03$

Discussion

Our results suggest that in order to avoid the toxic effects of cigarette smoking, the organism activates some antioxidative defense mechanisms, demonstrated by an NO increase and the depletion of Vitamin C (evidenced by an increase of its oxidized form). These mechanisms prevent the accumulation of cigarette free radicals and lipidic peroxidation, and therefore the production of oxidative agents like MDA. Cigarette smoke is an exogenous source of free radicals. There is evidence that proves that the polyphenols of cigarette smoke particulate phase are the main source of superoxide anion and hydrogen peroxide. In the other hand, the vapor phase contained a factor which produced $\bullet\text{OH}$ from H_2O_2 which was identified as carbonyl sulfide¹⁵.

Nevertheless, cigarette increases NO synthesis, as demonstrated through cell culture studies that report the presence of peroxynitrite, the product of the NO and $\text{O}_2\mu^-$ reaction^{16,17}. NO synthesis can act on the isoforms of the inducible NO synthase, expressed in a wide variety of cell types in response to stimulation, including macrophages, monocytes, platelets, respiratory tract epithelial cells, among others. Cigarette acts as inductive stimuli mainly of the NOS 2 isoform of the NO synthase located in the epithelium of the air ways and in bronchoalveolar macrophages, probably in response to the amount of free radicals present, including $\text{O}_2\mu^-$ ¹⁸. Nitric oxide is an unstable free radical that plays a critical role in the regulation of lipidic oxidation induced by reactive oxygen species (superoxide, hydrogen peroxide, peroxy and hydroxyl radicals). NO in some cases stimulates lipidic oxidation and in other conditions mediates reactions that protect the membrane from oxidizing and inhibits lipidic peroxidation induced by $\text{O}_2\mu^-$ and peroxynitrite. This last reaction requires a higher rate of NO production. In other words, NO stimulates lipidic peroxidation when its production rate is lower or equivalent to superoxide production rate^{19,20,21}.

When NO production rate exceeds superoxide production rate, lipidic peroxidation is inhibited and, thus, the formation of reactive products with thiobarbituric acid, such as MDA. NO can act in a similar way to Vitamin E, as a possible inhibitor of free radical chain propagation reactions through a radical-radical reaction with cytotoxic species like peroxy and alcohoxyl radicals.

Also, there is an extensive group of mechanisms that protect the organism in different places and against different types of free radicals. One of them is Vitamin C, a hydrosoluble vitamin and the first line of antioxidant defense in plasma, which is oxidized in the first 60 minutes of exposure to free radicals from exogenous sources, like cigarette, avoiding lipidic peroxidation²². Vitamin C is oxidized first to ascorbyl radical and then to dehydroascorbate, scavenging free radicals and preventing radical-induced damage of lipoproteins and other macromolecules. Since ascorbate is used during its antioxidative action and inhibits the initiation of peroxidation, it is considered a sacrificial and preventive antioxidant, respectively^{22,23}.

Glutathione (GSH), another important antioxidant, is a defense mechanism against oxygen-derived toxic products that in presence of a selenium-dependent peroxidase, reduces H₂O₂. As a result, GSH is oxidized to GSSG, which is rapidly reduced to GSH by an NADPH dependent reductase, creating a closed system²⁴. However, in this study no significant modification of GSH levels was found in smokers.

References

1. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003;123:215-495.
2. Ahsan H, Thomas DC. Lung cancer etiology: Independent and joint effects of genetics, tobacco, and arsenic. *JAMA* 2004; 292:3026-3029.
3. Ford CA, Zlabek JA. Nicotine replacement therapy and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80:652-656.
4. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:348-350.
5. Kalyanaraman B, Gutterman D. Prologue: Vascular effects of free radicals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:2253-2254.
6. Klein JA, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *J Clin Invest* 2003;111:785-793.
7. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyhydrate and peroxyhydrate. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:12-27.
8. Eiserich JP, van der Vliet A, Handelman GJ, et al. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1490S-1500S.
9. Cigarette smoking among adults-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:427-431.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
11. Draper H, Squires E, Mahmoodi H, et al. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993;15:353-363.
12. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993;7:340-360.
13. Trout DL. Vitamin C and cardiovascular risk factors. *Am J Clin Nutr* 1991;53: 322S-325S.
14. OXIS International, Inc. GSH-400 Assaytm Glutathione, 1997.
15. Kodama M, Kaneko M, Aida M, et al. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implication in human cancer. *Anticancer Res* 1997;17:433-437.
16. Koppenol WH, Moreno J, Pryor WE, et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992;5:834-842.
17. Muller T, Gebel S. The cellular stress response induced by aqueous extracts of cigarette smoke is critically depend on the intracellular glutathione concentration. *Carcinogenesis* 1998;19:797-801.
18. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997;15:323-350.
19. Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L246-L255.
20. Turko IV, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619-634.
21. Radi R, Beckman JS, Bush KM, et al. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991;288:481-487.
22. Premkumar K, Bowlus CL. Ascorbic acid does not increase the oxidative stress induced by dietary iron in C3H mice. *J Nutr* 2004;134:435-438.
23. Padayatty J, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003;22:18-35.
24. Wang W, Ballatori N. Endogenous glutathione conjugates: Occurrence and biological functions. *Pharmacol Rev* 1998;50:335-354.

Lipotrópico con silimarina y complejo B

¿Qué Es Un Lipotrópico Con Silimarina y Complejo B?

Es una combinación oral en cápsulas de Silimarina Lipotrópicos y Vitaminas del complejo B con potente acción desintoxicante, removedor de grasas del hígado, regenerador y estimulante del tejido y la función hepática.

COMPOSICION: Cada cápsula contiene:

FACTOR ANTITOXICO-ANTIOXIDANTE:
Silimarina (Milk Thistle extract) 75 mg

FACTOR LIPOTROPICO-REMOVEDOR DE LAS GRASAS:

Lecitinas 50 mg
Inositol 100 mg
Colina 100 mg
Carbonato de Calcio 50 mg
Oxido de Magnesio 50 mg

FACTOR VITAMINICO:

Vitamina- Bi (Tiamina) 15 mg
Vitamina-B2 (Riboflavina) 15 mg
Vitamina-B6 (Piridoxina) 15 mg
Vitamina-B12 (Cianocobalamina) 3.0 mcg
Nicotinamida 15 mg

¿Cómo Actua Un Lipotrópico Con Silimarina y Complejo B?

1. FACTOR ANTITOXICO-ANTIOXIDANTE SILIMARINA: (MILK THISTLE EXTRACT)

La SILIMARINA es una planta medicinal (Cardo Mariano) originaria del centro de Europa y conocida desde hace 2000 años. Desde que su principio activo fue aislado en 1959 ha estado asociada a los tratamientos de las enfermedades del hígado por su potente acción antioxidante. Los daños en el hígado por alcohol, drogas u otros químicos son

causados primariamente por toxinas que crean radicales libres en las células hepáticas. Estos radicales libres son el resultado final de las oxidaciones biológicas y causan reacciones químicas que dañan las células y su función. La SILIMARINA contiene uno de los antioxidantes más potentes conocidos, esta acción evita la formación de radicales libres y previene notablemente los tóxicos causantes de enfermedades agudas o crónicas en el tejido y en la función hepática.



La versión alemana del FDA (BGA) ha publicado importantes estudios de la SILIMARINA y sus usos clínicos en el tratamiento de los desordenes inflamatorios crónicos del hígado y los resultados notables en la prevención de intoxicaciones por alcoholismo, hepatitis crónica y condiciones de cirrosis.

La SILIMARINA es también un eficaz estimulante de la síntesis de proteínas lo que permite al hígado realizar sus funciones a toda capacidad.

2. FACTOR LIPOTROPICO-REMOVEDOR DE LAS GRASAS:

Los elementos Lipotrópicos de la fórmula de HE1 (Lecitinas, Inositol y Colina) se adhieren a las moléculas de grasa y las transforman en formas transportables más accequibles agilizando su remoción del hígado. Esto evita los acumulos adiposos causantes de obstrucciones que conducen con el tiempo a condiciones inflamatorias y a un hígado graso. El Oxido de Magnesio y el Carbonato

de Calcio interrumpen el ciclo normal: Excreción-Reabsorción Reexcreción del Colesterol Hepático. El Colesterol es excretado normalmente en la bilis en forma de Acido Cólico, cuando la bilis penetra al intestino el Acido Cólico Soluble es absorbido hacia el torrente sanguíneo, es llevado por la sangre de regreso al hígado y nuevamente excretado con bilis al intestino y reabsorbido hasta completar CICLO TRAS CICLO.

El Oxido de Magnesio y el Carbonato de Calcio se combinan con este Acido Cólico Soluble para dar una forma insoluble de derivado el cual no puede ser absorbido en el intestino y es totalmente excretado con las heces. De esta manera consigue en forma fisiológica y sin efectos secundarios una reducción drástica en las cantidades de grasas en el hígado y los niveles del colesterol en la sangre. Debido a que las cantidades de grasas no absorbidas son considerables, muchas personas que usan cápsulas de Silimarina Lipotrópicos y Vitaminas del complejo B con regularidad logran perder entre 4 y 6 libras de peso por mes y mucho más si mantienen un régimen de ejercicios constante. La eliminación de las grasas por los Lipotrópicos y el poder alcalinizante del Magnesio y el Calcio agregan a las cápsulas de Silimarina Lipotrópicos y Vitaminas del complejo B una refrescante de acción digestiva y antiácida, sobre todo si se ingiere después de cada comida.

3. FACTOR VITAMINICO: (COMPLEJO-B)

La pérdida de la capacidad de almacenamiento del hígado conduce casi siempre a una disminución en las vitaminas del Complejo-B. Estas vitaminas poseen una acción protectora del hígado y estimulante de la función desintoxicante. La concentración de vitaminas del Complejo B asegura un aporte completo para compensar las cantidades requeridas por un hígado deficiente y con una actividad metabólica reducida.



La diálisis y el trasplante renal pueden evitarse si se controla la presión arterial

Afirma la nefróloga Onelia Orance

Entrevista con los Expertos

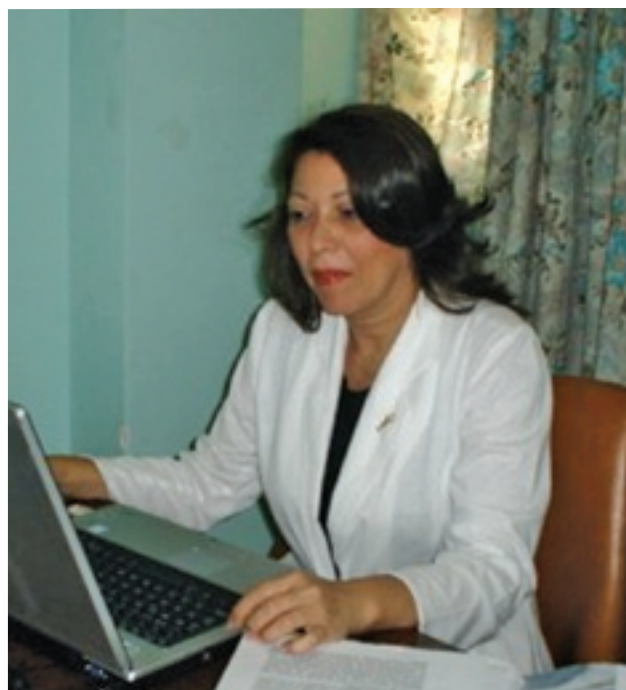
Aún cuando todas las mediciones sucesivas de presión arterial corroboren el descenso de una primera medición cuyos resultados arrojaron en su momento cifras discretamente elevadas, la persona objeto de la evaluación debe someterse a tratamiento farmacológico, dieta y un plan de ejercicios ya que si antiguamente este fenómeno conocido como hipertensión de "bata blanca" no ameritaba mayor atención, hoy en día es motivo suficiente para la aplicación de dichas medidas.

Tal aseveración corresponde a la reconocida nefróloga Onelia Orance quien advirtió que una primera elevación de la presión arterial podría ser indicio de la presencia del gen de la hipertensión por lo que su seguimiento se hace necesario.

_Claro está que hay que tomar en cuenta también otros elementos como los antecedentes familiares de hipertensión, la edad, la raza, si la persona es obesa, hace vida sedentaria, el tipo de dieta con la que se alimenta y la presencia de alteraciones en los niveles de colesterol y de triglicéridos, entre muchos factores más, pero en todo caso, lo primero que se debe hacer es comprobar si esas cifras elevadas de presión arterial se mantienen, ya que de ser así se establecería de inmediato el diagnóstico de hipertensión.

Señala la doctora Orance como paso siguiente, la búsqueda del origen de la enfermedad debido a que en unos casos responde a la existencia de otros trastornos.

_También hay que determinar la progresión, si el daño se ha extendido a los riñones, al corazón, al cerebro o a los ojos. Igualmente hay que explorar por signos y síntomas, además de antecedentes familiares de enfermedad hipertensiva intermitente o por crisis, que nos orienten a plantear la existencia o no de Feocromocitoma, lo cual es un tumor de la glándula suprarrenal que provoca hipertensión arterial secundaria, caracterizada por crisis o aumento de la presión arterial con períodos de normalización de la misma.



Apuntó que sólo un 25% de la población hipertensa podría ser advertida sobre la presencia del trastorno gracias a síntomas como mareos, cefaleas, zumbidos en los oídos, visión tipo "estrellitas", cansancio fácil ante el ejercicio y palpitaciones por lo que su detección precoz depende de la propia iniciativa que tenga cada individuo a la hora de efectuar mediciones periódicas de su presión arterial y de la evaluación que incluya su medición en toda exploración clínica, independientemente del motivo que haya tenido el paciente para acudir a la consulta. El registro de la presión arterial debe obtenerse en distintas posiciones y en los diferentes miembros, tanto superiores como inferiores y no debe tomarse en cuenta la edad como factor excluyente para la medición puesto que la hipertensión en la infancia o adolescencia también debe detectarse o descartarse, mucho más si consideramos el alto riesgo que tienen los hijos de padres hipertensos en desarrollar la enfermedad.

Es menester señalar que, según los nuevos criterios, las cifras tensionales deben estar por debajo de 120 la máxima y 80 la mínima, en tanto que el pulso debe estar por debajo de 100 y si es posible, cerca de 60.

_Lo ideal es evitar el daño a los órganos ya señalados pues ello nos permitiría realizar profilaxis y no tratar una afección ya establecida por hipertensión la cual va a influir sobre la morbimortalidad del paciente ya que puede conllevar a un accidente cerebrovascular que lo incapacite o le provoque la muerte, aunque el paciente no haya conocido hasta entonces su condición de hipertenso, en virtud de que como ya dije, sólo en una minoría produce síntomas. Igualmente puede generar una pérdida de la función renal que lo obligue a diálisis o trasplante renal; así como otra serie de complicaciones que inciden de manera determinante en la disminución progresiva de la calidad de vida.

La especialista argumentó que en la actualidad, no sólo la falta de un diagnóstico oportuno contribuye al progreso de la hipertensión, sino también la carencia de fidelidad al tratamiento por parte del paciente ya que únicamente doce de cada cien son controlados por la medicación, dada la inexistencia de recursos económicos en muchos casos, la limitada cobertura de seguridad social que no garantiza a sus asegurados un tratamiento antihipertensivo a largo plazo, los efectos colaterales que algunos de los medicamentos causan y la poca conciencia que sobre la enfermedad existe por parte de muchos.

_Y es que es indispensable que los pacientes hipertensos se sometan a tratamiento para normalizar la presión arterial y evitar el daño a los órganos blanco e, incluso, protegerlos como ocurre con los fármacos con poder nefroprotector que son capaces de revertir la microalbuminuria o la hipertrofia ventricular causada por la hipertensión.

Explicó que al igual que en el corazón, la hipertensión arterial provoca a nivel renal diversas alteraciones tanto funcionales como estructurales ya que cuando se presenta un aumento de la presión arterial sistémica, se producen en los riñones ciertos cambios hemodinámicos, los cuales son protectores fisiológicos que impiden que esas altas presiones sistémicas se transmitan a las nefronas y penetren al glomérulo, pero que si las cifras de presión arterial se mantienen elevadas, estos mecanismos de protección ceden, dejando su libre paso hacia el riñón con lo que se establece el daño.

Como se sabe, la función principal de los riñones es filtrar los productos metabólicos de desecho al igual que el exceso de sodio y de agua de la sangre, facilitar su eliminación del organismo y ayudar a regular la presión arterial; así como a la producción de glóbulos rojos, en razón de lo cual cada riñón contiene

alrededor de un millón de unidades encargadas de la filtración, denominadas nefronas, cada una de las cuales está constituida por una estructura redonda y hueca llamada cápsula de Bowman la que a su vez contiene una red de vasos sanguíneos que recibe el nombre de glomérulo.

_Es así como esas altas presiones en el riñón conducen a hipertensión intraglomerular lo que provoca hiperfiltración y microalbuminuria, etapas que son totalmente reversibles con el adecuado control de la presión arterial sistémica, pero que en caso contrario, de persistir la hipertensión glomerular, la microalbuminuria avanza, produciéndose entonces lo que se conoce como esclerosis glomerular que no es más que la pérdida de la nefrona.

Añadió que toda esclerosis glomerular genera más esclerosis, lo que significa más pérdida de nefronas y mayor actividad para las nefronas que inicialmente no fueron afectadas debido a que éstas deben realizar el trabajo de las ya perdidas originándose de esta forma hiperfiltración y más esclerosis.

_Se trata de un círculo vicioso que genera la evolución de etapas avanzadas de enfermedad renal con lo que el paciente se ve sometido a diálisis o trasplante para sobrevivir, todo lo cual podría evitarse si se controla la presión arterial. De allí la necesidad de someterse a tratamiento antihipertensivo cuyo efecto vasodilatador, antioxidativo y antiinflamatorio garantizan una mayor calidad de vida.

Aseguró la doctora Orence que los medicamentos conocidos como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) son los que más eficiencia han demostrado hasta ahora, especialmente, en lo que respecta a la homeostasis.

_Los IECAs ayudan a mantener la homeostasis, especialmente la del sodio y la del agua ya que al actuar en la inhibición del sistema renina-angiotensina, tanto circulante como tisular, impiden que se reabsorba sodio y agua; cuyo buen control favorece un mejor manejo de las cifras de presión arterial, sobre todo en los pacientes con daño renal.

En este sentido, dijo que los mejores beneficios reportados han sido con estudios que han utilizado IECAs de alta afinidad tisular como Fosinopril.

Estos son medicamentos excelentes, pero siempre ha de tenerse en cuenta que lo ideal sigue siendo prevenir. De allí el que caminar todos los días por más de treinta minutos, alimentarse fundamentalmente con pescado gris, no ingerir bebidas alcohólicas en exceso y monitorear regularmente la presión arterial, siga siendo lo idealmente indicado.