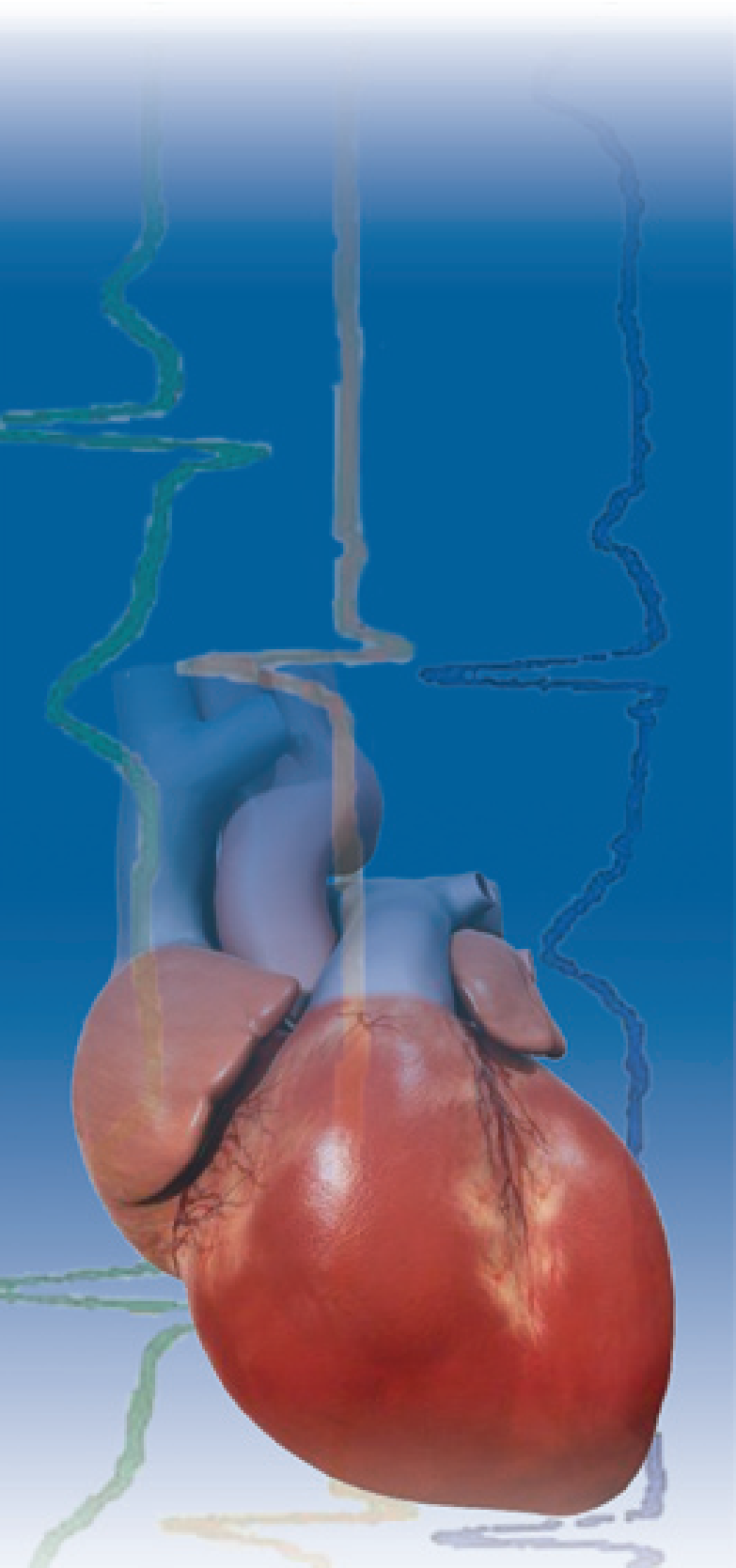


# E ditorial



La Revista Latinoamericana de Hipertensión publica el segundo número del volumen 2 del año 2007.

Los manuscritos publicados fueron suministrados por investigadores de óptima calidad como Claude Lenfant de Estados Unidos, Carlos Feldstein de Argentina e Igor Morr de Venezuela.

Todos representan la puesta al día de temas de gran importancia para el médico que maneja pacientes hipertensos.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

## Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)  
Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

## Editor Ejecutivo

María 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)  
José Parra (Mexico)  
Ayrton Brandao (Brasil)

## Comité Editorial

Edgardo Escobar (Chile)  
Hugo Baglivo (Argentina)  
Freddy Contreras (Venezuela)  
Ramiro Sanchez (Argentina)  
Gloria Valdez (Chile)  
Celso Amodeo (Brasil)  
Norman Kaplan (Estados Unidos)  
Donald Vidt (Estados Unidos)  
Alberto Zanchetti (Italia)  
Giuseppe Crippa (Italia)  
Raúl Gamboa (Peru)  
Mario Marahnao (Brasil)  
Jesús López Rivera (Venezuela)  
Soledad Briceño (Venezuela)  
Igor Morr (Venezuela)  
Jesús Contreras (Venezuela)  
Elsy Rodríguez de Roa (Venezuela)  
Pedro Monsalve (Venezuela)  
Iván Soltero (Venezuela)  
Carlos Ponte (Venezuela)  
María Cristina Armas (Venezuela)  
Ramón Tellez (Venezuela)  
Claude Lenfant (Estados Unidos)  
Nora López (Venezuela)  
Patricio López Jaramillo (Colombia)

INDIZADA EN:

1) LIVECS (Literatura Venezolana  
para la Ciencias de la Salud)

La evaluación clínica del paciente hipertenso <i>Carlos A. Feldstein, Antonio O. Olivieri, Maía G. de Akopian</i>	<b>33</b>
Do sleep disorders have an impact on blood pressure? <i>Claude Lenfant</i>	<b>44</b>
El sistema renina angiotensina en la hipertensión esencial <i>Carlos A. Feldstein, J. Carlos Romero</i>	<b>49</b>
Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial <i>Igor Morr - Carlos Morr</i>	<b>59</b>
Insulina, hipertensión y diabetes <i>Soledad G. Briceño, Eglé Silva</i>	<b>65</b>

## COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 2, Nº 2, 2007

Depósito Legal: PP200602DC2167

ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas,  
Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.

San José. Caracas-Venezuela. Telfs. 0212-5619871

E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino

Telefono: 881.1907- 0416-811.6195 / 0414-2189431

e-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino

Telefono: 0412-922.25.68

e-mail: mayraespino@gmail.com

### Alcance y Política Editorial

La Revista 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 o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

### Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista 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. 2006;126(36):1-47), [www.icmje.com](http://www.icmje.com). 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. Mecanografiar 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. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
    - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
    - f. 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

cas llevarán 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 en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, [www.icmje.com](http://www.icmje.com). 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 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.** Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

**16.** La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

# La evaluación clínica del paciente hipertenso

Carlos A. Feldstein\*, Antonio O. Olivieri, Maia G. de Akopian

\*Director del Programa Hipertensión Arterial  
Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 7°Piso, Buenos Aires (1120). Argentina  
e-mail: carlfel@yahoo.com

Recibido: 18/01/2007 Aceptado: 25/04/2007

## Resumen

La hipertensión arterial (HTA) ocupa el tercer lugar entre los factores de riesgo de mortalidad en la población mundial. La presión arterial (PA) aumenta en forma continuada con la edad, por lo que la mayoría de los individuos desarrollan hipertensión en su madurez y vejez. El Framingham Heart Study demostró que todas las personas que son normotensas a la edad de 55 años tienen un riesgo del 90% de desarrollar hipertensión en el resto de sus vidas. La PA varía momento a momento y es influenciada por factores externos e internos del paciente, destacándose entre estos la reacción de alerta que puede provocar el llamado fenómeno de "guardapolvo blanco". El poder predictivo de las determinaciones múltiples de PA es mucho mayor que el de una sola. En la presente revisión se describen los distintos métodos de medición de la PA y a la clasificación de las categorías de HTA. Se pone énfasis en la importancia de una prolija anamnesis y examen clínico, los exámenes complementarios que debieran efectuarse universalmente en la población de hipertensos con el objeto de evaluar el posible daño de órganos nobles, como también los indicadores clínicos de una posible causa de HTA secundaria. Se enuncia la utilidad y las indicaciones del monitoreo ambulatorio de la PA.

**Palabras Clave:** examen clínico, hipertensión arterial, métodos de medición

## Summary

Hypertension is in the third place among mortality risk factors. Blood pressure (BP) increases continuously with aging; hence the majority of elderly people are hypertensive. The Framingham Heart Study demonstrated that all normotensive people at 55 years have a 90% risk of developing hypertension in the rest of their lives. External and internal factors modify BP level, and alert reaction responsible for white coat hypertension has to be taken into account in clinical evaluation. When various determinations of BP are taken in the office visit their predictive value as a major cardiovascular, cerebrovascular and renal risk factor is greater than the isolated BP measurement. In the present review, methods of BP measurement and the classification of BP categories in adulthood are revisited. The importance of a complete medical history and physical examination, laboratory tests and complementary methods of diagnosis are emphasized with the aim of evaluating possible damage of target organs, and in the case that justifies it, the screening of a secondary cause of hypertension. An especial attention is devoted to the indications and usefulness of ambulatory BP monitoring

**Key words:** clinical examination, hipertensión; methods of BP measurement

**L**a hipertensión arterial (HTA) ocupa el tercer lugar entre los factores de riesgo de mortalidad en la población mundial. La presión arterial (PA) aumenta en forma continuada con la edad, por lo que la mayoría de los individuos desarrollan hipertensión en su madurez y vejez. Los resultados del Framingham Heart Study muestran que todas las personas que son normotensas a la edad de 55 años tienen un riesgo del 90% de desarrollar hipertensión en el resto de sus vidas<sup>1</sup>. La morbi-mortalidad por infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y otras enfermedades vasculares aumenta progresivamente como consecuencia de la HTA.

### El diagnóstico de HTA

La definición operativa se basa en que el promedio de 2 o más determinaciones de la PA por el método esfigmomanométrico sea igual o superior a 140 mm Hg de sistólica (PAS) y/o de 90 mm Hg de diastólica (PAD), en dos o más consultas clínicas sucesivas, efectuadas después de la detección inicial de cifras tensionales elevadas<sup>2,3</sup>.

### Las causas de HTA

En el 90-95% de los pacientes, no responde a una causa única identificable. Por eso, a esa enfermedad crónica de origen multifactorial se la ha llamado hipertensión primaria o esencial. En un pequeño porcentaje de hipertensos (5-10%) se reconoce la causa de la enfermedad, permitiendo su curación mediante un tratamiento específico médico-quirúrgico. Esas son las hipertensiones secundarias, cuyas causas se enlistan en la Tabla 1.

### Grupos de riesgo y comorbilidades

La población riesgosa se halla en constante aumento en todo el mundo, sobretodo en los países más desarrollados. Como la PAS tiende a incrementarse progresivamente con la edad, la HTA afecta al 60-70% de los ancianos. Ellos se hallan más expuestos que los adultos jóvenes a sufrir complicaciones cardiovasculares si no se controla su hipertensión mediante el tratamiento, en especial si padecen alguna cardiopatía o enfermedad cerebrovascular previas, u otra comorbilidad. En el anciano hay un deterioro de los mecanismos de regulación fisiológica de la PA, por lo que puede presentar episodios de hipotensión al sentarse o ponerse de pie, y después de las ingestas, o hay aumentos exagerados de la PAS en respuesta a estímulos presores como por ejemplo, las situaciones de estrés. También se altera la autorregulación de la perfusión sanguínea cerebral, por lo que leves descensos posturales de la PA pueden provocar importantes reducciones del flujo sanguíneo cerebral. Esto hace que los ancianos sean más vulnerables a los descensos marcados de la PA, ya sean espontá-

neos o inducidos por fármacos. La HTA es mas frecuente en la diabetes mellitus que en la población no diabética. En los pacientes con diabetes tipo 1 la HTA relativamente rara en ausencia de afectación renal. En cambio, aproximadamente el 50% de los diabéticos tipo 2 presentan HTA antes de que se descubran signos de daño renal. En la diabetes tipo 2 la HTA se asocia con obesidad e insulinoresistencia. La disminución de los riesgos cardiovasculares que deriva de un efectivo tratamiento antihipertensivo en el diabético con HTA es tanto o mas significativa que la obtenida por el estricto control de la glucemia. Hay consenso actualmente en que todos los pacientes diabéticos cuya PA sea superior a 130/85 mm Hg deben recibir medicación antihipertensiva. Las enfermedades renales crónicas son las causas identificables mas comunes de HTA y a su vez, la HTA es la segunda causa después de la diabetes mellitus, de enfermedad renal crónica terminal.

**Table 1**

#### Causas de Hipertensión Secundaria

##### Renales

Por enfermedad del parénquima renal (\*)  
 Por estenosis de arteria renal (\*)  
 Riñón Poliquistico  
 Por obstrucción del tracto urinario  
 Tumor renal productor de renina  
 Síndrome de Liddle

##### Vasculares

Coartación de la aorta (cardiopatía congénita)  
 Vasculitis  
 Enfermedades del Colágeno

##### Endocrinas

Administración prolongada de anticonceptivos orales  
 Enfermedades de la Suprarrenal: aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hiperplasia congénita de suprarrenales,  
 Enfermedades de tiroides: hipertiroidismo, hipotiroidismo,  
 Otras endocrinopatías: hiperparatiroidismo, acromegalia

##### Neurogénicas

Apnea del Sueño (\*)  
 Tumor cerebral  
 Hipertensión endocraneana

##### Inducida por el Embarazo

##### Por Drogas y toxinas

Alcoholismo crónico  
 Cocaína  
 Ciclosporina  
 Eritropoyetina  
 Abuso de Descongestivos



**L**a PA es uno de los signos vitales y un indicador muy importante del estado de salud del individuo. Su medición es un procedimiento sencillo y probablemente sea el más efectuado en las consultas médicas. Sin embargo, la técnica de su obtención está sujeta frecuentemente a errores cuando no se cumplen con las recomendaciones consensuadas. La PA varía momento a momento y además, influyen sobre ella múltiples factores externos e internos del paciente. Entre ellos se destaca la reacción de alerta que experimentan algunos individuos cuando se encuentran en el ámbito hospitalario o en el consultorio médico, la que puede provocar el llamado fenómeno de “guardapolvo blanco”.

### El método Esfigmomanométrico

La mayoría de los tensiómetros empleados en la determinación indirecta de la PA se basan en dispositivos que permiten la oclusión de una arteria en uno de los miembros del individuo. Lo que se determina es la presión requerida para colapsar la arteria en el brazo o en el miembro inferior. El estándar de oro es la utilización del esfigmomanómetro de mercurio, que se **prefiere por ser más exacto que el aneroide, tener un mantenimiento más fácil y menos posibilidad de decalibrarse.** La columna de mercurio debe tener una altura y una escala de calibración que va de 0 a 300 mm Hg. Los manómetros de mercurio requieren su limpieza y revisión cada 6 meses para uso hospitalario y cada 9 meses para su uso particular. El manómetro aneroide es también ampliamente utilizado y si está adecuadamente calibrado permite obtener determinaciones exactas. Sin embargo, debido a su diseño, el manómetro aneroide es más propenso a sufrir alteraciones mecánicas que el de mercurio, las que pueden afectar la exactitud de las determinaciones. La aguja del manómetro aneroide debe hallarse a nivel 0 antes de que se proceda a inflar el manguito y retornar a ese punto después de proceder a desinflarlo. La exactitud de su calibración debe ser evaluada regularmente con el manómetro de mercurio, usando un tubo en Y. Se requiere la recalibración cuando las lecturas obtenidas con el manómetro aneroide difieren de las recogidas con el manómetro estándar de mercurio en más de 4 mm Hg. Cuando el balón inflable es excesivamente estrecho o muy corto causa sobreestimación de la PA, lo que lleva a un exceso de diagnósticos de HTA; si es muy ancho o muy largo condiciona su subestimación y que se pase por alto hasta en un 30 % el diagnóstico de la HTA. La American Heart Association<sup>4</sup> recomienda que el ancho del balón inflable sea 12-14 cm (cubriendo por lo menos 40 %

de la circunferencia del brazo en su porción media), y que su longitud corresponda al 80% de la circunferencia del brazo. Es muy recomendable disponer en el consultorio de 3 manguitos que contengan manguitos de las siguientes dimensiones: una **standard, de 12 x 26 cm** para la mayoría de los adultos; otra para personas obesas, que mida 12 x 40 cm, y otra para niños y adultos muy delgados de 12 x 18 cm<sup>4,9</sup>.

### Los factores que modifican los niveles de PA

La continua variabilidad de la PA en el transcurso del día se debe a diversos factores. Entre estos, se incluyen a las emociones, el ejercicio físico, la realización de cálculos aritméticos y otros estrés psíquicos, la frecuencia respiratoria, las comidas, fumar cigarrillos, consumir bebidas alcohólicas, la temperatura ambiental y del paciente, el dolor, y la distensión de la vejiga. Para poder obtener una determinación exenta de factores distorsionantes, se aconseja efectuarla con el paciente relajado, en un ambiente sin ruidos estridentes y con una temperatura confortable. Un breve periodo de reposo (3 minutos) debe preceder a la medición de la PA. Para tener un registro casual que sirva para descartar la HTA no hay que efectuar la lectura inmediatamente después de un ejercicio ni antes que transcurra por lo menos media hora de que el individuo haya ingerido café o fumado un cigarrillo. Cuando estas condiciones son imposibles de lograr, se dejará constancia en la ficha clínica del paciente, junto al valor observado, por ejemplo, “PA 164/84, brazo D, fase V (paciente muy nervioso)”. El observador que efectúa la medición de la PA tiene que estar en una posición confortable con el brazo descubierto, con el fin de: 1°- inflar y desinflar gradualmente el manguito, 2°- ver el manómetro y el menisco de la columna mercurial o la aguja indicadora de la escala en el manómetro aneroide, 3°- oír los ruidos de Korotkoff (ver mas adelante), diferenciándolos de los ruidos extraños o artefactos, 4°- registrar el nivel de la presión que corresponde a: la aparición de los ruidos de Korotkoff, aquel en que disminuyen su intensidad y el correspondiente a su desaparición, mientras continúa desinflando el manguito, y 5°- registrar la presión con una exactitud cercana a los 2 mm Hg. De ser necesario, se redondea la cifra al intervalo de clase de 2 mm Hg inmediatamente superior<sup>4,9</sup>.

La postura del individuo afecta la medición de la PA, por lo que esta se efectúa primero en posición acostada apoyando el brazo del individuo sobre una almohada, y luego de que transcurra por lo menos 1 minuto de haber adoptado la posición sentada. Se indicará que, una vez sentado, el individuo coloque su brazo descansando sobre una mesa, a una altura algo por encima de su cintura, en posición horizontal con la flexura del codo a nivel del corazón (aproximadamente, del 4to espacio intercostal, en su unión con el esternón). Si se coloca el brazo por debajo del nivel del corazón se obtendrán valores

superiores a los verdaderos (sobreestimación de la PA)<sup>4,6</sup> mientras que si se ubica por encima del nivel del corazón se registrarán valores que subestimen su nivel real. En posición sentada, las piernas del individuo deben estar firmemente apoyadas en el piso, no entrecruzadas, suspendidas ni columpiándose. Tiene que apoyar su espalda en el respaldo de una silla o en su defecto, en una pared<sup>4</sup>. Estas recomendaciones se deben a que cualquier tipo de esfuerzo isométrico durante la medición aumenta transitoriamente el nivel de la PA. La PAD puede aumentar hasta un 10% cuando el paciente tiene su brazo extendido y sin apoyo, durante la determinación<sup>4,5</sup>. Cuando se efectúa la medición de la PA con el individuo en posición de pie, el brazo debe ser sostenido por el examinador a la altura del corazón. La PAD es más elevada en posición sentada que con el individuo acostado (5 mm Hg), mientras que la PAS es más alta (hasta 8 mm Hg) en posición supina<sup>6,7</sup>.

### Determinación de la PA en ambos brazos

Esto se recomienda que se efectúe en la primera consulta; cuando se detecta una diferencia significativa se tendrá en cuenta para la evaluación los niveles en el brazo en que fueron más elevados. Resulta asimismo de gran utilidad para detectar la obstrucción arterial en uno de los miembros superiores (trombosis, embolia, arteritis de Takayasu, disección aórtica).

### Técnica de la Medición

Siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association<sup>4,9</sup> antes de iniciar el procedimiento, el observador debe colocarse en una posición cómoda y relajada, tomando las siguientes precauciones: 1°- el manómetro estará a la altura de los ojos del observador y a una distancia no mayor de 1 metro, de modo que pueda leer fácilmente la escala; 2°- debe registrar inmediatamente la presión; 3°- estimará por inspección o medirá con una cinta métrica metálica la circunferencia del brazo en un punto equidistante entre el hombro y el codo, para seleccionar el manguito apropiado; si aun tiene dudas, debe usar el manguito más grande. Si sólo se dispone de un manguito demasiado pequeño para el brazo del individuo, hay que dejar constancia de esa falencia en la historia clínica. La secuencia a seguir es<sup>4</sup>: primero palpar la arteria radial en el pliegue del codo y colocar el manguito de modo que la línea que pasa por la mitad del balón inflable se encuentre justo encima del latido de la arteria. Se coloca y asegura el manguito confortablemente, pero con firmeza alrededor del brazo. Hay que evitar que el individuo enrolle la manga de su camisa, de modo que pudiera convertirse en un torniquete. Si el manguito no se aplica firmemente o si el balón al inflarse emerge como un globo fuera del manguito, causa la sobreestimación de la presión arterial. El borde inferior del manguito debe estar a 2,5-3 cm por encima de la flexura del codo; hay que colocar el brazo del paciente de modo que se halle ligeramente flexionado a nivel del codo

y comprobar que los tubos de goma procedentes del manguito no sean comprimidos.

Método Palpatorio: debe realizarse primero, y permite la determinación de la PAS. Mientras se palpa el pulso radial, se procede a inflar el manguito rápidamente a 70 mm Hg, y luego se sigue aumentando esa compresión a 10 mm Hg por vez. Se anota el nivel de presión en que la palpación del latido del pulso desaparece y, cuando se desinfla el manguito, el nivel en que reaparece. La realización inicial del método palpatorio evita inflar en demasía el manguito en quienes se encuentre una PAS muy baja. A continuación, el observador se coloca las olivas del estetoscopio en sus pabellones auriculares, angulando hacia delante las ramas metálicas que las sostienen, para que se acomoden adecuadamente a los conductos auditivos externos. Si el cabezal del estetoscopio tiene dos receptores, se usa preferentemente el de campana, y se coloca sobre el latido de la arteria radial en el codo, justo encima y por dentro de la flexura antecubital, pero debajo del borde inferior del manguito. En esa posición se sostiene firmemente, sin ejercer excesiva presión sobre él, asegurándose que su circunferencia haga buen contacto con la piel en toda su extensión. El observador sostendrá el receptor del estetoscopio, que no debe contactar con el manguito (no hay que colocarlo por debajo del manguito con el fin de tener una mano libre) ni con los tubos de goma, pues en todos estos casos se producirán ruidos que son artefactos. Ni el individuo ni el observador pueden conversar durante la medición.

Método auscultatorio: se infla el manguito rápidamente, en forma continua hasta un nivel de 30 mm Hg por encima de aquel en que reapareció el pulso arterial por el método palpatorio. Luego, se procede a desinflarlo a una velocidad de 2 mm Hg por segundo, no más de 2 mm Hg por latido de pulso, descomprimiendo suavemente el tornillo de la válvula. Al desinflar el manguito, el flujo sanguíneo pulsátil reaparece en la arteria parcialmente comprimida, produciendo ruidos repetitivos. Estos son los ruidos de Korotkoff, así designados en honor al médico ruso que primero describió el método auscultatorio en 1905. La presión del manguito, reflejada en el manómetro en el momento en que aparece el primer ruido de Korotkoff es la PAS. El nivel de la PA en que los ruidos desaparecen en forma permanente es el momento en que la arteria ya no está comprimida y el flujo sanguíneo se ha restaurado completamente. Representa la presión de reposo entre las contracciones cardíacas y corresponde a la PAD. Las cinco fases de Korotkoff (que reflejan los cambios en la calidad e intensidad de los ruidos) son las siguientes:

**Fase I:** primera aparición de ruidos claros, golpearos y repetitivos; coincide aproximadamente con la reaparición del pulso palpable.



**Fase II :** los ruidos son más suaves y prolongados.

**Fase III:** los ruidos nuevamente se vuelven más intensos.

**Fase IV:** los ruidos son más apagados, más suaves, menos diferenciables entre sí.

**Fase V:** los ruidos desaparecen completamente.

Hay que anotar inmediatamente el nivel de la presión del manómetro en que se ausculta la aparición de los ruidos repetitivos (Fase I) y el correspondiente a su desaparición (Fase V). Se redondeará los valores hacia arriba, al nivel de los 2 mm Hg inmediatos superiores. En las personas en que los ruidos se escuchan hasta cerca de 0 mm Hg, deberá registrarse también la cifra correspondiente a la fase IV (apagamiento de los ruidos). Hay consenso en que la fase I tiende a subestimar la PAS y que la fase V tiende a sobreestimar la PAD registradas en forma directa por cateterismo intraarterial<sup>8</sup>. La fase IV se emplea para determinar el nivel de la PAD en embarazadas, en pacientes con fistulas arteriovenosas para hemodiálisis, y en aquellos con insuficiencia aórtica<sup>9-11</sup> debido a que aun después de desinflar completamente el manguito en esas condiciones los ruidos continúan siendo audibles.

### El Número de Mediciones en cada Evaluación

El poder predictivo de las determinaciones múltiples de PA es mucho mayor que el de una sola<sup>12</sup>. Cuando se obtienen varias mediciones, la primera en general suele ser la más elevada. Por lo menos, deben obtenerse 2 mediciones con intervalo mínimo de 1 minuto, y obtener su promedio que representa la PA del individuo. Cuando hay una diferencia de  $\geq 5$  mm Hg entre la primera y la segunda determinación, hay que efectuar mediciones adicionales (1 ó 2) y utilizar el promedio de todas ellas.

**S**e están utilizando cada vez más en consultorios, en determinaciones domiciliarias y en el monitoreo ambulatorio de presión arterial<sup>4</sup>. Las mediciones arrojan valores inferiores que los obtenidos por el médico o la enfermera. Se elimina el error del observador y se minimiza la reacción de alerta. Su desventaja es el error que le incumbe al método oscilométrico.

### Motivos de Inexactitud en las Mediciones de la PA

Hay 3 principales motivos de inexactitud en las lecturas clínicas de la PA: (1) derivadas del método empleado, lo que puede evitarse con un adecuado entrenamiento; (2) la variabilidad latido a latido; y (3)

la reacción de alerta del individuo frente al médico —el efecto del guardapolvo blanco— que puede ocasionar una elevación momentánea de la PA. Estas limitaciones pueden en alguna medida superarse con la obtención de mediciones fuera del consultorio y el empleo de equipos automáticos en la clínica y fuera de ella. Se ha destacado que la variabilidad diaria de la PA se incrementa en la HTA, y se correlaciona fuertemente con el daño de órganos blanco.

### Clasificación de la presión arterial

Los estudios prospectivos han demostrado que los riesgos del aumento de la presión arterial en adultos (de 18 años y mayores) son continuos, comenzando con niveles de 115/75 mm Hg<sup>13</sup>. La clasificación según el Joint National Comité-7 (Tabla 2) se basa en estos riesgos y en la comprobación de los beneficios netos sobre la salud cardiovascular, cerebrovascular, y renal de la reducción adecuada de esas cifras pensiónales<sup>2</sup>. Los niveles de presión arterial a partir de los cuales se define la presencia de hipertensión se hallan en 140/90 mm Hg.

**Table 2**

**Clasificación de la Hipertensión (según el Joint National Committee-7) (2)**

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120–139	80–89
Estadio 1 de hipertensión	140–159	90–99
Estadio 2 de hipertensión	$\geq 160$	$\geq 100$

\*la clasificación es determinada por la cifra más alta de PA, ya sea diastólica o sistólica.

Un paradigma que ha cambiado en años recientes es el que sostiene que la elevación de la PAD constituye el factor de riesgo más importante de los accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares. El criterio actual es que la elevación de la PAS produce más impacto y por ende, conlleva más riesgo que el incremento de la PAD. **Otro predictor independiente de riesgo de enfermedades cardiovasculares es la presión de pulso**, que representa la diferencia (en mm de Hg) entre la PAS y la PAD. La elevación aislada de la PAS, y lo que aun es más peligroso, la combinación de elevación de la PAS y descenso excesivo de la PAD, constituyen importantes factores de riesgo cardiovascular en los ancianos. **A pesar del interés creciente acerca de la importancia pronóstica de la mayor presión de pulso**, las evidencias actuales apoyan el empleo de las presiones arteriales sistólica y diastólica para clasificar a los individuos. Los prehipertensos constituyen un grupo que tiene riesgo aumentado de sufrir HTA, por lo que es muy conveniente su identificación y el combate de los factores de riesgo. La WHO, la International Society of Hypertension, y la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology refieren como PA óptima las cifras <120/<80, normal 120 - 129/80 - 84, y normal alta los niveles de 130 - 139/85 - 89. También, separan

el estadio 2 de HTA del estadio 3 que comienza a PAS  $\geq$ 180 y/o PAD  $\geq$ 110<sup>14</sup>.

Se designa hipertensión sistólica aislada cuando la PAS es  $\geq$ 140 y la PAD es  $\geq$ 90.

Un tipo menos frecuente de HTA es la llamada "hipertensión enmascarada" o "hipertensión ambulatoria aislada", que consiste en que los niveles son normales en consultorio y se hallan elevados fuera de ese recinto, (por Ej., en el trabajo o en su domicilio). El excesivo consumo de café o tabaco puede contribuir a su producción.

### Pseudohipertensión

En individuos con arteriosclerosis avanzada que con frecuencia tienen lesiones calcificadas confiriendo rigidez marcada a esos vasos, mas común en ancianos, en pacientes con nefropatías avanzadas y en diabéticos, es muy difícil que el manguito inflado a alta presión pueda comprimir las arterias completamente. En esas condiciones, pueden palparse los latidos tanto de la arteria humeral como de la radial distalmente al manguito inflado a niveles mas elevados a los que corresponde la verdadera PAS determinada en forma directa (intraarterial) (signo de Osler). A eso se llama pseudohipertensión, que solo puede descartarse por cateterismo arterial. En un anciano la comprobación de cifras elevadas de PAS sin coexistencia de daño de órganos blanco puede sugerir la existencia de pseudohipertensión. Sin embargo, la maniobra de Osler no es una forma confiable de descartar la pseudohipertensión, pues puede ser positiva en hipertensos aun con manifestaciones de daño significativo de órganos nobles, y también en ausencia de pseudohipertensión<sup>15,16</sup>.

### Pozo Auscultatorio

Es un artefacto que se produce en pacientes ancianos con una amplia presión de pulso y mas frecuentemente en aquellos con afectación de órgano blanco<sup>17</sup>. Consiste en que los ruidos de Korotkoff se tornan inaudibles entre los niveles de PAS y PAD, y reaparecen cuando continua desinflándose el manguito. La medición palpatoria de la PAS es importante, pues evita el pozo auscultatorio. Una maniobra que permite eliminar el pozo auscultatorio consiste en elevar el brazo por encima de la cabeza durante 30 segundos y luego colocarlo en la posición recomendada para efectuar la medición. Eso reduce el volumen vascular en el brazo y mejora el flujo, aumentando la intensidad de los ruidos de Korotkoff.

### Hipotensión Ortostática o Postural

Es la disminución de la PA en por lo menos 20 mm Hg de PAS o 10 mm Hg en la PAD dentro de los 3 minutos de cambiar la posición de acostado a sentado o de pie, o de estar ubicado a 60° en la mesa inclinable (tilt test)<sup>18</sup>. Puede acompañarse síntomas como mareo, sensación de desvanecimiento, visión borrosa, y

alteraciones cognoscitivas. También, se ha descrito en pacientes con hipertensión arterial secundaria (aldosteronismo primario, feocromocitoma) Puede aparecer en ancianos dentro de la hora que sigue a una ingestas (hipotension postural posprandial). Ciertos factores como la temperatura ambiente, el estado de hidratación, y algunos medicamentos pueden inducir la aparición de este cuadro. La hipotensión ortostática se encuentra además en la enfermedad de Addison, trastornos disautonómicos, y diabetes mellitus, y en la enfermedad de Parkinson<sup>19,21</sup>.

### Otros sitios de medición de la PA

Se han hecho populares los monitores colocados en la muñeca con la precaución de colocarla a la altura del corazón. En la interpretación de sus resultados hay que tener presente que la PAS aumenta y la PAD disminuye en las arterias mas distales. La PA media es 1-2 mm Hg menor en las arterias periféricas respecto a la aorta<sup>22</sup>.

## El examen clínico del paciente hipertenso

U

na vez efectuado el diagnóstico de HTA, corresponde averiguar el tiempo de evolución conocido por el paciente, si ha recibido tratamiento farmacológico y, en este caso, los agentes utilizados para conocer su efectividad, tolerancia, efectos colaterales y el grado de adherencia. Una evolución prolongada de la HTA y la existencia de antecedentes familiares sugieren el diagnóstico de HTA primaria o esencial. Es útil también conocer su situación psicosocial, el grado de toma de conciencia de la enfermedad y su predisposición a hacer cambios en el estilo de vida y a ser medicado. En aquellos que conocen su diagnóstico de hipertensos puede haber manifestaciones de ansiedad. Esta se expresa en oportunidades con crisis recurrentes agudas de hiperventilación o ataques de pánico<sup>23</sup>, asociadas con aumento de la reactividad vasoconstrictora simpática. Aunque la HTA primaria o esencial suele ser silenciosa, la cefalea occipital matutina es el síntoma más relatado por los pacientes, lo que ocurre sobre todo entre aquéllos que se saben hipertensos. Stewart informó una prevalencia del 17% de cefaleas en hipertensos que desconocían su enfermedad versus 71% en hipertensos conocidos<sup>24</sup>. La cefalea parece estar más relacionada con la ansiedad que con las cifras elevadas de PA. Cooper y cols.<sup>25</sup> observaron que su prevalencia fue similar entre pacientes con PAD de 95 mmHg como entre aquéllos con 125 mmHg. Weiss y cols.<sup>26</sup> señalaron que las cefaleas tuvieron igual prevalencia entre hipertensos

que desconocían su condición y en normotensos. Además, las cefaleas referidas durante el monitoreo ambulatorio de PA no se hallaban asociadas con incrementos simultáneos de la PA<sup>27</sup>. Bulpitt y cols<sup>28</sup> comparando los síntomas entre hipertensos no tratados y normotensos de edad similar observaron en los primeros una mayor prevalencia de cefalea matutina, visión borrosa, inestabilidad, depresión y nicturia. En un metaanálisis de 97 ensayos prospectivos randomizados controlados con placebo, que incluyeron 24.000 pacientes, se observó que la prevalencia de cefalea se reducía al bajar la PA sin relacionarse con el tipo de antihipertensivo utilizado, lo que implica que la HTA es una causa reversible de cefalea y que las diferentes medicaciones antihipertensivas previenen una proporción significativa de cefaleas<sup>29</sup>.

También debe interrogarse sobre la ingesta de sal y alcohol, el hábito de fumar, la práctica de ejercicios aeróbicos y la medicación asociada que recibe el paciente ya que a veces puede aumentar la PA (corticosteroides, vasoconstrictores, anticonceptivos orales, etc) o interferir con la acción de los fármacos antihipertensivos (AINEs). Corresponde averiguar si hay antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, que requieren la institución de una adecuada prevención secundaria. La apnea del sueño es una causa frecuente de HTA secundaria, por lo que hay que preguntar al paciente en especial si es obeso, y a sus familiares acerca de si emite ronquidos durante el sueño y si tiene somnolencia diurna. La cefalea matutina en estos pacientes refleja la hipoxia nocturna más que de HTA.

Es útil conocer si existía disfunción sexual previa al tratamiento antihipertensivo, tema muchas veces excluido del interrogatorio y que luego se presenta durante el tratamiento. La disfunción eréctil puede estar presente en alrededor de 1/3 de pacientes hipertensos no tratados y está probablemente más relacionada a su enfermedad vascular subyacente<sup>30</sup>. Se debe interrogar acerca de la presencia de nocturia, que puede deberse a diversas causas como la hipertrofia benigna de próstata, la apnea del sueño, pero también puede significar pérdida de la capacidad de concentrar la orina, signo precoz de falla renal.

En el Examen físico: en todo paciente con HTA hay que efectuar las mediciones antropométricas (peso, talla, circunferencia de cadera y de cintura), útiles para detectar obesidad abdominal, que se considera como factor de riesgo cardiovascular independiente del peso corporal. Se explorarán los signos de lesión de órgano blanco y aquellos que permitan descartar las causas de HTA secundaria. La inspección permite observar signos de endocrinopatías que pueden acompañarse de HTA: estrías purpúricas, cara de "luna llena", bocio, exoftalmos. En el cuello se explorará la presencia de ingurgitación yugular, agrandamiento de la glándula tiroidea con o sin

nódulos palpables, soplos carotídeos autóctonos (por estenosis carotídea), o propagados desde el tórax en los casos de estenosis valvular aórtica.

En la HTA de larga data hay que explorar la posible presencia de una cardiopatía hipertensiva con hipertrofiaventricularizquierda, cardiopatía coronaria, diversos trastornos de conducción, y disfunción diastólica y sistólica ventricular izquierda. Estas alteraciones cardíacas estructurales y funcionales pueden manifestarse por angina pectoris o infarto de miocardio, arritmias (especialmente fibrilación auricular), e insuficiencia cardíaca congestiva. En el examen del precordio puede apreciarse un choque de punta amplio, impulsante y sostenido, desplazado hacia abajo y a la izquierda, que sugiere la existencia de hipertrofia ventricular izquierda. En los pacientes con HTA puede auscultarse el R2 aórtico aumentado de intensidad, y el R4 izquierdo. Al examinar el abdomen, la palpación de ambos riñones aumentados de tamaño y superficie irregular en un paciente con HTA sugiere poliquistosis renal, mientras que la auscultación de un soplo sistodiastólico en epigastrio sugiere la HTA por estenosis de la arteria renal. Se explorará la posible presencia de edemas en miembros inferiores, se efectuará la palpación de los pulsos periféricos y la auscultación de posibles soplos sobre aorta abdominal y ambas femorales, sobretodo en pacientes ancianos, diabéticos, tabaquistas y dislipémicos. En la coartación aórtica se podrá comprobar mayor amplitud de los pulsos arteriales y PA mas elevada en los miembros superiores que en los miembros inferiores. El examen neurológico de los pacientes con HTA puede mostrar secuelas de un accidente cerebrovascular, y alteraciones de la función cognitiva. El examen fundoscópico es de suma importancia, pues permite observar la microvasculatura y sus hallazgos son indicadores de riesgo de morbilidad y mortalidad sistémica en la HTA. La clasificación en 4 grados de la afectación de la retina en los hipertensos fue descrita por Keith-Wagener-Baker<sup>31</sup>:

**Grado I:** estrechamiento arteriolar difuso.

**Grado II:** esclerosis y cruces arteriovenosos patológicos (signo de Gunn).

**Grado III:** exudados algodonosos y/o hemorragias.

**Grado IV:** edema de papila.

Recientemente, Wong y cols, señalaron que los cambios leves de la retinopatía hipertensiva pueden aparecer aun antes de que se manifieste el aumento sostenido de la PA<sup>32</sup>. Los signos de retinopatía leve, como el estrechamiento arteriolar focal y generalizado, se asocian débilmente con las enfermedades vasculares sistémicas. Las hemorragias y los exudados algodonosos se asocian fuertemente con enfermedad cerebrovascular subclínica y predicen la aparición de stroke y de insuficiencia cardíaca congestiva, y la mortalidad cardiovascular, en forma independiente

de la PA y de otros factores de riesgo cardiovasculares<sup>33</sup>. En ocasiones los pacientes presentan síntomas que orientan el diagnóstico de HTA secundaria. En la Tabla 3 se hallan las pistas diagnósticas que sugieren la presencia de HTA secundaria. Hay que interrogar a las mujeres sobre el empleo de anticonceptivos orales, pues es la causa más frecuente de HTA secundaria en edad gestacional. Además, hay que registrar su historia ginecológica (PA durante los embarazos y después de la menopausia).

Table 3

## Clínicos de una posible causa de HTA secundaria

1. Inicio antes de los 20 años de edad o después de los 50
2. Enfermedad renal crónica
3. Detección por estudios de imágenes de riñones "pequeños"
4. Soplo sistodiastólico en epigastrio o flancos (estenosis de la arteria renal)
5. Palpación de ambos riñones aumentados de tamaño (poliquistosis renal)
6. Estrías purpúricas, cara de "luna llena", "jiba de búfalo" (enfermedad de Cushing)
7. Crisis hipertensiva paroxística, palpitaciones, cefalea, precordialgia, sudoración, temblor (feocromocitoma).
8. Estigmas cutáneos de neurofibromatosis de von Recklinghausen (feocromocitoma)
9. Hipokalemia no atribuible a diuréticos, astenia, poliuria, polidipsia, calambres y debilidad muscular, parestesias (hiperaldosteronismo primario)
10. PA en miembros inferiores menores a las de brazos; disminución y retardo de los pulsos en miembros inferiores (coartación de aorta)
11. HTA moderada a severa con asimetría del tamaño renal
12. Alteraciones del sueño, ronquidos, somnolencia diurna, obesidad central (apnea del sueño)
13. Daño de órgano blanco
14. HTA acelerada o maligna (retinopatía grado III-IV)
15. Súbita peoría de la HTA a cualquier edad
16. HTA con elevación reciente e inexplicable de la creatininemia al administrar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (HTA por estenosis de arterias renales)
17. HTA resistente al tratamiento.

# D

ebenser solicitados con racionalidad, con el fin de lograr una buena relación costo/efectividad. Permiten conocer el daño de órgano blanco, los factores de riesgo cardiovascular asociados e influyen en la decisión del tipo de tratamiento a indicar. Los estudios básicos a solicitar son: electrocardiograma (ECG), telerradiografía de tórax y exámenes de laboratorio. Asimismo, el ecocardiograma brinda

información muy útil para el estudio de los pacientes con HTA, aunque no es necesariamente requerido en la rutina del estudio del hipertenso. **El ECG** resulta útil para detectar hipertrofia cardíaca, arritmias, trastornos de conducción y enfermedad coronaria. **La radiografía de tórax** permite medir el índice cardio-torácico (diámetro cardíaco mayor / diámetro torácico mayor) que normalmente no excede 0,5 en adultos. El área cardíaca y su morfología pueden sugerir HVI o cardiomegalia. Asimismo, permite apreciar si hay muescas por desgaste óseo del borde inferior de las costillas secundarias al desarrollo de circulación colateral que ocurre en la coartación de la aorta. En esta se aprecian el botón aórtico prominente, y la región estenótica como una indentación de la aorta descendente que adopta la morfología del número 3. Laboratorio: hemograma, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, colesterol sérico (total, HDL, y cálculo de LDL), trigliceridemia, ionograma plasmático y orina completa se efectuarán de rutina. La hipokalemia es un hallazgo frecuente en pacientes con hiperaldosteronismo primario, en el hiperaldosteronismo secundario, en el síndrome de Cushing y en el síndrome de Bartter. La prevalencia de hipercolesterolemia se incrementa junto al nivel de PA y contribuye a un marcado aumento de incidencia de enfermedad coronaria fatal<sup>1,34</sup>. Ciertos antihipertensivos afectan el metabolismo de los lípidos (diuréticos,  $\beta$  bloqueantes) por lo que es útil solicitar lipidogramas periódicos a los pacientes que reciben esos fármacos en forma prolongada. La creatinina plasmática es mejor indicador del filtrado glomerular que la urea en plasma ya que no está influenciada por la ingesta proteica ni por estados de deshidratación. En algunos casos es necesario obtener la depuración de creatinina plasmática para conocer el filtrado glomerular y determinar si existe cierto grado de falla en la función renal. La microalbuminuria es un indicador temprano de alteración de la función renal, predictivo de riesgo cardiovascular y renal, que puede influir en la elección de la terapia antihipertensiva. La hiperuricemia es un marcador precoz de daño renal (nefroesclerosis) y es relativamente común entre pacientes con HTA. La uricemia debe solicitarse periódicamente en los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos, pues éstos pueden incrementar el valor de la misma por aumento de la reabsorción renal, y en algunos casos, provocar una crisis gotosa aguda. Además, los diuréticos tiazídicos pueden elevar la calcemia. Ante la sospecha de hiperaldosteronismo primario se determinará la actividad de renina plasmática y la concentración de aldosterona plasmática. Cuando las manifestaciones clínicas sugieren la presencia de un feocromocitoma se solicitarán catecolaminas, ácido vainillinmandélico y metanefrina en orina de 24 horas. Con un diagnóstico presuntivo de Cushing se determinará el cortisol libre urinario (en orina de 24 horas), antes y después de la prueba de supresión



con dexametasona. Otros estudios de laboratorio serán solicitados de acuerdo al criterio clínico.

### El Monitoreo ambulatorio de PA (MAPA)

Es un método indirecto automatizado de medición de la PA, en que se programan las lecturas durante un periodo prolongado (en general, 24 horas) a intervalos de 15 a 30 minutos. El equipo consiste en un manguito inflable, un pequeño monitor que el individuo lleva en su cinturón, y un tubo conector entre el monitor y el manguito. La mayoría de los equipos que han sido validados usa la técnica oscilométrica<sup>35,37</sup>. Tiene aplicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Hasta el presente, no hay criterios universalmente aceptados para el empleo del MAPA en el diagnóstico de HTA. Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>38</sup>, se considera normal el promedio diurno de la PA <135/85 mm Hg, el promedio nocturno de <120/70 mm Hg y el promedio de 24 horas <130/80 mm Hg. En un individuo los valores diurnos promedio de la PA obtenidos por el MAPA son menores que las determinaciones casuales en consultorio, lo que se debe a que el MAPA no es susceptible al "fenómeno de alerta". El promedio de las mediciones de 24 horas incluye las determinaciones de la PA durante el sueño, cuyos niveles, si está conservado el ritmo circadiano, son menores que las registradas durante la vigilia. Hay una disminución fisiológica de la PA nocturna mayor de 10% respecto a los valores diurnos, lo que se ha vinculado con el reposo, el decúbito supino y también, con la prevalencia del tono parasimpático en ese período. El MAPA de 24 horas es ampliamente usado para investigar los cambios del ritmo circadiano de la PA. Los estudios comparativos han demostrado que los resultados obtenidos por métodos invasivos (catereterismo intraarterial) y del MAPA son similares<sup>39,40</sup>. Según la presencia o ausencia de la disminución de la PA nocturna los pacientes se clasifican en "dippers" y "non-dippers"<sup>41,44</sup>. Se consideran "dippers" aquellos que presentan disminución de la PA nocturna respecto de la PA diurna mayor a 10%. Los que no presentan dicha reducción se consideran "non-dippers". Algunos autores agregan un tercer grupo de "over-dippers" o "peakers" que presentan cambios (disminución ó aumento, respectivamente) de la PA nocturna mayores a 20% respecto al promedio en vigilia. No hay consenso acerca de la realización de MAPA de rutina en todos los pacientes con HTA<sup>2,3</sup>. La decisión debe ser tomada según el criterio clínico, teniendo en cuenta también el costo-beneficio. En la Tabla 4 se hallan las indicaciones de MAPA, según la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>38</sup>.

Table 4

#### Indicaciones del MAPA

- Evaluación de hipertensos diagnosticados recientemente sin daño de órganos blanco
- Posible hipertensión de "guardapolvo blanco"
- Síntomas posiblemente relacionados con variaciones de la presión arterial (posturales, posprandiales)
- Hipertensión arterial resistente
- Hipertensión enmascarada o ambulatoria
- Hipertensión arterial límite
- Hipertensión arterial episódica o variabilidad inusual de la PA
- Hipotensión ortostática o disautonomía
- Evaluación de la efectividad del tratamiento y duración de la respuesta antihipertensiva
- Estudio de PA durante el periodo de descanso diurno (siesta) y nocturno. Comportamiento "dipper" y "non-dipper"; hipertensión nocturna
- Correlación con datos de monitoreo Holter de ECG (arritmia y otras)

No debe efectuarse en individuos con circunferencia del brazo > 42 cm; fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, extrasistolia ventricular frecuente u otras taquiarritmias. Las mediciones ambulatorias de la PA predicen las complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio o muerte súbita), cerebrovasculares y renales con mayor probabilidad que las obtenidas con los métodos esfigmomanométricos convencionales<sup>45,46</sup>.

#### Técnicas ecográficas

Se utiliza un transmisor y un receptor de ultrasonido ubicados sobre la arteria humeral, por debajo del manguito del esfigmomanómetro. Cuando se desinfla el manguito al llegar al nivel de la PAS la disminución del movimiento de la pared arterial causa un cambio en el ultrasonido reflejado que se registra<sup>47</sup>. Una variante de este método detecta el comienzo del flujo sanguíneo, colocando un transductor Doppler sobre la arteria humeral y la arteria tibial posterior, lo que permite obtener el índice tobillo/brazo, de gran utilidad para determinar la severidad de una arteriopatía obstructiva periférica.

#### Otros métodos complementarios en el estudio del paciente hipertenso

**Ecocardiograma:** resulta muy útil para detectar la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), aún en pacientes con ECG y Rx de tórax normales. Se utiliza el modo M y se miden el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), el espesor del septum interventricular (SIV) y de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) que se emplean en la fórmula de Devereux<sup>48</sup> para calcular la masa del VI (MVI) en gramos:

$$MVI = 1.04 \times \{ (DDVI + SIV + PPVI)^3 - (DDVI)^3 \} - 13,6$$



La MVI se puede corregir dividiendo su valor por la superficie corporal; así se obtiene el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), cuyo valor normal es < 134 g/m<sup>2</sup> (en varones) y <110 g/m<sup>2</sup> (en mujeres). El ecocardiograma también es útil para mostrar dilatación de las cavidades cardíacas, segmentos con hipo o aquinesia, analizar la función sistólica del ventrículo izquierdo y, con efecto Doppler asociado, los posibles trastornos en la relajación del ventrículo izquierdo (disfunción diastólica). Sin embargo, el empleo de rutina del estudio ecocardiográfico es un tema controversial, pues tiene un relación elevada de costo-efectividad cuando se considera toda la población de hipertensos<sup>49</sup>.

### Eco-Doppler carotídeo

La presencia de placas de ateroma o una relación entre el grosor de íntima/media igual o mayor a 0,9 se considera un indicador de daño de órgano blanco que se correlaciona con el riesgo de infarto y accidente cerebrovascular, en especial en los hipertensos de mayor edad<sup>50,51</sup>.

Otros estudios de Imágenes como la TC, la RM se indicarán de acuerdo a lo que requiera el cuadro clínico del paciente.

## Referencias

- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005; 294(4):466-72.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
- Erdine S, Ari O, Zanchetti A, Cifkova R, Fagard R, Kjeldsen S, Mancia G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, Staessen J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz*. 2006 ;31:331-8.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG; Roccella, EJ. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*. *Hypertension*; 2005;45:142-161.
- Adiyaman A, Verhoeff R, Lenders JW, Deinum J, Thien T. The position of the arm during blood pressure measurement in sitting position. *Blood Press Monit*. 2006 ;11:309-13.
- Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Influence of body and armposition on blood pressure readings: an overview. *J Hypertens*. 2003; 21:237-41.
- Terent A, Breig-Asberg E. Epidemiological perspective of body position and arm level in blood pressure measurement. *Blood Press*. 1994;3: 156-63.
- Hunyor SN, Flynn JM, Cochineas C. Comparison of performance of various sphygmomanometers with intra-arterial blood-pressure readings. *Br Med J*. 1978;2:159 -62.
- Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88:2460 -70.
- Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. British Hypertension Society Recommendations on Blood Pressure Measurement. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:611- 15.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821- 48.
- Wingfield D, Freeman GK, Bulpitt CJ; General Practice Hypertension Study Group (GPHSG). Selective recording in blood pressure readings may increase subsequent mortality. *QJM*. 2002;95:571-77.
- O'Sullivan JJ, Derrick G, Foxall RJ. Tracking of 24-hour and casual blood pressure: a 1-year follow-up study in adolescents. *J Hypertens*. 2000;18:1193-96.
- Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, Luscher T, Mallion JM, Mancia G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zanchetti A; ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens*. 2003;21:1779 -86.
- Wright JC, Looney SW. Prevalence of positive Osler's manoeuvre in 3387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hum Hypertens*. 1997;11:285-89.
- Belmin J, Visintin JM, Salvatore R, Sebban C, Mouliaas R. Osler's maneuver: absence of usefulness for the detection of pseudohypertension in an elderly population. *Am J Med*. 1995;98:42- 9.
- Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med*. 1996; 124:877- 83.
- Consensus statement of the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1996;144: 218-19.
- Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet*. 2000;355:725-26.
- Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27: 1316-18.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Fealey RD, Benarroch EE, Willner CL, Suarez GA, Proper CJ, Felten JA, Huck CA, et al.

- Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:617–22.
22. O'Rourke MF. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:1901–15.
  23. Davies SJC, Grahramani P, Jackson PR et al. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *Am.J.Med.* 1999; 107: 310-16.
  24. Stewart I. Headache and hypertension. *Lancet* 1953; 1: 1261-66
  25. Cooper WD, Glover DR, Hormbrey JM et al. Headache and BP. *J Hum Hypertens.* 1989; 3: 41-44.
  26. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis and selected other symptoms. *N Engl J Med.* 1972; 287: 631-63.
  27. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M et al. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch.Intern.Med.* 2001; 161: 252-55
  28. Bulpitt C, Dolley C, Carne S. Changes in symptoms of hypertensive patients alter referral to hospital clinic. *Br.Heart J.* 1976; 38: 121-5
  29. Law M, Morris J, Jordan R et al. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation* 2005; 112:2301-06.
  30. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006,pp144.
  31. Keith N, Wagener H, Baker N. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am Med J Sci* 1939; 197: 332- 6.
  32. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N.Engl.J.Med.* 2004; 351: 310-17.
  33. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull.* 2005 Sep 7;73-74:57-70.
  34. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch.Intern.Med.* 1992; 152: 56-64
  35. Association for the Advancement of Medical Instrumentation de Estados Unidos (Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American national standard for electronic or automated sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP 10-1987. Arlington, VA: association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1993:40.
  36. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman D, et al. the British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993; 11(suppl 2):43-63S.
  37. O'Brien E, Waiber B, Parati G, Staessen J, Myers MG on behalf of the European Hypertension Society, Blood Pressure measuring devices: the British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices: recommendations of the European Hypertension Society. *BMJ.* 2001; 322:531-5.
  38. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697-70.
  39. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Malaspina D, Colombo A, et al. Ambulatory blood pressure does not interfere with the haemodynamic effects of sleep. *J Hypertens* 1985; 3(suppl 2):S107-9.
  40. Brigden G, Broadhurst P, Cashman P, Rafferty E. Effects of non-invasive ambulatory blood pressure devices on blood pressure. *Am J Cardiol* 1991; 66:1396-8.
  41. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397.
  42. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983-8.
  43. Pickering TG, James G. Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure. *Am J Hypertens* 1993; 6:1665-95.
  44. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advances silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27:130-5.
  45. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
  46. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539-46
  47. Ware RW, Laenger CJ. Indirect blood pressure measurement by Doppler ultrasonic kinetoarteriography. *Proc 20th Annual Conference Engineering. Medical Biology.* 1967;9:27–30.
  48. Casale P, Devereux R, Kliegfield P. Echocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985; 6: 572
  49. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Zanchetti A. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hypertens.* 2006;24:1671-7.
  50. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
  51. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.

D

# Do sleep disorders have an impact on blood pressure?

Claude Lenfant, MD

Former President World Hypertension League

Former Director National Heart, Lung and Blood Institute National Institutes of Health

Address: PO Box 83027 Gaithersburg, Maryland 20883 USA

Phone: 301-926-1938 Fax: 301-869-3768

Email: lenfantc@prodigy.net

Recibido: 10/08/2006

Aceptado: 25/04/2007

44

*"Sleep is that golden chain that ties Health and bodies together"*

**Thomas Dekker, 1570 - 1632**

**F**or many years, virtually every scientific report about the burden of hypertension started out with a statement of this sort: "Hypertension is an important public health challenge worldwide because of its prevalence and concomitant increase in risk of disease<sup>1</sup>". This should be no surprise, as hypertension is well established as the risk factor most responsible for global attributable mortality. Indeed, the World Health Organization has reported that 15.9 million of the 55.9 million deaths that occurred worldwide in the year 2000 were due to ischemic heart disease, stroke, hypertensive disease, and other cardiovascular diseases<sup>2</sup>. Of the 15.9 million cardiovascular deaths, 7.6 million were directly attributable to elevated systolic blood pressure (>115 mm Hg)<sup>3</sup>, representing 13.6% of total mortality.

Obviously, these data constitute an imperative for the public health establishment worldwide to address this situation. What can we do to reduce the burden of hypertension?. Many effective approaches are available to prevent hypertension, to treat it, and to control it!

The epidemiologic risk factors for elevated blood pressure are well recognized: they include genetic factors, environmental factors, and combinations of the two. In the mid-1980s, a few reports highlighted the relationship between sleep apnea—by far one of the most common sleep-disorders—and hypertension. A 1984 publication noted

that "Presence of sleep apnea was significantly correlated with higher blood pressure. Patients with the more severe sleep apnea had the higher blood pressure level<sup>4</sup>". A 1985 paper concluded, "It is suggested that sleep apnea may play a part in the development of essential hypertension<sup>5</sup>". Also in 1985, it was reported that "sleep apnea is associated with systemic hypertension. Treatment of the sleep-disorder breathing resulted in amelioration or remission of high blood pressure<sup>6</sup>."

In the years since these early observations, sleep has been "increasingly recognized [as an important] biological function". Furthermore, "insufficient and poor quality sleep has been linked to neurocognitive impairments, end-organ dysfunction and chronic health conditions, and increased mortality<sup>7</sup>". Sleep-disordered breathing, especially sleep apnea, has been found to be very prevalent. The first major study (in 1993)<sup>8</sup> reported that among middle-aged people in the United States, sleep apnea prevalence was 4% in men and 2% in women. Another report estimated that between 12 and 18 million American adults have sleep apnea<sup>9</sup>. Some evidence, albeit mostly anecdotal, indicates that a similar prevalence exists in many countries. It seems logical to conclude, therefore, that abnormal sleep patterns are an issue to be considered in evaluating many, if not all, hypertensive patients.

Key words: Sleep disorders, blood pressure, hypertension.

**E**vidence exists that (1) sleep-disordered breathing is associated with hypertension, (2) the association is causal, and (3) treating sleep-disordered breathing reduces elevated blood pressure.

(1) The relationship between sleep-disordered breathing and hypertension<sup>10</sup>

**Figure 1a** shows the prevalence of hypertension (>140/90 mm Hg) as a function of the apnea-hypopnea index in a cohort of 6,132 subjects over 40 years of age, 52.8% of whom were women. (The apnea-hypopnea index is the average number of apnea and/or hypopnea episodes per hour of sleep. Apnea is a complete cessation of airflow while hypopnea is a decrease in air flow resulting in an oxygen desaturation of 4%). These data demonstrate a direct relationship between the severity of sleep-disordered breathing and the prevalence of hypertension.

**Figure 1a**

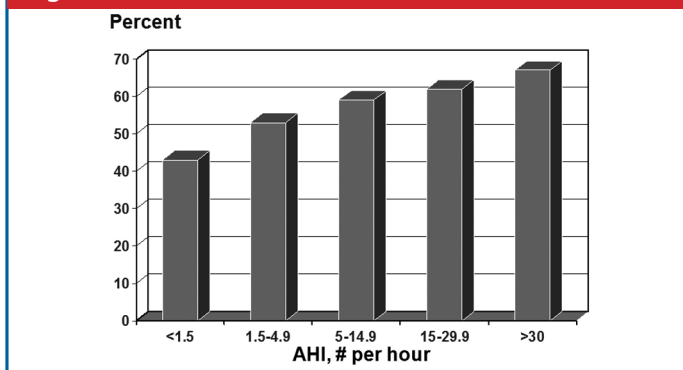


Figure 1a. Unadjusted hypertension prevalence as a function of apnea-hypopnea index. Data from reference 9.

**Figure 1b**, based on the same cohort, shows the odds ratios of developing hypertension, as a function of sleep-disordered breathing severity and according to adjustments for various characteristics. Although adjustment for body mass index (BMI) and for BMI plus alcohol and smoking reduced the odds ratios, their values remained statistically significant. Thus, it appears that an independent association exists between hypertension and sleep-disordered breathing.

(2) The causal effect of sleep-disordered breathing. A report by Peppard and colleagues<sup>11</sup> also demonstrated the association between hypertension and sleep-disordered breathing, this time in a prospective study involving 709 subjects. These investigators found that the presence of an abnormal apnea-hypopnea index at baseline was predictive of the development of hypertension (>140/90 mm Hg) four years later.

Furthermore, the higher the apnea-hypopnea index was, the higher was the odds ratio of developing hypertension (**Figure 2**). These findings strongly support the causal role of sleep-disordered breathing in the development of hypertension.

**Figure 1b**

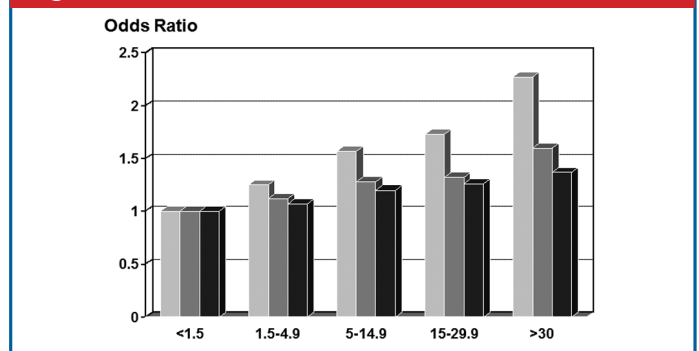


Figure 1b. Odds ratio of having hypertension, adjusted for demographic characteristics (lighter grey), for demographic characteristics plus BMI (dark shade of grey), and for the previous variables plus alcohol consumption and smoking habits (dark grey). Data from reference 9.

**Figure 2**

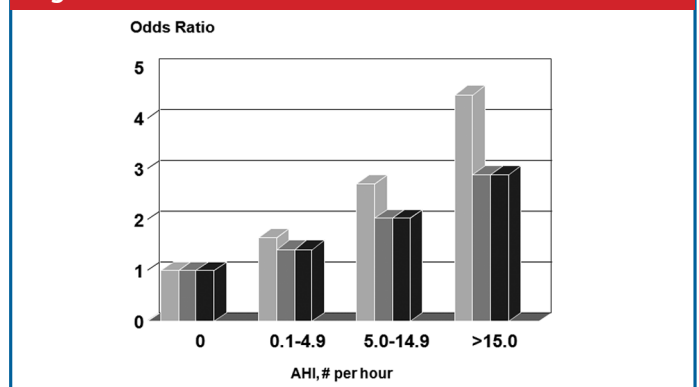


Figure 2. Adjusted odds ratio for developing hypertension after 4 years follow-up according to apnea-hypopnea index at baseline, adjusted for baseline blood pressure (BP) (lighter grey), for baseline BP and BMI (darker shade of grey), and for baseline BP plus BMI and alcohol consumption and smoking (dark grey). Data from reference 10.

(3) Treating sleep-disordered breathing reduces hypertension.

Several studies have addressed what may really be the most important question: if sleep-disordered breathing is a risk factor for hypertension, will treating sleep-disordered breathing reduce, or even eliminate, hypertension?. In all of the investigations, the sleep apnea was treated with continuous positive airway pressure, or CPAP. One study<sup>12</sup>, of 19 men who were treated with CPAP for 8 weeks, found a significant reduction in 24-hour ambulatory systolic and diastolic blood pressure among the subset of 14 men for whom CPAP was successful (defined as using the treatment to the required extent and experiencing improvement in daytime symptoms), but no significant blood pressure change in the 5 subjects whose CPAP treatment was unsuccessful.

Another small study<sup>13</sup> compared systolic and diastolic blood pressures in hypertensive and normotensive subjects before and after three months of nasal



CPAP treatment. A significant decrease in both daytime and nighttime blood pressure occurred in the four hypertensive subjects, but not in the five normotensive ones (see Table).

Because these two studies involved very few patients, it may be premature to draw definitive conclusions from them. Furthermore, a recent study<sup>14</sup> involving 68 subjects failed to confirm their findings. A companion editorial to this last study underscored that these new data should stimulate “extensive trials in order to evaluate the impact of this treatment [CPAP] on blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome<sup>15</sup>”. Irrespective of these different results, the totality of evidence suggests that sleep apnea should be actively treated in hypertensive subjects.

	Day Time			Night Time		
	Before	After	P	Before	After	P
<b>Hypertensives</b>						
<b>Systolic BP</b>	152.3	141.2	.08	133.9	125.9	.04
<b>Diastolic BP</b>	99.5	92.5	.14	80.5	75.5	.08
<b>Normal BP</b>						
<b>Systolic BP</b>	136.8	132.5	ns	110.0	116.0	ns
<b>Diastolic BP</b>	87.5	85.0	ns	68.0	70.1	ns

Table: Changes in systolic and diastolic blood pressure after sleep apnea treatment in hypertensive and normotensive subjects during daytime and nighttime. Data from reference 13.

### Triangular relationship between hypertension, sleep-disordered breathing and obesity

All available data available demonstrate that sleep-disordered breathing has a causal relationship with hypertension. However, this relationship is strongly influenced by the associations between obesity or high BMI and sleep-disordered breathing and between obesity and hypertension. Thus, it seems that for most practical purposes, hypertension must be seen as one component of the triangular relationship among hypertension, sleep-disordered breathing, and obesity.

#### (1) Obesity and Sleep-disordered Breathing.

As seen in Figures 1b and 2, the influence of sleep-disordered breathing on blood pressure elevation is diminished (though nevertheless still significant) when BMI is taken into account. This finding strongly demonstrates that excess body weight is an important confounding factor in the development of sleep apnea and hypertension.

A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, estimates that as many as half of people with sleep apnea are overweight<sup>9</sup>. Furthermore, on the basis of several cross-sectional studies, obesity appears to be the most important risk factor for sleep apnea and certainly a prime target for intervention

if we are to reduce or eliminate the burden of sleep apnea<sup>16</sup>. The independent association between sleep-disordered breathing and changes in body weight has been evaluated in several studies. One demonstrated that “even modest weight control is likely to be effective in managing sleep-disordered breathing and reducing new occurrence of sleep-disordered breathing<sup>17</sup>”. **Figure 3**, derived from that study’s data on 945 subjects, shows the estimated percent change in the apnea-hypopnea index for selected decreases or increases in body weight and illustrates the independent association between sleep-disordered breathing and body weight. Another study<sup>18</sup> confirmed this finding, though the association between changes in body weight and changes in the apnea-hypopnea index was not as robust and was stronger for men than for women.

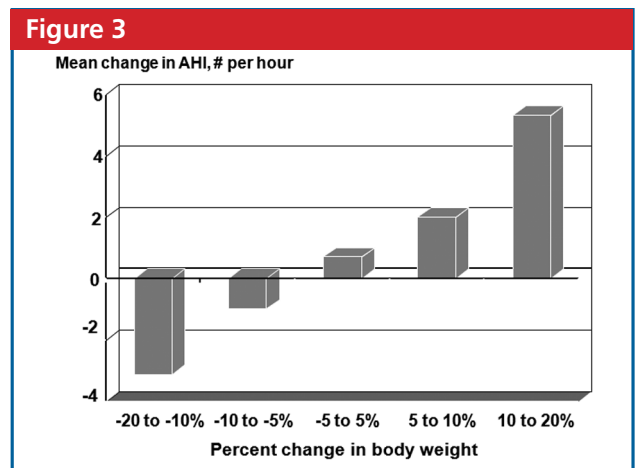


Figure 3. Estimated percent change in the apnea-hypopnea index for selected decrements and increments in percent body weight. Data from reference 17.

A study<sup>19</sup> in a cohort of 3,158 subjects who were 18 to 65 years of age showed that the prevalence of obesity was inversely related to total sleep time. Of course, sleep deprivation does not imply sleep-disordered breathing, but this study underlines the complexity of the relationship. Irrespective, the preponderance of evidence indicates that increased body weight is the most important risk factor of sleep-disordered breathing.

#### (2) Hypertension and Obesity.

Data from various iterations of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) have demonstrated that in the general population, the prevalence of hypertension in men and women increases as a function of increasing BMI. **Figure 4**, based on the results of NHANES III (1988–94), shows that in both men and women hypertension prevalence is twice as great for people with BMI greater than 30 as for those with BMI less than 25. The causal relationship of obesity to hypertension is clearly shown by a study demonstrating that reductions in blood pressure and in risk for hypertension can be achieved via weight loss<sup>20</sup>. Moreover, the association between increased body weight and hypertension is independent of sleep-



disordered breathing just as the relationship between sleep-disordered breathing and hypertension has been shown to be independent of obesity<sup>21</sup>

The purpose of this discussion is not to dwell on the mechanism of these associations. Nonetheless, it would be remiss not to mention that obesity, hypertension, and sleep-disordered-breathing involve closely related, if not common, pathways such as the role of leptin and leptin resistance, the role of hyperglycemia and insulin resistance, and the role of sympathetic activation among other possible factors<sup>22</sup>.

**Figure 4**

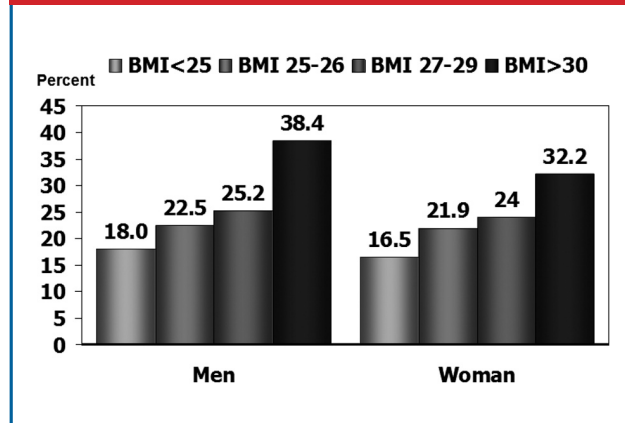


Figure 4. Age-adjusted hypertension prevalence in men and women as a function of increasing BMI from < 25 k/m<sup>2</sup> to > 30 k/m<sup>2</sup>. Data from NHANES (1988-94).

controlling their high blood pressure. Given that a large percentage of patients with sleep-disordered breathing are undiagnosed<sup>8,9</sup>, one must question how good a job we are doing in treating elevated blood pressure in many of our patients, in the absence of addressing an underlying sleep problem. These issues warrant more investigation, and they should be moved to the forefront of public health concerns, as they very likely bear, at least in part, on the poor control of hypertension that is seen worldwide. Indeed, data from a sample of 16 countries reveal that only 13.8% of all people with hypertension have their blood pressure until proper control, and even among people receiving treatment, only 34.0% have achieved the recommended levels<sup>1</sup>.

This paper began with the question “Do sleep disorders have an impact on blood pressure?”. The answer is definitely yes and, therefore, assessing the presence of sleep disorders and providing appropriate treatment should be part of the diagnosis and treatment of hypertension, especially in patients who have an increased BMI.

**Figure 5**

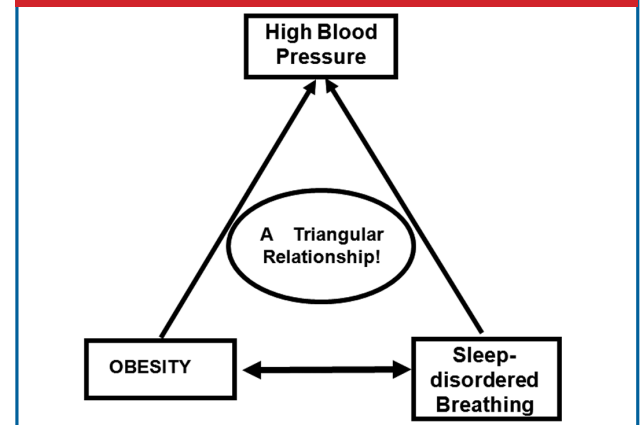


Figure 5. Illustration of the three independent relationships: high blood pressure-obesity; high blood pressure-sleep disorders; and obesity-sleep disorders.

**Acknowledgement:** I am grateful to Barbara Liu for her guidance and editorial assistance in the preparation of this manuscript

**Discussion**

**T**he data presented above demonstrate a number of independent associations. First, a strong association exists between hypertension and sleep-disordered breathing as quantified by the apnea-hypopnea index. Indeed, the fact that hypertension develops over time in subjects with elevated apnea-hypopnea index strongly suggests a causal relationship<sup>10</sup>. This is corroborated by reports showing that treating the sleep-disordered breathing lowers blood pressure<sup>12,13</sup>. Thus, in view of the prevalence of both hypertension (65 million people in the United States alone in 1999-2000<sup>23</sup>) and sleep-disordered breathing<sup>9</sup>, this association represents a huge public health problem.

Then there is the causal relationship between obesity and hypertension, and the other causal relationship between obesity and sleep-disordered breathing. The interdependence of these three relationships is depicted in **Figure 5**. This cannot be ignored when considering hypertensive patients, their treatment, and the difficulties that may be encountered in

**References**

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(1):11-19.
2. Mathers CD, Stein C, MaFat D, Rao C, Inoue M, Bernard C. Global Burden of Disease 2000: Version 2. Methods and results. Global Programs on Evidence for Health Policy. Geneva: World Health Organization 2002.
3. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens* 2006;24(3):423-430.

4. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC, 3rd, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984;2(8410):1005-1008.
5. Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55(8):1019-1022.
6. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103(2):190-195.
7. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004;164(4):406-418.
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-1235.
9. Your Guide to Sleep: Section on Sleep Apnea (pgs 40-49). DHHS/NIH/National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, Maryland. Publication No 06-527. Also available at <http://www.nhlbi.nih.gov>; 2005.
10. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829-1836.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-1384.
12. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, Kelly DT, Sullivan CE. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16(6):539-544.
13. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993;16(6):545-549.
14. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006;129(6):1459-1467.
15. Iellamo F, Montano N. Continuous positive airway pressure treatment: good for obstructive sleep apnea syndrome, maybe not for hypertension? *Chest* 2006;129(6):1403-1405.
16. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1217-1239.
17. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-3021.
18. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2408-2413.
19. Singh M, Drake CL, Roehrs J, Haidgel DW, Roth T. The association between obesity and short sleep duration: a population based study. *J Clin Sleep Med* 2005;1:357-363.
20. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134(1):1-11.
21. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(1):72-77.
22. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42(6):1067-1074.
23. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44(4):398-404.

# El sistema renina angiotensina en la hipertensión esencial

Carlos A. Feldstein<sup>1</sup>, J. Carlos Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Director, Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas José de San Martín; Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup>Director of Hypertension Research Laboratory, Mayo College of Medicine, Rochester MN, USA.

Dirección Postal: Av. Córdoba 2351, 7° Piso, Buenos Aires (1120), Argentina.

e-mail carlfel@yahoo.com

Recibido: 22/01/2007

Aceptado: 25/04/2007

## Resumen

**E**l sistema renina-angiotensina (SRA) tiene un papel crítico en la homeostasis de la presión arterial, el balance hidroelectrolítico, y el desarrollo renal en los mamíferos. Asimismo, modifica el equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes a favor de los primeros, y disminuye la fibrinólisis al incrementar el PAI-1. Los IECA, los BRA e inhibidores de renina, actuando como antagonistas del SRA, impidiendo o revirtiendo el remodelado vascular, la fibrosis y la inflamación, en forma independiente a su efecto reductor de la presión arterial, producen beneficios adicionales sobre las alteraciones arteriales tempranas de la hipertensión arterial. La alteración renal más importante en la hipertensión esencial es el desacople del SRA respecto del nivel de sodio. El estrés oxidativo se incrementa cuando los niveles de angiotensina II son inapropiados respecto al sodio corporal total. Potencia el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II por disminución del óxido nítrico y/o por incremento de vasoconstrictores, como isoprostanos, ET1 y otros. Estos efectos se ponen de manifiesto en la "respuesta lenta" a la angiotensina II en que la infusión de dosis subpresoras induce retención de sodio y consecuente estímulo del estrés oxidativo con vasoconstricción. Estos efectos de la angiotensina II son mediados por señales intracelulares como la activación de proteína Src y del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Las especies reactivas de oxígeno inducidas por estos factores iniciarían una reacción autocatalítica, responsable de la producción sostenida de vasoconstrictores, con lo que se perpetúa la hipertensión.

**Palabras Clave:** renina, angiotensina II, efectos cardiovasculares, agentes terapéuticos

## Summary

**T**he renin-angiotensin system has a critical role in blood pressure control, electrolyte homeostasis and renal development in mammals. Besides, increases procoagulants and decrease fibrinolysis. Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and renin inhibitors prevent or produce regression of arterial remodeling, fibrosis and inflammatory cascade, independently from their BP decreasing effects. These beneficial effects represent a great addition to early alterations of hypertension. Renal alterations related to hypertension are so intrinsic to the kidney that they can be transplanted with the organ. Normotensive recipients that receive a kidney transplant from a hypertensive offspring donor become hypertensive and vice versa. Oxidative stress is stimulated when plasma levels of angiotensin II become inappropriate compared to total body sodium or vice versa. It potentiates the vasoconstrictor effects of angiotensin II decreasing nitric oxide, and/or stimulating vasoconstrictors such as isoprostanes, endothelins, etc. These effects are present in the so called "slow responses" to angiotensin II, where the prolonged infusion of sub-pessor doses of angiotensin II induces sodium retention and oxidative stress, sensitizing the organism to vasoconstriction. These effects are mediated by a set of intracellular signals, the most important of which seems to be the angiotensin II induced activation of Src protein and epidermal growth factor. The production of superoxide induced by these factors could be sustained by an auto-catalytic reaction that accounts for vasoconstriction.

**Key Words:** renin, angiotensin II, cardiovascular effects, therapeutic agents

**E**l sistema renina-angiotensina (SRA) tiene entre sus principales funciones, un papel crítico en la homeostasis de la presión arterial, del balance hidroelectrolítico, y en el desarrollo de los riñones en los mamíferos. La angiotensina II, su molécula efectora, influye significativamente la absorción de sodio y agua por su capacidad de estimular a las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal para que sintetizen y segreguen aldosterona. Mas aun, la angiotensina II estimula la sed y la secreción de hormona antidiurética. En consecuencia, tiene un papel fundamental en la regulación aguda y crónica de la presión arterial por medio de su influencia sobre la regulación sistémica endocrina. Hay claras evidencias de que el SRA no opera en forma independiente, sino que interactúa con el óxido nítrico sintetizado en el endotelio, y con el simpático. La renina es una enzima proteolítica (proteasa aspártica) que se sintetiza en el aparato yuxtglomerular de la pared de la arteriola aferente renal<sup>1</sup> e inicia una cascada actuando sobre su sustrato, el angiotensinógeno producido principalmente por el hígado (aunque hay evidencias de que es producido también en el tejido adiposo) cuyo resultado final es la producción de angiotensina II. La primera expresión de la renina ocurre tempranamente en la vida; así en el ratón se detecta en las arterias a los 14,5 días de gestación y progresivamente se restringe a los vasos de menor calibre y a las arteriolas, hasta alcanzar su máximo en las células del aparato yuxtglomerular. Los genes de renina se expresan también en otros tejidos como las glándulas submaxilares, las suprarrenales, los testículos, los ovarios, próstata, cerebro y tejido celular subcutáneo. Se ha hallado expresión de renina endógena en los cultivos de células coriónicas y en las células calu-6 desarrolladas a partir de un cáncer de pulmón<sup>2</sup>. La transcripción de los genes de renina esta sujeta a regulaciones dependientes del desarrollo, que son específicas para cada tejido<sup>3</sup>. El gen de renina fue secuenciado y clonado en 1984<sup>4</sup>. En el gen de renina de ratones se halló una región promotora proximal que contiene siete sitios de acoplamiento de los factores de transcripción, incluyendo a los genes Hox de control de desarrollo, y a un incrementador llamado Ren-1c que tiene una importancia fundamental para su expresión, con sitios de acoplamiento para aquellos factores. El incrementador responde a varias vías de señales de transducción como el AMPc, el ácido retinoico, la endotelina-1 y las citoquinas que modifican los niveles de RNAm. Se comprobó una gran homología entre el incrementador del ratón y

el de seres humanos. A diferencia de otras proteasas aspárticas como la pepsina y la catepsina D, la renina es monoespecífica y solo actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, para generar angiotensina I. Hay una forma de renina inactiva, llamada prorenina cuyo peso molecular es 5kDa, y que circula en el plasma en concentraciones mas elevadas que las de renina. Se ha demostrado no solo en seres humanos sino en perros, gatos, vacas, cerdos, caballos, ovejas, conejos, ratas y ratones. La prorenina es sintetizada como una preprohormona, que contiene un péptido señal que dirige la proteína al reticulo endoplásmico y, posteriormente al líquido extracelular. La prorenina es activada en dos formas, la proteolítica y la no proteolítica<sup>4</sup>. La primera, involucra la remoción del péptido por la calicreina, por tripsina o por plasmina. La segunda, ocurre en el riñón, en donde es procesada por la proconvertasa 1 y la catepsina B<sup>6,7</sup>. La activación proteolítica de la prorenina se ha observado también en las células del miocardio y en las vasculares<sup>8</sup>. La activación no proteolítica de la prorenina puede ser inducida por exposición a pH ácido<sup>3,3</sup> y al frío. Por el contrario, la renina es inhibida por el pH bajo y por el frío.

### La regulación de la Renina y de la Prorenina

Aunque existe una relación entre los niveles de renina y prorenina, no siempre se modifican en forma paralela<sup>9</sup>. Los estímulos agudos de la liberación de renina no afectan los niveles de la prorenina; por el contrario, los estímulos crónicos producen la elevación tanto de los niveles de prorenina como de renina<sup>10</sup>. La prorenina se libera en forma constitutiva y no se observan respuestas en agudo. En cambio, la estimulación crónica hace que mas cantidad de prorenina se convierta en renina, lo que aumenta la proporción renina/prorenina en el plasma. Sin embargo, hay algunas excepciones como la diabetes mellitus complicada por retinopatía y nefropatía<sup>10</sup>. En los diabéticos que tienen microalbuminuria la prorenina aumenta fuera de proporción respecto a la renina. Aun mas, ese aumento comienza antes que aparezca la microalbuminuria, por lo que se postula que el nivel de prorenina en conjunción con la HbA1c puede ser utilizado para predecir la aparición de microalbuminuria<sup>12</sup>.

### Aplicación Clínica de las mediciones de Renina y Prorenina Plasmáticas

La renina plasmática se determina ya sea por su nivel de actividad enzimática (ARP), incubando el plasma en presencia de inhibidores de las enzimas que degradan a la angiotensina I, o en forma independiente a la concentración del sustrato angiotensinógeno, para lo que hay que agregar un sustrato exógeno a saturación. La ARP y la concentración de renina plasmática se hallan en general, en proporción directa. No obstante, hay algunas excepciones como el embarazo o el uso de anticonceptivos, que

aumentan al doble los niveles de angiotensinógeno con altos niveles de ARP y menores niveles de concentración de renina plasmática, y la insuficiencia cardíaca severa en que hay disminución del angiotensinógeno con niveles bajos de ARP respecto a los de concentración de renina plasmática. Otra metodología de determinación de la renina es el inmunoensayo directo por IRMA, empleando anticuerpos que se unen tanto a la renina como a la prorenina, y cuyos resultados son idénticos a los de la concentración de renina plasmática. Desde 1974, la OMS ha mantenido una preparación de referencia, que se expresa en unidades/litro<sup>13</sup>. Aunque los niveles de ARP guardan relación con los obtenidos por radioinmunoensayo, su desventaja es la gran variabilidad entre diversos laboratorios. Las determinaciones de renina por ARP o por IRMA pueden ser utilizadas para el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial. En la hipertensión llamada volumen-dependiente (que se presentan en las raras formas monogénicas de hipertensión, heredadas con carácter mendeliano, tales como las familiares de hiperaldosteronismo primario, los síndromes de Liddle, Gordon, el de exceso aparente de mineralocorticoides, el aldosteronismo remediable por glucocorticoides, y el producido por excesivo consumo de jengibre, que afectan ya sea el transporte electrolítico en el túbulo distal, en la síntesis o en la actividad de los mineralocorticoides) en que hay un aumento significativo del volumen extracelular, se comprueba la supresión de los niveles de renina plasmáticos. Laragh y Sealey<sup>14</sup> postularon que los niveles de renina plasmática pueden servir de guía para la terapéutica de la hipertensión arterial: cuando aquellos son bajos (hipertensión "hiporreninémica") sugieren que la hipertensión es volumen-dependiente y su tratamiento debería efectuarse con diuréticos o calcioantagonistas, mientras que si los niveles son elevados (hipertensión "hiperreninémica") indican que la hipertensión es renino-dependiente, y es conveniente tratarla con inhibidores de enzima convertidora, antagonistas de los receptores AT1 o  $\beta$ -bloqueantes.

### La Renina en los tejidos

La angiotensina II se sintetiza también localmente en los tejidos<sup>15,16</sup>. Aunque en el miocardio se ha hallado renina, no hay evidencias convincentes de que se sintetice in situ, pues en el corazón los niveles de RNAm hallados son bajos o no detectables<sup>17</sup> y no se puede demostrar actividad de renina en el miocardio de animales con nefrectomía bilateral<sup>18</sup>. Las concentraciones de renina cardíaca se correlacionan con los niveles plasmáticos en condiciones normales y patológicas<sup>19</sup> pero los cardiomiocitos y los fibroblastos cardíacos en ratas no liberan renina ni prorenina. Por eso, se cree que la renina necesaria para la producción de angiotensina II en el corazón y los vasos sanguíneos es la sintetizada por los riñones y liberada a la circulación general<sup>20</sup>. Después

de la nefrectomía bilateral se encuentra aun prorenina en el plasma, proveniente de suprarrenales, ojos, testículos y ovarios<sup>21</sup>. La generación de la angiotensina en los tejidos que no sintetizan renina se produciría a partir de la activación local de la prorenina circulante<sup>11</sup>. La concentración de renina en el fluido intersticial del corazón es similar a la del plasma. Desde hace más de dos décadas se conoce que después de una nefrectomía bilateral la renina de la pared vascular desaparece más lentamente que la plasmática<sup>22</sup>. Esto se podría explicar por la unión de la renina plasmática a una hipotética proteína receptora. Se han identificado dos receptores de la renina<sup>11</sup>, y diversas proteínas acopladoras de renina y de prorenina<sup>23</sup> en las membranas celulares y en el intracelular. El receptor intracelular se ha clonado<sup>24</sup> y no parece ser un determinante de la actividad ni del metabolismo de la renina. En el endotelio humano se identificó el receptor manosa-6-fosfato, que acopla la renina y la prorenina. Ese receptor es homólogo al factor de crecimiento tipo insulina (IGFII)<sup>25</sup> y se cree que participa en la depuración de la prorenina y de la renina. El receptor clonado de renina acopla también la prorenina, induciendo un significativo aumento en la eficiencia catalítica de la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I. Eso apoya a la hipótesis de la generación de angiotensina II en la superficie celular, permitiendo que se acople inmediatamente a los receptores AT1 después de ser sintetizada. En presencia de losartan (inhibidor de los receptores AT1) el acoplamiento de la prorenina a su receptor produce la rápida activación de quinasas MAP. Esto avala el efecto independiente de la renina y prorenina respecto al de la angiotensina II. En los seres humanos hay receptores de renina/prorenina en el músculo liso vascular tanto en el corazón como los riñones, y también en el mesangio glomerular y en los tubulos distal y colector<sup>26</sup>. Estos hallazgos podrían dar lugar a la introducción de una nueva clase de drogas, los bloqueantes de los receptores de renina, que impiden selectivamente la generación de angiotensina tisular y/o los efectos mediados por los receptores de renina.

### La enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Es un componente fundamental del SRA, que medios numerosos efectos sistémicos y locales en el sistema cardiovascular. Es producida en el endotelio de los tejidos somáticos como una proteína transmembrana que tiene dos dominios activos, sobre los cuales actúan los inhibidores de la ECA<sup>27</sup>. La ECA también es producida en los testículos por un promotor alternativo, que genera una forma específica con un solo sitio activo<sup>28</sup>. Tanto la ECA somática endotelial y la forma testicular pueden ser hendidas para generar enzimas activas solubles. La ECA remueve el dipéptido carboxílico terminal del decapeptido angiotensina I para generar la angiotensina II y degrada la bradiquinina que es un vasodilatador, todo lo que



produce aumento de la presión arterial (Figura 1). Los ratones knockout ECA son hipotensos. La ECA es el vínculo mas importante entre el SRA y el sistema de quininas, porque no solo convierte a la angiotensina I a angiotensina II sino también porque degrada a las quininas. Los inhibidores de la ECA potencian las acciones de la bradiquinina al reducir su degradación, lo que aumenta el acoplamiento de la bradiquinina a sus receptores B1 y B2 en las células endoteliales<sup>29</sup>. También, alteran las afinidades de los sitios de acoplamiento a los receptores B2 de la membrana. Se han identificado otros productos de degradación de la angiotensina I, como la angiotensina 1-7<sup>30,32</sup>, la angiotensina III<sup>33</sup> y la angiotensina IV<sup>34</sup>.

El descubrimiento de que los niveles de ECA se hallan bajo control genético inició una nueva era de investigación<sup>35</sup>. La mayoría de los estudios fueron dedicados al polimorfismo en la inserción/delección (I/D) en el intrón 16 del gen de la ECA como un marcador de polimorfismo funcional. Sin embargo, los estudios de correlación con la clínica han arrojado resultados controversiales. Los hallazgos de la vinculación del polimorfismo I/D y la nefropatía diabética y la enfermedad de Alzheimer pueden considerarse concluyentes. Parece que ese polimorfismo tiene impacto moderado sobre la respuesta cardiovascular a los inhibidores de la enzima convertidora, pero no hay consenso sobre cual alelo confiere un efecto mas pronunciado. El verdadero locus que controla la actividad de la enzima convertidora permanece aun sin ser identificado.

**Vías alternativas de la generación de angiotensina II y otras enzimas en la cascada del sistema renina-angiotensina**

Se conocen desde hace mas de dos décadas. Entre ellas se hallan la tonina y las catepsinas D y G<sup>36</sup>. La catepsina G fue descubierta en 1982<sup>37</sup>, identificándose como una enzima de neutrófilos y monocitos pro-inflamatorios<sup>29,31</sup> que produce angiotensina II. De esa manera, podría modular el flujo sanguíneo y la acumulación de angiotensina II durante la respuesta inflamatoria. La catepsina G es una enzima proteolítica que constituiría una de las vías mas significativas de la síntesis de la angiotensina durante el desarrollo de la cascada de la inflamación. Mas recientemente, se ha comprobado que la quimasa cardíaca, sintetizada en los mastocitos en seres humanos, produce importantes cantidades de angiotensina II<sup>38</sup>. La enzima convertidora 2 de angiotensina (ECA2) es una carboxipeptidasa metaloproteasa-zinc, relacionada a la ECA, que se encuentra en la membrana celular, y se expresa predominantemente en el endotelio cardíaco, riñones y testículos<sup>39</sup>. Convierte a la angiotensina I en angiotensina 1-9, y a la angiotensina II en angiotensina 1-7 la que contiene los primeros siete aminoácidos de la molécula de angiotensina I. La

angiotensina 1-7 también se forma por efecto de la prolilcarboxipeptidasa endotelial<sup>40</sup>. Tanto la ECA como la ECA 2 producen el clivaje de la angiotensina I pero sus actividades son distintas. La ECA es una dipeptidasa, mientras que la ECA2 remueve un solo C-terminal (un residuo de leucina) para generar angiotensina 1-9. Aunque la angiotensina 1-7 ha demostrado poseer efectos fisiológicos como diuresis y vasodilatación, potenciando las acciones de la bradiquinina, tiene también efectos antihipertróficos, antiinflamatorios, y reduce la expresión de PAI 1<sup>41</sup>. En general, las actividades de estos y otros péptido de angiotensina no son bien conocidas. Datos recientes indican que en presencia de angiotensina II la acción vasodilatadora de la angiotensina 1-7 solo puede comprobarse cuando se bloquea el receptor AT1, lo que indica que el efecto de la angiotensina 1-7 es de menor potencia que el vasoconstrictor de la angiotensina II. Además, la expresión de los receptores AT2 es mucho menor que la de los receptores AT1.

La cascada renina-angiotensina con las enzimas que liberan las hormonas peptídicas, y la vinculación del sistema renina-angiotensina con el de caliceinas-quininas se encuentra en la Fig. 1.

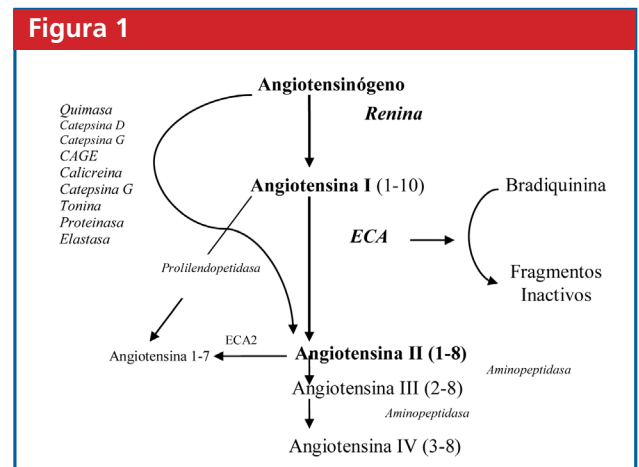


Fig. 1: Cascada enzimática que origina las hormonas peptídicas del SRA. ECA, enzima convertidora de angiotensina; CAGE, enzima generadora de angiotensina II quimostatina sensible.

**Los efectos de la angiotensina II y su modo de acción**

La angiotensina II fue identificada inicialmente como una hormona que controla la presión arterial mediante la regulación del metabolismo de la sal y del agua en el riñón, por sus acciones sobre el sistema nervioso central (estimulando la sed y la descarga simpática), aumentando el tono del músculo liso vascular, y la liberación de aldosterona. Mas tarde, se conocieron sus efectos sobre la estructura tisular incluyendo la inducción de hipertrofia cardíaca, el remodelado vascular, y la fibrosis renal. Los efectos de la angiotensina II son mediados por receptores, de los que se han identificado y clonado los tipos 1 (AT<sub>1</sub>), 2 (AT<sub>2</sub>) y 4 (AT<sub>4</sub>). La mayoría de los efectos de la angiotensina II son mediados por el receptor AT<sub>1</sub>.

que pertenece a la superfamilia de siete dominios de membrana de receptores acoplados a la proteína G, y se expresan en las células del músculo liso vascular, las células endoteliales, los fibroblastos, los macrófagos, los cardiomiocitos, las células renales, cerebrales, suprarrenales y de otros tejidos. Los receptores se acoplan a una variedad de moléculas de señales intracelulares como las fosfolipasas A2, C y D, la adenilatociclasa, los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje dependientes y las quinasas que participan en la cascada de fosforilación. Dependiendo del tipo de célula y del órgano, la estimulación de estas vías de transducción de señales produce contracción celular, hipertrofia, proliferación, y /o apoptosis. Los AT<sub>1</sub> están relacionados con crecimiento, inflamación y vasoconstricción. Uno de los efectos más importantes de la estimulación de los AT<sub>1</sub> en el aparato cardiovascular es la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno. La producción excesiva de las especies reactivas de oxígeno que supera las defensas antioxidantes celulares se designa como estrés oxidativo y se lo ha implicado en muchas alteraciones fisiopatológicas en el aparato cardiovascular, entre ellas la hipertensión arterial. Las consecuencias del estrés oxidativo incluyen la inactivación del óxido nítrico, las alteraciones oxidativas de las proteínas y del ADN, la oxidación lipídica, el aumento de la mitogénesis y de la apoptosis de las células vasculares, la activación de genes sensibles al redox (como los correspondientes a las moléculas quimiotácticas y de adhesión), y las citoquinas proinflamatorias como la IL 6. Esta última, por sí misma es capaz de elevar la expresión del AT<sub>1</sub> en el músculo liso vascular y en consecuencia se asocia con incremento de la vasoconstricción mediada por angiotensina II y con disfunción endotelial. También otras citoquinas proinflamatorias, como la IL 1  $\alpha$  y la proteína C reactiva, aumentan la expresión del receptor AT<sub>1</sub>. Recientemente, se demostró que la angiotensina II inhibe la apoptosis a través del receptor AT<sub>1</sub> al activar la quinasa del PI3 y Akt, que estimulan una proteína antiapoptótica llamada survivina<sup>42</sup>. Tanto el receptor AT<sub>1</sub> como el AT<sub>2</sub> regulan las funciones de las células endoteliales. El receptor AT<sub>2</sub> solo se halla distribuido ampliamente en el feto, disminuyendo su número en forma significativa después del nacimiento. Sin embargo, en adultos se encuentra aunque con baja expresión en la aorta y las arterias coronarias<sup>43</sup>, participando tanto en la fisiología normal como en la patología cardiovascular. Los receptores AT<sub>2</sub> están vinculados con apoptosis y vasodilatación. Los ratones knockout para AT<sub>2</sub> tienen una exagerada respuesta vasopresora a la angiotensina II<sup>44</sup>. En las cardiomiopatías con insuficiencia cardíaca y en individuos que sufren un infarto agudo de miocardio hay una expresión mayor de los AT<sub>2</sub><sup>45</sup>. Hay evidencias que sugieren que la estimulación de los receptores AT<sub>2</sub> protege al corazón y al cerebro de la isquemia.

Por otra parte, los efectos cardioprotectores de los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> son mediados en parte por la vía dependiente de los receptores AT<sub>2</sub>. El efecto antiisquémico de los AT<sub>2</sub> se desarrolla por una vía AT<sub>2</sub>-bradiquinina-óxido nítrico-guanosin monofosfato cíclico. Así, cuando la angiotensina II se une al receptor AT<sub>2</sub>, inhibe al intercambiador  $\text{H}^+$ - $\text{Na}^+$  produciendo acidificación intracelular, lo que activa a una quinogenasa que aumenta la producción de bradiquinina. Esta se acopla al receptor B2 tanto en el músculo liso vascular y en el líquido extracelular. En este último compartimiento, el receptor B2 aumenta la actividad de la óxido nítrico-sintetasa con mayor producción de óxido nítrico, que a su vez estimula al GMPc induciendo la relajación del músculo liso vascular. Los mecanismos de las señales de los AT<sub>2</sub> son aun muy poco conocidos, pero parecen involucrar a las proteínas tirosino-fosfatasa, quinasas MAPK (proteínas activadas por mitógenos) y la proteína  $\text{G}\alpha_s$ . Con respecto a la hemodinámica renal, durante la infusión de angiotensina II aumenta notablemente la resistencia de la arteriolas aferente y eferente<sup>46</sup>. Los bloqueantes de los canales cálcicos tipo L previenen la vasoconstricción de la arteriola aferente provocada por la angiotensina II, pero no influyen los efectos vasoconstrictores sobre la arteriola eferente.

En relación a sus efectos sobre la coagulación, tanto la angiotensina I, la angiotensina II como la angiotensina III inducen la expresión del RNAm del factor tisular, que es una integrina proteica de membrana que se encuentra en las células mesenquimáticas de los vasos sanguíneos. El factor tisular se acopla al factor VII activado; de esa manera, se activan el factor X y el factor IX conduciendo a la generación de trombina. Así, se favorece la formación de coágulos al predominar el factor tisular sobre el inhibidor correspondiente formado en el endotelio<sup>47</sup>. La angiotensina II aumenta la expresión del RNAm del PAI-1, con elevación de sus niveles plasmáticos en forma dosis-dependiente. También, la aldosterona produce un aumento de la expresión del PAI-1<sup>48</sup>. De allí, que el sistema renina-angiotensina cambia el balance entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes a favor de los primeros, y reduce la fibrinólisis al incrementar el PAI-1. De ese modo, el sistema renina angiotensina puede contribuir considerablemente a un estado protrombótico. La angiotensina IV (angiotensina 3-8) se acopla a los receptores AT<sub>4</sub> de las células endoteliales, aumenta la expresión del PAI-1 y media la relajación vascular cerebral y pulmonar por liberación del óxido nítrico.

### **El papel del sistema renina-angiotensina en la genesis de la hipertensión arterial**

La angiotensina II posee acciones presoras rápidas y lentas. La "respuesta rápida" a la angiotensina II se caracteriza por una contracción inmediata del

músculo liso arteriolar, que alcanza su máximo en segundos y desaparece en dos a tres minutos. Se ha postulado que es solo un efecto farmacológico, pues es inducida por altas dosis y los niveles plasmáticos de angiotensina II necesarios para incrementar la PA son muy superiores a los alcanzados en ninguna situación fisiológica (depleción severa de sodio) o patológica (hipertensión renovascular o hemorragia masiva). Por el contrario, la "respuesta lenta" estaría involucrada en la producción de la hipertensión experimental y humana<sup>49</sup>. Consiste en una elevación progresiva de la presión arterial por infusión continua de dosis subpresoras de angiotensina II (inferiores al umbral de vasoconstricción aguda). La hipertensión se desarrolla entre 4 y 7 días. Solo hay un aumento transitorio de la angiotensina II plasmática, que luego se mantiene dentro de límites comparables a los previos a la infusión. Esto es muy similar a lo que se comprueba en la hipertensión esencial establecida, que se caracteriza por un aumento aislado de la resistencia periférica.

**E**n la respuesta lenta, la angiotensina II activaría un mecanismo secundario, que induce hipertensión, distinto al que media la vasoconstricción aguda<sup>49</sup>, consistente en la activación del estrés oxidativo (ST-OX). Así, se produce hipertensión arterial, por depleción de los mediadores vasodilatadores e incremento de los vasoconstrictores. Haas y cols<sup>50</sup> en cerdos y Reckelhoff y cols<sup>51</sup> en ratas, demostraron que la angiotensina II produce un incremento de isoprostanos plasmáticos, que participa en el desarrollo de hipertensión. La infusión crónica de angiotensina II induce la expresión de NADPH-oxidasa, que aumenta los niveles de anión superóxido<sup>52</sup>. Este a su vez, puede combinarse con el óxido nítrico originando peroxinitrito (Fig.1), que tiene gran poder oxidativo y actúa en forma no enzimática sobre el ácido araquidónico. Se generan así mediadores vasoconstrictores como el tromboxano A<sub>2</sub> y los isoprostanos. La depleción de óxido nítrico induce vasoconstricción y desarrollo de hipertensión arterial. La administración de un inhibidor selectivo de la síntesis de óxido nítrico produce en ratas la potenciación del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II<sup>53</sup>. El peroxinitrito produce también depleción de la prostaciclina por inhibición de la prostaciclino-sintetasa (Fig.2). La angiotensina II activa la lipoxigenasa con disminución de la conversión del endoperóxido H<sub>2</sub> (vasoconstrictor) en prostaciclina (vasodilatador)<sup>54</sup>. También se postula que la endotelial-1 (ET1) podría intervenir en las respuestas lentas mediadas por angiotensina II. Sería

estimulada en forma directa por la angiotensina II e indirectamente por los isoprostanos<sup>50,51,54,56</sup>.

La depleción de sodio se acompaña de contracción del compartimiento extracelular que estimula el aumento de los niveles de renina plasmática y angiotensina II. En la hipertensión por estenosis de arteria renal y en la hipertensión esencial, los niveles aumentados o normales de angiotensina II coexisten con volumen extracelular normal o expandido, respectivamente, lo que constituye una disociación de la relación normal entre estos parámetros. Hollenberg<sup>58</sup> introdujo el concepto de "niveles excesivos" de angiotensina II respecto a los de sodio. Observó que un grupo de individuos hipertensos no reducía sus niveles de ARP durante la expansión de volumen. Por esta razón, los llamó "no moduladores". La infusión de dosis pequeñas de angiotensina II previno la supresión de la ARP provocada por la administración de soluciones salinas<sup>59</sup>. El aumento de la presión arterial fue proporcional a la expansión de volumen y fue resultó mayor que en animales a los que solo se administró exceso de sal. Este experimento demostró que si el nivel circulante de angiotensina II se mantiene constante, los valores de la presión arterial estarán determinados por la ingesta de sodio. En esas condiciones, la administración de furosemina normalizó la PA, sugiriendo que la reducción de volumen provocada por el diurético hizo que los niveles de angiotensina II se volvieran "apropiados" para el volumen extracelular. Esto explicaría la acción antihipertensiva de los IECA, que disminuyen los niveles de angiotensina II haciéndolos "apropiados" a los de sodio. Sanchez y col.<sup>60</sup> observaron que la administración prolongada de una dieta hiposódica se acompañó de niveles de ARP mas elevados y de una menor actividad de calicreínas urinarias en los hipertensos no moduladores que en los moduladores. La menor actividad del sistema calicreína pareciera estar asociada a la falla en el manejo del sodio. Hay suficientes evidencias que permiten postular que en la hipertensión esencial existiría un desacople o disociación de la relación entre angiotensina II y sodio. La angiotensina II mantendría la hipertensión a través de la activación del estrés oxidativo. Murphey y col.<sup>61</sup> midieron la activación del estrés oxidativo luego de administrar angiotensina II a individuos hipertensos y normotensos puestos sucesivamente bajo dietas hipersódica e hiposódica. La angiotensina II solo produjo un incremento del estrés oxidativo (expresado por aumento de isoprostanos) en los hipertensos bajo dieta hipersódica. Este estudio fue el primero en demostrar directamente que la angiotensina II aumenta los metabolitos responsables del estrés oxidativo en seres humanos hipertensos.

Figura 2

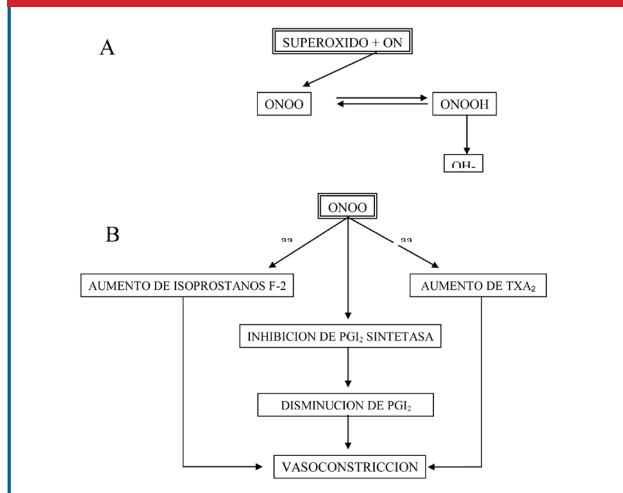


Fig.2: La combinación de ON y superóxido produce peroxinitrito (ONOO), que se halla en equilibrio con el ácido peroxinitroso (ONOOH). Este es una fuente de radical oxhidrilo (OH·). B. El ONOO produce vasoconstricción al convertir el ácido araquidónico (aa) en isoprostanos F-2 y por incremento del tromboxano A2. El ONOO también causa vasoconstricción al inhibir a la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) sintetasa.(63)

Los efectos del SRA se expresan característicamente en la señalización intracelular, cuyo análisis resulta importante porque explica los rasgos adaptativos del organismo y muestra posibles blancos terapéuticos a ser tenidos en cuenta para influenciar selectivamente diferentes formas de hipertensión.

**Respuesta rápida a la angiotensina II:** en ésta, la angiotensina II se liga al receptor específico tipo AT1 acoplado a proteína G, que activa la fosfolipasa C. Esta enzima induce el clivaje del fosfatidilinositol produciendo inositol 3-fosfato, responsable de la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico, lo que genera vasoconstricción. Esa cadena de reacciones ha sido tradicionalmente aceptada como responsable de la contracción del músculo liso vascular inducida por angiotensina II.

**Respuesta lenta a la angiotensina II:** como el calcio proveniente del retículo endoplásmico no es suficiente para sostener la respuesta vasoconstrictora, se sugirió que la apertura de los canales de calcio de la membrana celular con ingreso del catión desde el espacio extracelular mantenía la contracción del músculo liso arteriolar. Este concepto fue modificado con el descubrimiento del estrés oxidativo y su participación en la regulación de la PA. Estudios posteriores identificaron el rol de la proteinquinasa C (PKC) que durante la estimulación por angiotensina II es activada por calcio y diacilglicerol. La PKC esti-

mula la NADPH-oxidasa, responsable de la liberación de anión superóxido. La incubación prolongada de angiotensina II con músculo liso arterial produce un rápido aumento del anión superóxido, mediado parcialmente por la PKC<sup>62</sup>. Después de alcanzar un pico a los treinta segundos, el nivel del anión superóxido desciende hasta casi los niveles de control y luego, aumenta progresivamente alcanzando una meseta a los treinta minutos. Al inhibir la PKC se bloquea completamente el incremento inicial, pero solo se reduce en 50% la elevación tardía, sugiriendo la participación de otros factores. Estudios subsiguientes mostraron que la angiotensina II activaría el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) a través de una proteinquinasa de tirosina llamada Src (Fig. 3). Esto sería seguido por la activación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) y de proteína G monomérica (Rac GTP), proceso que culmina con la estimulación de la NADPH-oxidasa y la producción de anión superóxido, que retroestimularía el Src, la que activa aun más el RFCE. Esas reacciones características son compatibles con el desarrollo de las respuestas lentas a la angiotensina II, ya que en forma prolongada se produce un efecto amplificado por un sistema de retro-alimentación<sup>63</sup>. Explicando este fenómeno en forma diferente, la administración de dosis subpresoras de angiotensina II requiere un periodo de latencia durante el cual los mecanismos intracelulares de la respuesta aguda (vía fosfatidilinositol) no están involucrados, pero si lo está el sistema Src-RFCE que progresivamente aumenta la formación del anión superóxido. De aquí en adelante, la continua estimulación del estrés oxidativo potencia y sostiene los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II por medio de la depleción de óxido nítrico, síntesis de isoprostanos y otros mecanismos<sup>63</sup>.

Figura 3

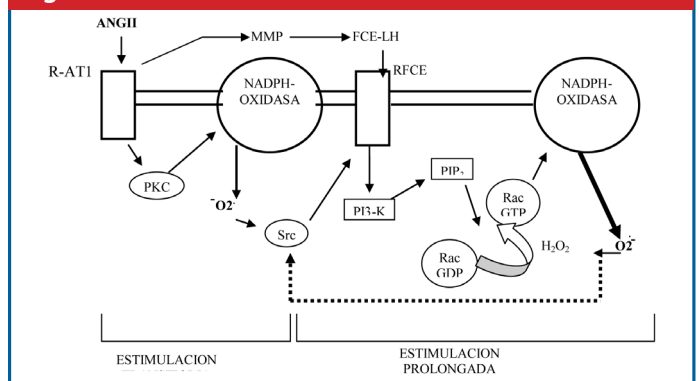


Fig.3. Modelo propuesto para la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) por la angiotensina II. Esta se liga al receptor específico AT1 con una generación rápida de ERO a través de la activación de la PKC. Las ERO activan a la Src con la consiguiente transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE). La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) produce fosfatidilinositol 3-fosfato (PIP3) que activa la Rac, proteínas de la membrana celular acopladoras de GTP. La Rac-GTP se une al complejo NADPH oxidasa y produce más EROs, que estimulan a la Src. Esta amplifica la actividad de la NADPH oxidasa. La transactivación del RFCE involucra la activación de metaloproteinasas que liberan al factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina (FCE-LH) al medio extracelular. Finalmente, se produce la interacción entre el FCE-LH con el RFCE. OH·, radical oxhidrilo; O<sub>2</sub><sup>-</sup>, anión superóxido; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno. (63)



*Rol de otros factores intracelulares en la hipertensión:* estudios recientes mostraron que la inhibición selectiva de la activación del RFCE reduce la vasoconstricción producida por angiotensina II y noradrenalina<sup>64</sup>. Es decir, se relacionó al RFCE con la vasoconstricción y consecuentemente, con el desarrollo de hipertensión. El mecanismo propuesto involucra una vía extracelular que finaliza en la transactivación del RFCE. La interacción de vasoconstrictores (angiotensina II, ET1 o catecolaminas) con sus receptores acoplados a proteína G activaría las metaloproteinasas. Estas últimas liberarían el factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina (FCE-LH) hacia el medio extracelular, donde mediante la activación de su receptor específico (RFCE) produciría vasoconstricción. Los factores que contribuyen a la activación del RFCE tendrían un papel importante en los estadios tempranos de la hipertensión. En ratas espontáneamente hipertensas se comprobó que el RFCE se activa desde la quinta hasta la duodécima semana y luego de ese periodo esa inducción decrece<sup>65</sup>. El papel del RFCE en la fisiopatología de la hipertensión esencial no se limitaría a su efecto vasoconstrictor. Es bien conocido el rol de la angiotensina II en la cardiopatía y la vasculopatía que complican a la hipertensión arterial<sup>62,64</sup>. Se ha sugerido que el RFCE es uno de los mediadores en la estimulación de la hipertrofia e hiperplasia de los cardiomiocitos y del músculo liso vascular<sup>64,65</sup>. Aunque este mecanismo recién se está empezando a estudiar, los bloqueantes de la transactivación del receptor de RFCE (inhibidores de las metaloproteinasas) podrían tener efectos antihipertensivos, al inhibir tanto la vasoconstricción patológica como la proliferación celular.

**Beneficios de la inhibición del sistema renina-angiotensina en la hipertensión arterial y sus complicaciones**

El tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA (IECA) y antagonistas de los receptores AT-1 (BRA) tiene como objetivos disminuir la actividad del SRA, reduciendo las complicaciones ateroscleróticas. Los IECA no logran el bloqueo completo del SRA, debido a que no se inhibe a la enzima quimasa productora de angiotensina II. En la disfunción endotelial provocada por injuria hipóxica los IECA mejoran su sobrevida<sup>66</sup>. Inducen los receptores 1 de bradiquinina en los vasos renales y aumentan la producción de óxido nítrico en el endotelio<sup>62</sup>. Asimismo, la proteínquinasa CK2 fosforila la cola citoplasmática de la ECA, activando las señales intracelulares por la vía JNK. Los IECA potencian estas señales, lo que puede constituir otro mecanismo que explique sus efectos<sup>67</sup>. Durante la administración de los IECA aumenta la concentración plasmática de angiotensina 1-7. Recientemente, se ha propuesto que la N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP) un potente inhibidor natural de la proliferación de las células madres hematopoyéticas que es degradada

principalmente por la enzima convertidora, posee efectos antifibróticos, antiinflamatorios y de inhibición de la ECA en la hipertensión, independientemente de sus efectos hemodinámicos<sup>68</sup>. En relación a los BRA sus efectos independientes de la reducción de la presión arterial son la mejoría de la función del endotelio, causados por la disminución de la inflamación y coagulación, y como en el caso de los IECA, producen la restauración de la estructura alterada del vaso (evitando los efectos perjudiciales del remodelado). Los BRA aumentan la angiotensina II circulante, que al estimular a los receptores AT2 (no bloqueados) mejora la estructura y función arterial y arteriolar. La respuesta hemodinámica a los IECA o a los BRAs en la enfermedad renal (sobre todo en la diabetes mellitus) consiste en el aumento del flujo plasmático renal, mientras que la filtración glomerular no cambia. Como consecuencia, disminuye la fracción de filtración. Respecto a las lesiones ateroscleróticas y a la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto los IECA como los BRA poseen efectos beneficiosos, aparte de los producidos por la reducción de las cifras de presión arterial. Los efectos de los IECA y de los BRA sobre la función endotelial y la coagulación se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Efectos de los IECA y de los BRA sobre la función endotelial y la coagulación**

	IECA	BRA
<b>Función Endotelial</b>	Disminuye la angiotensina II, aumenta la bradiquinina y la angiotensina 1-7	Disminuye la estimulación de los AT1
<b>Coagulación</b>	Reduce complejos trombina-antitrombina; reduce la síntesis de factor tisular en monocitos	Disminuye el RNAm del factor tisular
<b>Adhesión y Agregación</b>	Inhibición;	Inhibición;
<b>Plaquetaria</b>	Aumenta la liberación de PGI <sub>2</sub> ,  Aumenta la liberación de Oxido Nítrico	Bloqueo del tromboxano A <sub>2</sub> ,  Aumenta la liberación de Oxido Nítrico
<b>Fibrinólisis</b>	Activación; reduce la actividad del PAI-1 y del antígeno (mediada por angiotensina I y angiotensina II); aumenta el t-PA	Controversial

Recientemente, se han introducido los inhibidores de renina. El Aliskiren, una octanamida, es el primer representante de una nueva clase de agentes no peptídico de bajo peso molecular, activos por vía oral, que inhiben directamente a la renina e impiden la producción de angiotensina I y II. De esa manera, reduce la presión arterial en forma dosis-dependiente. Se administra en una sola dosis diaria, pues tiene una vida media plasmática de 24 horas<sup>69</sup>.

Todos estos agentes y otras clases que posiblemente se incorporen al armamentarium terapéutico, actuando como antagonistas de los efectos del SRA, algunos de los cuales parecen antagonizar o revertir los procesos de remodelado vascular, profibróticos e inflamatorios, inclusive en forma independiente de la reducción de la presión arterial, pueden conferir beneficios adicionales al prevenir las alteraciones arteriales tempranas de la hipertensión arterial.

## Referencias

- Danser AHJ, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (Pro) renin receptor. *Hypertension* 2005; 46:1069-76.
- Pan L, Gross WK. Transcriptional regulation of renin. An update. *Hypertension* 2005; 45:3-8.
- Pan L, Gross KW. Transcriptional regulation of renin: an update. *Hypertension* 2005; 45: 3-8.
- Hobart PM, Fogliano M, O'Connor BA, Schaeffer IM, Chirgwin JM. Human renin gene: structure and sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:5026-5030.
- Derkx FHM, Schalekamp MP, Schalekamp MADH. Two-step prorenin-renin conversion. Isolation of an intermediary form of activated prorenin. *J Biol Chem* 1987;262: 2472-2477.
- Reudelhuber TL, Ramla D, Chiu L, Mercure C, Seidah NG. Proteolytic processing of human prorenin in renal and non-renal tissues. *Hypertension*. 1996; 27:514-7
- Neves FA, Duncan KG, Baxter JD. Cathepsin B is a prorenin processing enzyme. *Kidney Int.* 1994; 46:1522-4.
- Saris JJ, Derkx FH, De Bruin RJ, Dekkers DH, Lamers JM, Saxena PR, Schalekamp MA, Jan Danser AH. High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H1706-12.
- Danser AH, Derkx FH, Hense HW, Jeunemaitre X, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens.* 1998;16:1879-83.
- Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, Menard J, Schambelan M. Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. *J Clin Invest.* 1989;83:679-87.
- Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6:163-5.
- Deinum J, Ronn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:1006-10
- Morganti A, Pelizzola D, Mantero F, Gazzano G, Opocher G, Pifanelli A. Immunoradiometric versus enzymatic renin assay: results of the Italian Multicenter Comparative Study. Italian Multicenter Study for Standardization of Renin Measurement. *J Hypertens.* 1995;13:19-26.
- Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens.* 2003;16:407-15.
- Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation.* 1994;89:493-8
- Weir MR, Dzau V. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens.* 1999;12:205S-213S.
- von Lutterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE, Laragh JH. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation.* 1994;89:458-70.
- Katz SA, Opsahl JA, Lunzer MM, Forbis LM, Hirsch AT. Effect of bilateral nephrectomy on active renin, angiotensinogen, and renin glycoforms in plasma and myocardium. *Hypertension.* 1997;30:259-66.
- Heller LJ, Opsahl JA, Wernsing SE, Saxena R, Katz SA. Myocardial and plasma renin-angiotensinogen dynamics during pressure-induced cardiac hypertrophy. *Am J Physiol.* 1998;274:R849-56.
- Hilgers KF, Veelken R, Muller DN, Kohler H, Hartner A, Botkin SR, Stumpf C, Schmieder RE, Gomez RA. Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation. *Hypertension.* 2001;38:243-8.
- Itskovitz J, Sealey JE, Glorioso N, Laragh JH, Rosenwaks Z. The ovarian prorenin-angiotensin system. Lessons from IVF. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;541:179-89.
- Loudon M, Bing RF, Thurston H, Swales JD. Arterial wall uptake of renal renin and blood pressure control. *Hypertension.* 1983;5:629-34.
- Campbell DJ, Valentijn AJ. Identification of vascular renin-binding proteins by chemical cross-linking: inhibition of binding of renin by renin inhibitors. *J Hypertens.* 1994 Aug;12(8):879-90.
- Takahashi S, Inoue H, Miyake Y. The human gene for human renin-binding protein. *J Biol Chem* 1992; 267:13007-13013.
- Jan Danser AH, Saris JJ. Prorenin uptake in the heart: a prerequisite for local angiotensin generation? *J Mol Cell Cardiol.* 2002 ;34:1463-72.
- Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002;109:1417-27.
- Chen Z, Deddish PA, Minshall RD, Becker RP, Erdos EG, Tan F. Human ACE and bradykinin B2 receptors form a complex at the plasma membrane. *FASEB J.* 2006;20:2261-70.
- Watermeyer JM, Sewell BT, Schwager SL, Natesh R, Corradi HR, Acharya KR, Sturrock ED. Structure of testis ACE glycosylation mutants and evidence for conserved domain movement. *Biochemistry.* 2006;45:12654-63.
- Linz W, Wiemer G, Scholkens BA. ACE-inhibition induces NO-formation in cultured bovine endothelial cells and protects isolated ischemic rat hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1992 ;24:909-19.
- Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RA, Khosla MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol.* 1989;257: H324-9.
- Morcillo L, Aranda FJ, Ruiz M, Gaitan MJ, Mayor-Olea A, Aranda P, Ferrario CM. Influence of gender and genetic variability on plasma Angiotensin peptides. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7:92-7.
- Brunner HR, Gavras H. Validation of in-vitro data by in-vivo evidence: the example of angiotensin (1-7). *J Hypertens.* 2006;24:1919-20.
- Gammelgaard I, Wamberg S, Bie P. Systemic effects of angiotensin III in conscious dogs during acute double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;188:129-38.
- Swanson GN, Hanesworth JM, Sardinia MF, Coleman JK, Wright JW, Hall KL, Miller-Wing AV, Stobb JW, Cook VI, Harding EC, et al. Discovery of a distinct binding site for angiotensin II (3-8), a putative angiotensin IV receptor. *Regul Pept.* 1992;40:409-19.
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res.* 2006 ; 98:1123-33.
- Fukuda N; Satoh C; Hu WY; Soma M; Kubo A; Kishioka H, et al. Production of Angiotensin II by Homogeneous Cultures of Vascular

- Smooth Muscle Cells From Spontaneously Hypertensive Rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19:1210-1217.
37. Tonnesen MG, Klempner MS, Austen KF, Wintroub BU. Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin G. *J Clin Invest*. 1982;69:25-30.
  38. Bacani C, Frishman WH. Chymase: a new pharmacologic target in cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2006;14:187-93.
  39. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000;87:E1-E9.
  40. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000; 275:33238-43.
  41. Ferrario CM Contribution of angiotensin-(1-7) to cardiovascular physiology and pathology. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:129-34.
  42. Ohashi H, Takagi H, Oh H, Suzuma K, Suzuma I, Miyamoto N, Uemura A, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt regulates angiotensin II-induced inhibition of apoptosis in microvascular endothelial cells by governing survivin expression and suppression of caspase-3 activity. *Circ Res*. 2004;94:785-93.
  43. Batenburg WW, Garrelds IM, Bernasconi CC, Juillerat-Jeanneret L, van Kats JP, Saxena PR, Danser AH. Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries. *Circulation*. 2004;109:2296-301.
  44. Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, Okuyama S, Imagawa Y, Fogo A, et al. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature*. 1995;377:748-50.
  45. Wharton J, Morgan K, Rutherford RA, Catravas JD, Chester A, Whitehead BF, et al. Differential distribution of angiotensin AT2 receptors in the normal and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284:323-36.
  46. Baylis C, Brenner BM. Modulation by prostaglandin synthesis inhibitors of the action of exogenous angiotensin II on glomerular ultrafiltration in the rat. *Circ Res*. 1978 ;43:889-98.
  47. Dielis AWJH, Smid M, Spronk HMH, Hamulyak K, Kroon AA, ten Cate H, de Leeuw PW. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension* 2005; 46: 1236-42.
  48. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965-71.
  49. Dickinson CJ, and Lawrence JR. A slowly developing pressor response to small concentrations of angiotensin: its bearing on the pathogenesis of chronic renal hypertension. *Lancet* 1963; i: 1354-6.
  50. Haas JA, Krier JD, Bolterman RJ, Juncos LA, Romero JC. Low dose angiotensin II increases free isoprostane in plasma. *Hypertension* 1999; 34:983-6.
  51. Reckerhoff JF, Zhang H, Srivastava K, Roberts LJ 2<sup>nd</sup>, Morrow JD, Romero JC. Subpressor doses of angiotensin II increase plasma F(2)-isoprostanes in rats. *Hypertension* 2000; 35: 476-9.
  52. Mollnau H, Wendt M, Szocs K, Lassegue B, Schulz E, Oelze M, et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res* 2002; 90: E58-E65.
  53. Kitamoto, S, Egashira K, Kataoka C, Usui M, Koyanagi M, Take-moto M, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats increases aortic superoxide anion production via the action of angiotensin II. *J Hypertens* 2000; 18: 1795-1800.
  54. Lin L, Balazy M, Pagano PJ, Nasjletti A. Expression of prostaglandin H2-mediated mechanism of vascular contraction in hypertensive rats. Relation to lipoxygenase and prostacyclin synthase activities. *Circ Res* 1994; 74:197-205.
  55. Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, Herrington JN, Granger JP. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R 1388-R 92.
  56. Fukunaga M, Yura T, Badr KF. Stimulatory effect of 8-epiPGF2 alpha, an F2 isoprostane, on endothelin-1 release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26:551-52.
  57. Ruef J, Moser M, Kubler W, Bode C. Induction of endothelin-1 expression by oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:311-5.
  58. Hollenberg, NK, Chenitz WR, Adams DF, Williams GH. Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular responses to angiotensin II in normal man. *J Clin Invest* 1974; 54: 34-42.
  59. DeClue JW, Guyton AC, Cowley AW Jr, Coleman TG, Norman RA Jr, McCaa RE. Subpressor angiotensin infusion, renal sodium handling, and salt-induced hypertension in the dog. *Circ Res*. 1978; 43: 503-12.
  60. Sanchez R, Gimenez MI, Ramos F, Baglivo H, Ramirez AJ. Non-modulating hypertension: evidence for the involvement of kallikrein/kinin activity associated with overactivity of the renin-angiotensin system. Successful blood pressure control during long-term Na<sup>+</sup> restriction. *J Hypertens* 1996; 14: 1287-91.
  61. Murphey LJ, Morrow JD, Sawathiparnich P, Williams GH, Vaughan DE. Acute angiotensin II increases plasma F2-isoprostanes in salt-replete human hypertensives. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35:711-8.
  62. Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, Valppu L, Taniyama Y, Griendling KK. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. *Circ Res*. 2002; 91:406-13.
  63. Gomez SI, Piccione EA, Feldstein CA, Romero JC. Las "respuestas lentas" a la angiotensina II, la activación de la proteína Src y del factor de crecimiento epidérmico en la génesis de la hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2005; 73: 457-62.
  64. Hao L, Du M, Lopez-Campistrous A, Fernandez-Patron C. Angiotensin-induced activation of matrix metalloproteinase-7 promotes vasoconstriction through the epidermal growth factor-receptor pathway. *Circ Res*. 2004; 94:68-76.
  65. Ferder L, Romano LA, Ercole LB, Stella I, Inserra F. Biomolecular changes in the aging myocardium: the effect of enalapril. *Am J Hypertens*. 1998; 11:1297-304.
  66. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-59.
  67. Kohlstedt K, Brandes RP, Muller-Esterl W, Busse R, Fleming I. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ Res* 2004; 94: 60-7.
  68. Rasoul S, Carretero OA, Peng H, Cavaasin MA, Zhuo J, Sanchez-Mendoza A, et al. Antifibrotic effect of Ac-SDKP and angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hypertens*. 2004;22: 593-603.
  69. Alice Stanton; Chris Jensen; Juerg Nussberger; Eoin O'Brien Blood Pressure Lowering in Essential Hypertension With an Oral Renin Inhibitor, Aliskiren. *Hypertension*. 2003;42:1137-43.

## Resumen

**L**os calcioantagonistas (bloqueantes de los canales del calcio) constituyen un grupo de fármacos heterogéneos con efectos vasodilatadores, efectivos como antihipertensivos tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes farmacológicos; útiles en la reducción de eventos cerebrovasculares. Su eficacia y tolerabilidad ha sido demostrada en diferentes grupos de pacientes, razas, edades y tipo de hipertensión arterial. Sus indicaciones en la medicina cardiovascular cubren un amplio espectro, desde la terapia antihipertensiva hasta situaciones como: angina de pecho, arritmias cardíacas, enfermedad de Raynaud, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica entre otras. Se clasifican en 3 grupos: Dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, lecardipina), derivados de la Fenilalquilaminas (verapamil) y derivados de la benzotiazepina (diltiazem), existiendo diferencias entre los mismos en cuanto su efecto sobre la frecuencia cardíaca y sobre el nódulo AV. Los efectos colaterales más comunes son secundarios a sus propiedades vasodilatadores: edema, cefalea, taquicardia. En los últimos años se han reportado varios estudios controlados sobre su acción en la placa de aterosclerosis y en la reducción o estabilización de la misma (calcioantagonistas con acción en la bicapa lipídica de la membrana celular de la musculatura lisa).

**Palabras claves:** Calcioantagonistas, Hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, reversión de la arteriosclerosis, efectos adversos.

## Summary

**C**alcium antagonists (calcium channel blockers) are powerful arterial dilators that are effective as antihypertensive motherapy and in combination with other agents; they are particularly useful in reducing the incidence of stroke. They have excellent efficacy and tolerability in all forms of hypertension, in all races, and any age. In cardiovascular medicine, they are indicated besides in hypertension in: angina, cardiac arrhythmias, Raynaud Disease, Pulmonary Hypertension, diastolic dysfunction. They are three groups: Dihydropyridine (nifedipine, amlodipine, felodipine, and lecardipine), Phenilalkilaminas (verapamil) and benzodiazepine (diltiazem). Cardiac effects differ among calcium antagonists, in contrast to dihydropyridine calcium antagonists, nondihydropyridine calcium antagonists (verapamil, diltiazem) tend to slow heart rate because their effects on atrioventricular node. Common side effects of calcium antagonists are related to their arteriolar dilator properties, including edema, flushing, head ache and sometimes. Tachycardia. In the last years, many trials have proved their positive effect on atherosclerosis plaque, stabilization and regression, particularly calcium antagonists of third generation that have properties on bipilipidic cellular membrane.

**Key words:** calcium antagonists, Arterial Hypertension, Stroke, atherosclerosis plaque, stabilization and regression.



**L**os bloqueantes de los canales del calcio (BCC) han asumido un importante papel en el arsenal terapéutico de la Medicina Cardiovascular, constituyendo el campo de la hipertensión arterial sistémica uno de sus mas importantes usos en la actualidad.

Estos fármacos descienden la presión arterial inhibiendo la entrada de los iones de calcio al interior de la célula de musculatura lisa vascular produciendo reducción del tono vascular y moderadamente la contractilidad, vasodilatación, reducción de la resistencia vascular periférica y descenso de la presión arterial<sup>1</sup>.

**C**onstituyen un grupo heterogéneo de fármacos, y de acuerdo a su estructura química los podemos dividir en 4 grupos<sup>2</sup>: (tabla 1)

1. Dihidropiridínicos.
2. Benzotiazepínicos.
3. Fenilalquilaminas.
4. Derivados del Sotalol: Mibefradil (retirado del mercado)

De acuerdo al tipo de canal de calcio que bloquean, pueden dividirse en:

1. Bloqueantes de los canales L: Dihidropiridínicos, Benzotiazepínicos, Fenilalquilaminas.
2. Bloqueantes de los canales T: Mibefradil
3. Mixtos: -bloqueantes de los canales L y de Na:

**Tabla 1. Clasificación**

BLOQUEANTES DE LOS CANALES L		BLOQUEANTES DE LOS CANALES T	MIXTOS
DIHIDROPIRIDINICOS	NO DIHIDROPIRIDINICOS	MIBEFRADIL	-Bloqueantes de los canales L y de Na : Bepidril  - Bloqueantes L + facilitador de los canales de K + bloqueador alfa I adrenérgico: Niguldipino.
NIFEDIPINA	VERAPAMIL		
NITRENDIPINA	DILTIAZEN		
NISOLDIPINA	FOSFEDIL		
FELODIPINA	GALLOPAMIL		
ISRADIPINA			
AMLODIPINA			
LACIDIPINA			
LERCADIPINA			

**E**n general, la preparación convencional de los BCC tiene un tiempo de vida media relativamente corto y un metabolismo de primer paso hepático extenso (tabla 2). La duración de acción de los tres prototipos de drogas convencionales (Nifedipina, Verapamil y Diltiazem) es de 6-8 horas posterior a su administración, por lo que son usualmente administrados entre 3 y 4 veces al día<sup>3</sup>.

En contraste a sus diferencias farmacológicas estructurales y farmacodinámicas, las formulaciones de los tres agentes prototipos tienen características farmacológicas similares.

Son bien absorbidas después de su administración oral (>90%); con poca biodisponibilidad oral (10-40%) debido a su extenso metabolismo de primer paso a nivel hepático. La consecuencia de esta baja biodisponibilidad de la concentración plasmática manifiesta una amplia variabilidad inter e intrapaciente.

Presentan un gran volumen de distribución (3- 8 l/kg) y se unen en casi 90% a proteínas plasmáticas. Un tiempo de vida media de eliminación de aprox. 4- 5 horas<sup>4</sup>. La nifedipina, es absorbida en casi su totalidad a nivel gastrointestinal; con un extenso metabolismo hepático de primer paso. El tiempo de vida media de eliminación es corto (2-6h), por esta razón se han desarrollado formulas galénicas con prolongación del tiempo de vida media. Es pobremente soluble en agua y se descompone rápidamente en presencia de la luz, por lo cual, no está disponible para uso parenteral.

El verapamil es soluble en agua y no se descompone fácilmente en la luz, de allí la posibilidad de su administración parenteral<sup>5,6</sup>. Su cinética se modifica durante el tratamiento crónico y su vida media se hace más prolongada, hasta 9 ó 10 horas, lo cual puede justificar el ajuste de la posología, una vez que el paciente lo recibe en forma crónica.

El diltiazem no es sensible a la luz, está disponible en preparados parenterales para ser usados fundamentalmente en arritmias supraventriculares y en la forma oral para tratamiento continuo<sup>7,8,9</sup>.

**E**xiste una tercera generación de BCCs que actúan a nivel de la bicapa lipídica de la membrana celular (amlodipina, lacidipina, lercarnidipina), confiriéndole efectos pleiotrópicos diferentes a los de primera generación. Las nuevas dihidropiridinas administradas por vía oral son bien absorbidas, pero su biodisponibilidad es baja (13-35%), motivado a un intenso efecto de primer paso hepático (excepto amlodipina: 65%). Los alimentos pueden disminuir la velocidad, pero no la extensión de la absorción. Se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (95-99%). No se acumulan generalmente con la administración crónica. La mayoría son metabolizadas antes su excreción y eliminadas en forma de metabolitos inactivos por vía urinaria. El deterioro de la función renal no influyen en la farmacocinesia de estas noveles drogas y algunos de estos preparados son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4-CYP3A5)<sup>5,10</sup>.

In Vitro, tienen efecto inotrópico y cronotrópico negativo. Sin embargo en pacientes y animales intactos estos efectos directos son una respuesta simpática refleja de por sí variables.

Tabla 2

Nombre gen.	Dosis mg	frecuencia	Comentario
Diltiazem sr	120-360	bid	Bradicardia, constipación. posibilidad de bav
Diltiazem cd	120-360	od	Idem
Verapamil L.A.	90-360	Od ó bid	Idem
Dihidropiridinas			
Amlodipina	2,5-10	Od	Vasodilatador periférico potente, puede producir: edema, rubor, mareo, cefalea y taquicardia
Felodipina	2,5-20	Od	Idem
Isradipina	5-20	Od	Idem
Nicardipina	60-90	Od	Idem
Nifedipina oros	20-90	Od	Idem
Nisoldipine	20-40	Od	Idem
Lacidipina	4-8	Od	Idem
Lercarnidipina	10-20	Od	Vasoselectivo. Resto Idem
Nitrendipina	10-20	Bid	Idem

Fuente: Zafar I. (referencia#10)

De los 3 agentes prototipos, la Nifedipina es el más potente vasodilatador y no efecto en la función del automatismo del nodo AV y Sinusal. Con su uso es frecuente la estimulación cardiaca refleja con incremento de la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y gasto cardíaco. En pacientes con disfunción sistólica, sin embargo, la nifedipina puede reducir la contractilidad miocárdica. El Verapamil tiene el mayor efecto crono e inotrópico negativos, produciendo leve cambio de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco en sujetos normales e hipertensos. El Diltiazem presenta un efecto intermedio, produciendo menor vasodilatación periférica y menor respuesta simpática refleja que la nifedipina, tiene una leve actividad cronotrópica e inotrópica negativa, la cual es mayor durante el ejercicio que en reposo. El Verapamil y el Diltiazem influyen la actividad de los nódulos sinusal y AV<sup>5,6</sup>.

**L**os BCC son vasodilatadores potentes, por relajación de la musculatura lisa vascular. Además, en comparación con otros vasodilatadores directos, presentan menor grado de taquicardia refleja<sup>7</sup>. El uso de nifedipina líquida por vía sublingual desciende de forma rápida la tensión arterial, pero puede inducir isquemia miocárdica y cerebral, por lo que su uso esta contraindicado en las emergencias y urgencias hipertensivas.

Numerosos estudios demuestran su efectividad en el descenso de la presión arterial en sujetos hipertensos en todas las poblaciones estudiadas<sup>8</sup>. La mayoría de los nuevos agentes tienen muy poca actividad depresora sobre el músculo cardíaco (Isradipina, Amlodipina, Felodipina, Lacidipina, Lercarnidipina).

Por poseer un efecto neutro en el equilibrio hidroelectrolítico, el metabolismo glucídico y en el perfil lipídico, constituyen una opción válida al momento de decidir la terapia farmacológica inicial<sup>9</sup>.

Además, son eficaces y seguros en los pacientes hipertensos ancianos, los de raza negra, y pacientes con elevado consumo de sodio; incrementando su eficacia con la asociación a un diurético.

Los ensayos STONE y Sist. EUR.<sup>11</sup> evidenciaron una reducción de morbilidad y mortalidad por accidentes cerebrovasculares (ACV).

Los BCC poseen seguridad y eficacia comparables con otras drogas recomendadas como de primera línea en el tratamiento de hipertensión arterial como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos y betabloqueantes (BB), especialmente en la reducción de la presión sistólica<sup>12</sup>.

El estudio VALUE<sup>13</sup> comparó el tratamiento antihipertensivo de la amlodipina con un bloqueante de los receptores de Angiotensina II, el valsartan, en un diseño prospectivo, doble ciego, randomizado y con seguimiento de 6 años. El brazo tratado con amlodipina obtuvo una reducción significativa de la presión arterial, especialmente en las fases iniciales del estudio. No se evidenció diferencias en el punto primario compuesto (morbilidad y mortalidad por todas las causas) y sí una diferencia significativa a favor de la amlodipina en reducción de infartos y ACV.

A pesar que su asociación con un diurético incrementa el porcentaje de eficacia (75-80%), no existe en el mercado actual preparaciones galénicas únicas de esta combinación. Por otro lado, están disponibles combinaciones de BCC con IECA, con las cuales se potencia el efecto hipotensor y se disminuyen los efectos indeseables como el edema frecuente con el uso de los BCC. Recientemente contamos con una combinación de amlodipina con atorvastatina, cuyos efectos parecen ser interesantes en la prevención primaria y secundaria cardiovascular.

Su seguridad y eficacia ha sido comprobada en innumerables estudios. El ensayo "Systolic Hypertension in Europe (Syst Eur.)"<sup>11,12,13</sup> realizado en 4.695 pacientes mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada (>160mmhg-<95 mmhg) utilizó la Nitrendipina como terapia inicial; fue interrumpido antes de su finalización a los dos años de seguimiento por haberse observado una significativa reducción en la incidencia de ACV fatal o no fatal en el grupo tratamiento comparado con el grupo placebo y una tendencia no significativa estadísticamente en el descenso de eventos coronarios e ICC. Estos puntos finales se mantuvieron durante 4 años de seguimiento post hoc, como se reporta en el Syst-Eur 2 publicado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en 2003<sup>14</sup>.

Basados en estos resultados el VII informe del Comité Nacional Conjunto de Los Estados Unidos (JNC-7)<sup>15</sup>, las guías de la OMS-SIH<sup>16</sup> recomiendan un BCC para el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada en el anciano, si un diurético no es efectivo o es mal tolerado.

El estudio "Hypertension Optimal Treatment" (HOT)<sup>17</sup>, utilizó la Felodipina, como terapia inicial, asociado a IECA, Diurético y BB en caso de no respuesta. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al nivel de descenso de la presión arterial (<90mmhg,<85mmhg y < 80 mmhg). Los resultados fueron contundentes en demostrar el no incremento de los eventos cardiovasculares con el uso de BCC independientemente del nivel de descenso de las cifras de tensión arterial; se observó un descenso de los eventos morbi-mortales en el grupo de diabéticos que experimentaron mejor respuesta

hipotensora. Además se evidenció que es necesario la combinación de varios agentes hipotensores para obtener un óptimo resultado en el descenso de la presión arterial.

Otros ensayos comparando los BCC con otros hipotensores, con mas de de 3 años de seguimiento (MIDAS, VHAS, INSIGHT, NORDIL, ABCD, FACET, STOP 2, AASK)<sup>18</sup>, arrojaron resultados esencialmente similares en cuanto a puntos finales. Algunas diferencias fueron: menor incidencia de ACV con Diltiazem (NORDIL), menor incidencia de IAM e IC con diuréticos y BB (INSIGHT) e IECA (STOP 2), menor progresión de la enfermedad renal (AASK), menor incidencia de eventos vasculares en diabéticos tipo II con IECA (ABCD,FACET). El estudio INVEST<sup>19</sup>, comparando dos regímenes Verapamil vs. Atenolol, encontró igual eficacia antihipertensiva y protección cardiovascular en pacientes hipertensos con enfermedad arterial coronaria, con una menor incidencia de nuevos casos de diabetes en el grupo tratado con el verapamil.

### Efectos en la enfermedad coronaria

**D**iscutidos estudios casos-control involucraron a las preparaciones de acción corta, especialmente la nifedipina<sup>20</sup>, con el incremento de enfermedades coronarias, hemorragias digestivas, y cáncer. Sin embargo, los estudios posteriores de cohorte y de casos-control no han evidenciado tales asociaciones, aunque el empleo de las preparaciones de acción corta se asocian con un mayor riesgo de infarto.

Estudios controlados con preparaciones de acción prolongada (Nifedipina, Nitrendipina) han evidenciado disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria y por ACV (Syst. Eur-Insight). El ensayo clínico ALLHAT confirmó su eficacia y seguridad, no encontrando diferencias en la incidencia de los puntos finales combinados de enfermedad coronaria fatal, infarto del miocardio no fatal o en el riesgo de cáncer o sangramiento digestivo comparando amlodipina con clortalidona y lisinopril<sup>21</sup>.

Recientemente se ha descrito un potencial efecto antiateroesclerótico de los BCC, basado en experiencias experimentales en animales y en InVivo<sup>22</sup>. En los primeros ensayos clínicos reportados no se encontró resultados estadísticamente significativos (Intac, Montreal, Midas) utilizando nifedipina, nifedipina e isradipina; sin embargo en el estudio ACTION<sup>28</sup> con nifedipina OROS, se obtuvo reducción de puntos finales compuestos en el grupo de pacientes hipertensos. Estudios recientes (Prevent, Capares,

Camelot, Normalilse), utilizando amlodipina, reportaron discreto efecto en la reducción de la obstrucción aterosclerótica coronaria evaluada por cinecorangiografía ultrasonido intravascular y dopler carotídeo<sup>22,23,24,25</sup>, así como también disminución en la progresión del proceso aterosclerótico y reducción de los objetivos finales clínicos (muerte, IAM, ACV, necesidad de nuevas revascularizaciones quirúrgicas o angioplastias).

Mason<sup>24</sup> considera que esta actividad antiateroscleróticas de los noveles BBC que actúan en la doble capa lipídica de la membrana celular del músculo liso arteriolar, se debe a: reducción del tono/vasoespasmos en las arterias coronarias, inhibición de la proliferación y migración de células de musculatura lisa, actividad antioxidante, facilitación de la liberación de óxido nítrico y disminución del daño endotelial.

El estudio ASCOT en sus dos ramas (hipolipemiente y antihipertensiva)<sup>26</sup> demostró que la estrategia antihipertensiva combinando un BBC (amlodipina) con un IECA (Perindopril) asociado o no a una estatina (Atorvastatina), VS. la asociación de atenolol y un diurético tiazídico se obtuvo en el primer grupo una mayor reducción de eventos finales secundarios, que incluyen infartos, angina, insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular, a pesar de que el descenso de las cifras tensionales fue parecido en ambos brazos del estudio.

El estudio INSIGHT, analizó la eficacia de la nifedipina oros VS. un diurético, en disminuir la progresión de la calcificación coronaria en 201 pacientes evaluados por tomografía ultrarrápida. Aquí concluyen que la nifedipina retarda la progresión de la calcificación coronaria en pacientes hipertensos, en comparación con el diurético<sup>27</sup>.

**L**os efectos secundarios son muy variables y dependen de la heterogeneidad de estos fármacos<sup>1,3,10,18,28</sup>.

1. Dihidropiridínicos: pueden causar rubor, cefalea, mareo postural, palpitaciones, edemas. Estas reacciones desfavorables son más observadas en las preparaciones de acción corta, las cuales no deben usarse en el tratamiento de la hipertensión arterial.
2. Verapamil: Constipación, hipotensión postural, mareo, posible efecto inotrópico negativo.
3. Diltiazem: Cefalea, disturbios gastrointestinales, insulina-resistencia, trastornos en el perfil lipídico.
4. Se contraindica su uso en: Bloqueos AV de 2do. y 3er. Grado (Diltiazem y Verapamil); ICC (excepto Amlodipina y Felodipina); Infarto agudo al miocardio (Nifedipina).

En resumen, los BCC, son antihipertensivos eficaces en prácticamente todos los tipos de pacientes y tienen pocas contraindicaciones. Su utilidad en el arsenal terapéutico de la Medicina Cardiovascular continúa siendo importante. Las guías de la OMS/SH el JNC-VII, la de las Sociedades Europeas de Hipertensión/ Cardiología, y la de la Sociedad Británica de Hipertensión<sup>15,16,29,30</sup> coinciden en recomendar a los BCC, dado sus efectos favorables, en las siguientes condiciones mórbidas:

- Angina de pecho (clase IIa para no dihidropiridínicos, evidencia A)
- Taquicardia auricular o Fibrilación Auricular (Clase IIa, evidencia A, para no dihidropiridínicos)
- Hipertensión arterial inducida por Ciclosporina (clase I)
- Diabetes Mellitus tipo I y II (Clase II b evidencia A)
- Migraña (clase II, evidencia B)
- Infarto al miocardio (Diltiazem, Verapamil, clase II a evidencia A).
- Pacientes ancianos
- Hipertensión sistólica aislada
- Enfermedad vascular periférica
- Aterosclerosis de la carótida
- Gestación

## Referencias

1. Triggler D. In: Calcium Antagonists In Clinical Medicine. 2da. Ed. Editor Murray E. Hanley-Belfus. Philadelphia, 1.998.
2. Opie LH, Drugs Ther.1987; 1: 411-430.
3. Elliot H.-Meredith P. Pharmacokinetics of calcium Antag. : Implications for Therapy, IN: Calcium Antagonist in Clinical Medicine. 2da. Ed. Editor Murray E. Hanley-Belfus. Philadelphia, 1.998.
4. Kelly J.G.: Clinical Pharmacokinetics of Calcium Antagonists, an Update. Clinical Pharmacokinetic, 1992; 22: 416-423.
5. Meredith P.A: Clinical relevance of optimal pharmacokinetics. IN: The Treatment of Hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol, 1.997.
6. Echizen H. Clinical Pharmacokinetic of Verapamil, Nifedipine, and Diltiazem. Clin. Pharmacol. 1.986; 2: 425-449.
7. Messerli, F: Cardiac effects of Calcium Antagonists. In: Hypertension. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 1.998.
8. Moser M. Antihypertensive Medications: Relative efficacy and adverse reactions. J. Hypertension, 1.990; 8 (suppl.): S9-S16.
9. Moser M. Current Hypertension Management: Separating fact from fiction. Cleveland Clinic J.Med. 1993; 60: 27-37.
10. Zafar I Z. In: Manual de Hipertension Arterial al Dia. Velasco M-Hernandez R. 1era. Ed. McGraw Hill. Caracas 2.001.
11. Syst. Eur. Trial Investigators. Lancet 1.997; 350: 757-764.



12. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Jama* 1996; 276:1826-1892.
13. Staeson L. et al. Calcium Channel Blockade and Cardiovascular Prognosis in The European Trial In Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 1.998; 32: 1448-1458.
14. Fagard R. *Heart Wire* 2003. European Society of Cardiology Congress.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. Seventh report of the Joint Natinal Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC7) Hypertension. 2003;42:1206-1252
16. WHO-ISH. Statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
17. The Hot Study Group. *Lancet*,1998; 351:1755-1762.
18. Moser M. *Clinical Management of Hypertension*. 5ta. Ed. 2.001.
19. Pepine CJ et al. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST):a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:805-2816
20. Furberg C.D. et al. Dose related increase in mortality in patients with Coronary Heart Disease .*Circulation*, 1.995; 92: 1326-1331.
21. ALLHAT Study Investigateurs. *JAMA* 2002;228:2981-97)
22. Pit B et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events (PREVENT). *Circulation* 2000;102:1503-1510
23. Jorgensen B et al: Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES).*J. Am Coll Cardiol* 2000;35:592-599
24. Mason RP et al. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropiridines calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002;165:191-199
25. Nissen SE et al. *JAMA* 2004;292:2117-2226
26. 2 Sever PS and ASCOT Investigators. *Lancet* 2003;361: 1149-1158
27. Kaplan N. Weber,M. *Hipertensión Essentials*. 2.003 .Physicians' Press.Mi. USA.
28. Brown MJ et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in The International Nifedipine Gits Study: Interventions as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet*,2.000; 356: 366-372. Lubsen J et al. The ACTION Trial.*JHyperten* 2005;23:489-491
29. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens*.2003; 21: 1011-1053)
30. British Hypertension Society guidelines for Hypertension Management 2004(BHS-IV): Summary, *BMJ* 2004;328:634-640

# Insulina, hipertensión y diabetes

Dra. Soledad G Briceño

Profesor titular. Instituto Regional de Investigación y de Estudios de Enfermedades cardiovasculares. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Dra. Eglé Silva

Profesor Asociado. Instituto Regional de Investigación y de Estudios de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 08/01/2007 Aceptado: 25/04/2007

65

## Resumen

La insulina ejerce una profunda influencia sobre la función del endotelio vascular ejerciendo un efecto vasodilatador a través de liberación de óxido nítrico del endotelio vascular. Independiente del agente que accione cualquier proceso ligado a la inflamación crónica, éste disminuirá la acción de la insulina, y la resistencia a la insulina conducirá al empeoramiento de la inflamación en un ciclo vicioso. La hiperinsulinemia y la resistencia a la acción de la insulina han sido propuestas inicialmente como factores comunes precedentes de la hipertensión, dislipidemias, obesidad abdominal, alteración de la tolerancia de la glucosa, anormalidades ligadas al desarrollo de un excesivo riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente diabético y en la población general. La resistencia a la insulina se manifiesta sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa, la hiperinsulinemia compensadora es precisamente el mecanismo por el cual un sujeto resistente a la insulina logra mantener una tolerancia normal a los hidratos de carbono. Cuando dicho mecanismo es insuficiente, debido a la aparición de defectos de la secreción hormonal por parte de las células beta del páncreas, sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono y, en consecuencia, la diabetes tipo 2. En relación a la asociación de insulino resistencia e hiperinsulinemia con la presión arterial, ésta continúa siendo polémica. La insulina puede tener efectos que conducen tanto a aumentar como a disminuir la presión arterial. De estos efectos, los que parecen tener más importancia fisiopatológica son los que afectan directamente a los vasos. En el hombre, la hiperinsulinemia aislada no es suficiente para inducir hipertensión arterial y requiere de otros factores asociados a raza, y/o predisposiciones a obesidad, resistencia insulínica, o herencia de patología hipertensiva para jugar un rol determinante en la elevación de la presión arterial.

**Palabras claves:** insulina, hipertensión, diabetes

## Abstract

Insulin exerts strong influence by vascular actions of insulin in endothelium to stimulate production of the vasodilator nitric oxide. Independent of the triggering agent and of the initial events, the relationship is bidirectional; any process linked to chronic inflammation will decrease insulin action, and insulin resistance will lead to worsening of inflammation in a vicious cycle. Hyperinsulinemia and insulin action were initially proposed as the common preceding factors of hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, and altered glucose tolerance, linking all these abnormalities to the development of excessive cardiovascular disease risk in the diabetic patient and the general population.

The insulin resistance is pronounced mainly in skeletal muscles and adipose tissues by to arrest low rate and glucose oxidation, hyperinsulinemia compensating is indeed the mechanism by which a resistant subject in the insulin manages to maintain normal glucose tolerance. When this mechanism is insufficient due to appearance defects hormonal secretion of the beta cells of pancreas, the glucose intolerance happens consequently and the type 2 diabetes.

In relation to the association insulin resistance and hyperinsulinemia with blood pressure, this one continuous being controversial. The insulin can have effects that lead so much to increase as to diminish the blood pressure. Of these effects, those that seem to have more pathophysiologic importance are those that directly affect the blood vessel. In the man, isolated hyperinsulinemia is not sufficient to induce hypertension and requires of other factors associated to race, and/or predispositions to obesity, insulin resistance or inheritance hypertensive pathology to play a determining roll in blood pressure elevation.

**Key word:** Insulin, hypertension, diabetes

La insulina ejerce una profunda influencia sobre la función del endotelio vascular. A concentraciones fisiológicas, la insulina posee acciones vasodilatadoras y antiinflamatorias que son mediadas en parte a través de la liberación de óxido nítrico (ON)<sup>1</sup> e inhibición de la transcripción del factor nuclear  $\kappa\beta$ <sup>2</sup>. La pérdida de estas acciones trae como resultado alteración de las respuestas celulares que son mediadas vía fosfatidil-inositol 3 quinasa y la activación de proteína quinasa mitogénico-activadora dependientes de la fosforilación de la tirosina del sustrato 1 y 2 del receptor de insulina<sup>3,4,5</sup>. La insulina es un potente mitógeno y factor de crecimiento<sup>6</sup> tanto en forma directa como a través de receptores de otros factores de crecimiento (Ej. IGF-I), lo que le permitiría actuar aún en estados de resistencia insulínica<sup>7</sup>.

La homeostasis de la insulina está controlada por tres mecanismos coordinados: la secreción de insulina, la estimulación de la captación de glucosa por músculo e hígado y la supresión de la producción hepática de glucosa. Cada uno de estos factores puede ser causa de resistencia insulínica<sup>8</sup>. Teóricamente, la alteración de la tolerancia a la glucosa puede deberse a un defecto de la secreción de insulina o a resistencia de las acciones musculares o hepáticas<sup>9</sup>.

### Hiperinsulinemia y resistencia insulínica

La resistencia insulínica es un estado patológico donde hay una respuesta biológica subnormal del organismo a una determinada concentración de insulina, y se determina a través de la hiperinsulinemia<sup>10</sup>.

La resistencia insulínica conlleva primero a la hiperinsulinemia con euglucemia para luego hiperinsulinemia, con hiperglucemia. La insulino-resistencia puede inferirse por la presencia de concentraciones elevadas de insulina en ayunas, sin hipoglucemia concomitante<sup>11</sup>. En resumen puede decirse que cuando hay resistencia a la acción de la insulina sobre el metabolismo glucídico, se desarrolla hiperinsulinemia como mecanismo compensador para llegar a una nueva condición de equilibrio normoglucémico.

Debido a que la hiperinsulinemia compensatoria es comúnmente observada en la obesidad y en los estadios tempranos de la diabetes tipo 2, se ha propuesto que la insulina pudiera jugar algún papel en la etiología de la hipertensión asociada con esas condiciones<sup>12,13</sup>. Hallazgos indican que la resistencia insulina esta presente en la hipertensión, la obesidad y la diabetes tipo 2 y que la hiperinsulinemia es agrava-

vada por la coexistencia de dos o más de estas tres condiciones en un individuo<sup>14</sup>.

### Resistencia Insulínica e Hipertensión arterial

En las últimas décadas se ha generado diversos estudios para demostrar que la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia podrían contribuir a la patogénesis de la hipertensión arterial<sup>7,15,16,17</sup>. De ellos surge que la insulina es capaz de modificar mecanismos fisiológicos que pueden conducir tanto a aumento como a disminución de la presión arterial. Modan y col.<sup>15</sup> mostraron que pacientes con hipertensión arterial presentaban niveles postprandiales de insulina más elevados que los de pacientes normotensos, independientemente de la obesidad o la intolerancia a la glucosa.

La insulina ejerce un efecto vasodilatador, a través de liberación de NO del endotelio vascular<sup>18,19</sup> que induce una relajación del músculo liso de las arteriolas y facilita el reclutamiento de capilares a nivel de músculo estriado para facilitar el suministro de glucosa y de la misma insulina a ese nivel, por otro lado, inhibe la formación de lesiones dependientes de la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular; pero también posee efectos deletéreos vasculares, estimulando la actividad de varios factores de crecimiento.

La insulina también estimula la actividad de la bomba de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> ATPasa en varios tejidos, el aumento de actividad de esta bomba produce relajación del músculo<sup>20</sup>.

Sin embargo, la insulina tiene también efectos presores entre otros, aumentando la actividad del sistema nervioso simpático<sup>21</sup> facilitando la reabsorción tubular de sodio ya sea por un efecto directo sobre los túbulos renales, aunque aún es discutido el sitio exacto de acción en el nefrón<sup>22,23</sup> efecto que se mantiene independientemente de constatare insulino-resistencia en el metabolismo hidrogenocarbonato<sup>24</sup>. El efecto antinatriurético puede facilitarse a través de la acción endotelial del sistema de la enzima convertidora de la angiotensina<sup>25</sup> y por liberación de endotelina<sup>26</sup>.

En sujetos hipertensos pero no en normotensos se ha evidenciado una correlación llamativa entre la respuesta presora de la Angiotensina II y la resistencia a la insulina, siendo independiente de los niveles de sodio ingerido, sin embargo la cantidad de sodio ingerido modifica la sensibilidad a la insulina en sujetos normotensos pero no en hipertensos<sup>27</sup>.

La hiperinsulinemia prolongada produce el aumento de la capa íntima y media de los vasos por ende a una disminución de la luz del vaso pudiendo producir hipertensión por aumento de la resistencia vascular<sup>7,28</sup>. Se postula que este mecanismo, junto con la aceleración de la aterogénesis y de la glicosilación de proteínas de la pared vascular, son factores importantes en la generación de hipertensión en los pacientes con diabetes de tipo 2<sup>17</sup>.

En estados de insulinopenia o de resistencia insulínica también se observa que hay una disminución de la actividad de la  $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$  de membrana<sup>29</sup>. Si bien este efecto de la insulina favorece la relajación del músculo liso vascular, se ha propuesto que el mayor funcionamiento de la  $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$  del retículo sarcoplásmico podría aumentar la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en los depósitos intracelulares e incrementar la respuesta contráctil a agonistas presores que liberen  $\text{Ca}^{++}$  de estos depósitos.

En sujetos sanos, los efectos presor y vasodilatador se compensan pero en estados fisiopatológicos como la obesidad, este equilibrio puede romperse por el incremento de la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y la disminución de la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina), lo que impide a su vez el suministro adecuado de glucosa al músculo.

En los sujetos hipertensos la resistencia de insulina y la hiperinsulinemia compensatoria pudieran ser eventos primarios, y el incremento de la actividad simpática y disminución de la actividad de la médula suprarrenal podrían ser eslabones importantes entre el defecto en la acción de la insulina, el desarrollo de hipertensión y las anomalías metabólicas asociadas. Pero no todos los pacientes hipertensos tienen resistencia a la insulina, por lo que es posible que ésta y la hiperinsulinemia compensatoria jueguen un rol importante en la regulación de presión arterial en sujetos susceptibles y/o predispuestos ya sea debido a factores hereditarios o medioambientales a presentar hipertensión arterial.

En diferentes estudios se ha observado niveles de insulina más altos en los hipertensos mientras que en otros no encontraron diferencias al compararlo con normotensos<sup>7,16,21</sup>. Así mismo se ha reportado, resistencia insulínica en pacientes con hipertensión esencial<sup>30,31</sup> y en hijos sanos de hipertensos esenciales<sup>32</sup>. En los hipertensos esenciales se ha observado hiperinsulinemia tanto en sujetos obesos como en delgados<sup>15,33,34</sup>. La hipertensión arterial secundaria a otra patología como estenosis de la arteria renal o hiperaldosteronismo no han estado asociados a hiperinsulinemia<sup>16</sup>.

En un estudio con una población de más de 11.000 participantes no se encontró una correlación entre niveles de insulina plasmática y presión arterial, pero cuando se consideraron sólo los pacientes con historia familiar de diabetes o hipertensión sí hubo una fuerte y positiva correlación<sup>35</sup>. Se ha evidenciado que aquellos pacientes con niveles de insulina más altos a lo normal tuvieron presión arterial elevada, mientras que otros no encontraron diferencias con los controles<sup>16,36</sup>. En ciertos grupos étnicos caracterizados por ser hiperinsulinémicos, no presentan en su población un porcentaje de hipertensos mayor a lo normal<sup>37</sup> igual que aquellos pacientes con hiperinsulinemia pro-

ducto de un insulinoma<sup>38</sup>, o mujeres con síndrome de ovario poliquístico quienes también suelen presentar resistencia insulínica e hiperinsulinemia<sup>39</sup>. Todo esto nos lleva a concluir que la asociación de hiperinsulinemia con hipertensión arterial no es una constante y en humanos la hiperinsulinemia aislada no es suficiente para inducir hipertensión arterial y requiere de otros factores asociados a raza, y/o predisposiciones a obesidad, resistencia insulínica, o herencia para jugar un rol determinante en la elevación de la presión arterial.

### Resistencia Insulínica y disfunción de células Beta

La diabetes al igual que la hipertensión, la obesidad visceral, las dislipidemias mixtas comienzan con una predisposición determinada genéticamente. La constitución genética se expresa debido a la acción de factores ambientales, mal nutrición, obesidad, inactividad que conducen a una resistencia a la insulina, y de ahí o en parte concomitantemente a inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial, y aterogénesis en una primera fase (en la diabetes es la etapa prediabética).

La resistencia insulínica y el deterioro de la secreción de insulina por parte de la célula beta, son los mecanismos patogénicos interrelacionadas e involucrados en la Diabetes mellitus tipo 2. Tras dos décadas de debate respecto a la primacía de una de ellas en el desarrollo de esta enfermedad, la evidencia sugiere que la disfunción de las células beta constituye una etapa inicial de la diabetes tipo 2<sup>40</sup>.

El primer evento en la secuencia que conduce a esta Diabetes es una disfunción de las células beta pancreáticas y una resistencia insulínica en muchos tejidos extrapancreáticos (el tubo proximal del nefrón es una notable excepción) que lleva a un incremento de la síntesis y secreción insulínica, e hiperinsulinismo compensatorio, capaz de mantener la homeostasia metabólica por años. Una vez que se quiebra el equilibrio entre resistencia insulínica y secreción, se inicia la expresión bioquímica (intolerancia a la glucosa) y posteriormente la diabetes clínica.

A nivel mitocondrial la hiperglicemia y los ácidos grasos libres inducen un aumento en la producción de superóxidos. En la mitocondria se producen radicales libres de oxígeno y estimulan al factor de necrosis  $\kappa\beta$ . Estos radicales libres de oxígeno estimulan a su vez la proteína quinasa C quien estimula la sobre expresión de la NADPH quien genera más radicales libres de oxígeno y junto con el óxido nítrico quien ha sido estimulado por el factor de necrosis  $\kappa\beta$  a través de su sintasa generan la formación de un fuerte oxidante peroxinitrito produciendo daño del DNA intracelular. El DNA es un obligatorio estímulo para la activación de enzimas nucleares (polimerasas). Estos peroxinitritos a nivel del adipocito y del músculo traen como resultado reducción de la expresión del GLUT4 (proteína transportadora de glucosa) y la



subsecuente resistencia a la insulina. En las células endoteliales disfunción endotelial y en las células beta pancreáticas disminución de la producción y secreción de insulina<sup>41</sup>.

Se ha observado que en condiciones de resistencia a la insulina, los niveles de la tetrahidrobiopterina, cofactor natural y esencial de la sintasa de ON, están disminuidos, además hay una síntesis reducida de ON y una inactivación acelerada del mismo por el anión superóxido dentro de la pared vascular. Estos resultados indican que el metabolismo anormal de la biopterina contribuye a causar disfunción endotelial y aumento del estrés oxidativo vascular en el estado de insulina resistencia<sup>42</sup>.

Por lo que las estrategias de prevención constituirían en actuar de alguna manera sobre estos componentes, provocadores de inflamación y desencadenantes de estrés oxidativo.

## Referencias

- Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol* 2002;16:1931–1942.
- Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potencial anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetología* 2002;45:924–930.
- Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311–320.
- Osman AA, Pendergrass M, Koval J, Maezono K, Cusi K, Pratipanawatr T, Mandarino LJ. Regulation of MAP kinase pathway activity in vivo in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 ;278:E992–999.
- Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, Johansen M, Kucik DF, Quon MJ, Draznin B. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:1794–1799.
- Pfeifle B, Ditschuneit. Effect of insulin on the growth of cultured arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981; 20:155–158.
- Meehan WP, Darwin CH, Maalouf NB, Buchanan TA, Saad M. Insulin and hypertension: are they related? *Steroids* 1993; 58:621–634.
- Sussman K. Spectrum of defects in NIDDM. *Am J Med* 1985;79:1–7.
- DeFronzo RA. The triumvirate: b-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667–687.
- Kahn C: Insulin resistance a common feature of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315:252–254. (Abstract)
- Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1169–1173.
- Swislocki AL, Hoffman BB y Reaven GM: Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with essential hypertension. *Am J Hyperten* 1989; 2:419–423.
- Haffner SM y Heikki M. Insulin resistance implications for type II Diabetes Mellitus and Coronary heart Disease. *Am J Med* 1997;103:152–162.
- Maheux P, Jeppesen J, Sheu W H-H, Hollenbeck CB, Clinkingbeard C, Greenfield MS, Chen Y-D I y Reaven GM. Additive effects of obesity, hypertension and type-2 diabetes on insulin resistance. *Hypertension* 1994; 24: 695–698.
- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyper-insulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809–817.
- Baba T, Neugebauer S. The link between insulin resistance and hypertension. *Drugs* 1994;47:383–404.
- Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19: 403–418.
- Baron A. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267: E187–202.
- Steinberg HO, Bretchel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94:1172–1179.
- Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C165–173.
- Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypotesis of hypertension. *Hypertension* 1993;21:136–140.
- Skøtt P, Hother-Nielsen O, Bruun EN, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, Parving HH. Effect of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989; 32: 694–699.
- Kirchner KA. Insulin increases loop segment chloride reabsorption in the euglycemic rat. *Am J Physiol* 1988; 255: F 1206-1213.
- Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory M. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989;14: 367–374.
- Prasad A , Quyyumi AA. Renin angiotensin system and angiotensin receptor blocker in the metabolic síndrome. *Circulation* 2004;110:1507–1512.
- Hu R-M, Levin ER, Pedram A, Frank HJL. Insulin stimulates the production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. *Diabetes* 1993; 42: 351–358.
- Gaboury C, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest* 1999;94:2295–2300.
- Ridray S. Hyperinsulinemia and smooth muscle cells proliferation. *Int J Obesity* 1995;19:539-51.
- Kim YC, Zemel MB. Insulin increases vascular smooth muscle recovery from intracellular calcium loads. *Hypertension* 1993; 22: 74–77.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R , Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–357. (Abstract)
- Dengel DR, Pratley RE, Hagberg JM, Goldberg AP. Impaired insulin sensitivity and maximal responsiveness in older hypertensive men. *Hypertension* 1994; 23: 320–324.
- Facchini F, Chen IYD, Clinkinbeard C, Jeppsen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in non-obese individuals with a family history of hypertension. *Am J*

Hypertens 1992; 5: 694–699.

33. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Pala A, Pisanu G, Pacifico A. Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens* 1990; 3: 521–526.
34. Donatelli M, Scarpinato A, Bucalo ML, Russo V, Iraci T, Vasallo G. Stepwise increase in plasma insulin and C-peptide concentrations in obese, obese hypertensive and in obese hypertensive diabetic subjects. *Diabetes Res* 1991; 17: 125–129.
35. Weisser B, Grune S, Spuhler T, Kistler T, Vetter W. Plasma insulin is correlated with blood pressure only in subjects with a family history of hypertension or diabetes mellitus: results from 11001 participants in the Heureka Study. *J Hypertens* 1993;11: S308-309.
36. Feskens EJM, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors, and coronary heart disease. The Zutphen elderly study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1641–1647.
37. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Moot DM, Bennett PH. Insulin and hypertension: relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990; 39: 1430–1435.
38. Sawicki PT, Baba T, Berger M, Starke A. Normal blood pressure in patients with insulinoma despite hyperinsulinemia and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol* 1992;3: S64–68.
39. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508–513.
40. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Harina H-U. Pathophysiology and Pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585–618.
41. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 816–823.
42. Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disor* 2004;4:1–11.