

La Revista Latinoamericana de Hipertensión publica el número 5 del volumen 2 del año 2007.

Hay varios trabajos de revisión escritos por expertos en el área:

Papel del endotelio en la hipertensión arterial escrito por el doctor Patricio López Jaramillo y su grupo de Colombia, Rol actual de los betabloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial escrito por los doctores Rosalba Cammarata e Igor Ramones de Barquisimeto, Calidad de vida relacionada a Salud en pacientes con hipertensión arterial escrito por el doctor Igor Ramones de Barquisimeto, e Inhibidor del activador del plasminogeno y su relación con la aterosclerosis coronaria escrito por el doctor Valmore Bermúdez y su grupo de Maracaibo.

Finalmente un aporte original titulado Valores de presión arterial en niños, niñas y adolescentes de San Cristóbal escrito por el doctor Jesús López Rivera y su grupo.

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

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

Comité Editorial

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

INDIZADA EN:

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

Papel del endotelio en la hipertensión <i>Patricio López- Jaramillo, Melvin Y Rincón, Sandra y Silva</i>	135
Rol actual de los beta-bloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial <i>Rosalba Cammarata, Igor Ramones</i>	141
Calidad de vida relacionada a salud en pacientes con hipertension arterial <i>Igor Ramones</i>	147
Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y su relación con la aterosclerosis coronaria <i>Ana Ciszek, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Fernando Bermúdez, Raquel Cano, Freddy Finol, Judith Faria, Daniel Aparicio, Luis Acosta, Naillet Arraiz, Netxibeth Rondón, Francia Reyes</i>	151
Valores de presión arterial en niños, niñas y adolescentes de educación básica y diversificada inscritos en el Ministerio de Educación en el municipio San Cristóbal para el periodo 2006 - 07 <i>Jesús López Rivera, José Ramón Zapata Castillo, Rafael Dorante, Stella Pereira, Adayully Andrade, Elizabeth Gandica</i>	158

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, N° 5, 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@gamil.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. 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 llevará por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, 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.

El endotelio vascular es una fina capa de células planas que desempeñan un papel fundamental en la regulación del tono vascular y en el mantenimiento de la integridad funcional de la pared vascular, debido a su posición anatómica estratégica, entre la sangre circulante y las células musculares lisas¹. Está distribuido por todo el sistema cardiovascular y entre sus diversas funciones se encuentran la regulación de la permeabilidad vascular, de la agregación plaquetaria, de la función linfoplasmocitaria, de la expresión de factores de crecimiento y de hormonas locales responsables de influir en procesos como la remodelación vascular, de la respuesta inmunitaria, de la coagulación, de la apoptosis y de la inflamación; con el propósito de mantener la salud cardiovascular^{2,3}.

El endotelio es considerado un órgano autocrino y paracrino que libera una gran diversidad de moléculas vasodilatadores y vasoconstrictoras de las cuales depende el equilibrio del tono vascular normal. Los factores endoteliales vasoconstrictores son la endotelina, el tromboxano A₂ y la angiotensina II y dentro de los vasodilatadores se incluyen la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivados del endotelio⁴ y el óxido nítrico (ON). En condiciones normales este balance se inclina hacia la vasodilatación mediada por el ON¹.

Furchgott y Zawadzki (5), en el año 1980 al exponer aortas aisladas de conejo a diversas sustancias vasoactivas, como la acetilcolina, demostraron la importancia del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial y comprobaron la necesidad de su integridad anatómica y funcional para producir su efecto sobre el músculo liso vascular a través de la sustancia denominada factor relajante derivada del endotelio. Posteriormente Moncada y colaboradores definieron la identidad de éste factor, demostrando que era el ON⁶.

La alteración de la función endotelial se asocia a un incremento en la presión arterial y es ocasionada por factores de riesgo cardiovascular convencionales, incluyendo la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus 2, el tabaquismo, la postmenopausia y el envejecimiento^{7,12}. Adicionalmente la disfunción endotelial (DE) es un factor de riesgo independiente para

Patricio López- Jaramillo, Melvin Y Rincón, Sandra Y Silva

Recibido: 12/07/2007 Aceptado: 15/08/2007

Palabras claves: Endotelio, hipertensión, óxido nítrico.

eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos¹³. Actualmente, la atención se ha centrado en la participación de la pared vascular en la fisiopatología de la HTA y se han descrito varios mecanismos que identifican al endotelio como el órgano clave en el desarrollo de la HTA y la aterosclerosis.

Hipertensión Arterial y Óxido Nítrico

El ON es un gas ampliamente distribuido por todo el organismo que cumple un papel fundamental en una gran variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Es un radical libre altamente reactivo reconocido actualmente como una molécula de señalización en casi todos los tejidos de los organismos, no solo en los mamíferos, sino también en plantas, en peces y en algunos insectos^{14,15}.

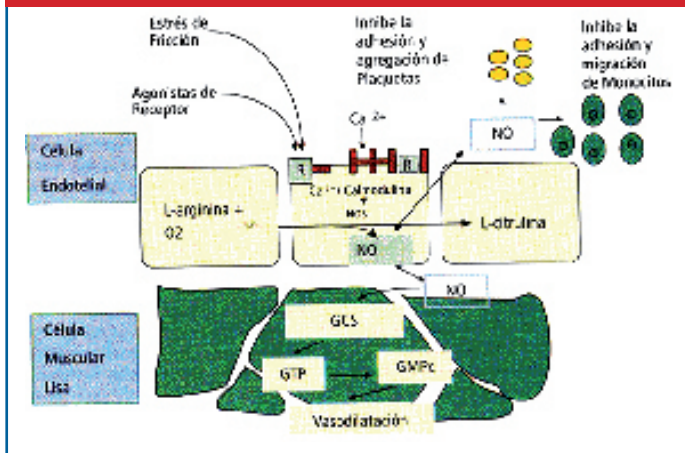
El ON es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) a través de un proceso de oxidación durante la conversión de L-arginina a L-citrulina, requiriendo para ello una molécula de oxígeno, una de L-arginina y 1.5 moléculas de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida (NADPH). En esta reacción se requieren como cofactores tatrahidropterina, flavinas y calmodulina¹⁴.

Al momento han sido identificadas, caracterizadas y clonadas tres isoformas de la NOS, denominadas de acuerdo al tejido donde se identificaron por primera vez, la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) producida a nivel endotelial y en las vías aéreas, la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) presente en el sistema nervioso central y periférico y en el músculo esquelético. Estas enzimas son constitutivas y dependen del sistema calcio-calmodulina, mientras la tercera, la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), producida de novo en diferentes células, principalmente en macrófagos y en células de la pared vascular, que han sido expuestas a un estímulo inmunológico¹⁵.

El ON es liberado continuamente por el endotelio el cual puede incrementar la liberación de ON en respuesta al estímulo de sustancias como acetilcolina, bradikina, difosfato de adenosina, histamina, angiotensina II, 5 hidroxitriptamina y serotonina¹⁶. En condiciones fisiológicas el estímulo más importante para la liberación de ON lo constituye el efecto de rozamiento sobre las células endoteliales causado

por el flujo pulsátil de la sangre, lo que produce apertura de canales de calcio mecano activados e influjo trans-membrana del mineral, proceso que es básico para la activación de la eNOS y la producción de ON¹⁷ (Figura 1).

Figura 1. Regulación de la producción de NO en el endotelio y acciones vasodilatadoras, antitrombóticas y antiaterogénicas



En las células musculares lisas el ON intracelular estimula la guanilato ciclasa soluble, mediando el paso de monofosfato de guanosina (GMP) a 3-5-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), el cual activa proteínas quinasas que realizan procesos de fosforilación proteica. Adicionalmente el ON inhibe la entrada de calcio y la liberación del mismo a nivel intracelular, por lo cual se produce una disminución del calcio citosólico libre. Estos dos procesos dan como resultado la relajación del músculo liso vascular y por ende vasodilatación. Estos resultados llevarán a la propuesta de que el sistema cardiovascular es un sistema de activa vasodilatación que se mantiene por la producción basal constante de ON por el endotelio vascular y que una alteración en la producción o acción del ON lleva a una alteración en la regulación del tono vascular y consecuentemente a incrementos en la presión arterial¹⁸.

El ON además de ser un potente vasodilatador, reduce la síntesis de moléculas de adhesión de linfocitos y monocitos, reduce la adhesión y agregación plaquetaria, la oxidación e inflamación, la activación de factores trombogénicos, la proliferación, crecimiento y migración celular, inhibe la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y pro-aterogénicas y favorece la fibrinólisis, acciones que inhiben el proceso de aterogénesis y el desarrollo de hipertensión arterial, ya que además se opone a los efectos de los vasoconstrictores que libera el endotelio tales como la endotelina y la angiotensina II y previene la oxidación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{19,21}.

Los potenciales mecanismos patogénicos que involucran al ON con la HTA incluyen alteraciones en su producción, bioactividad y biodisponibilidad. Así, se han descrito alteraciones en la disponibilidad de L-

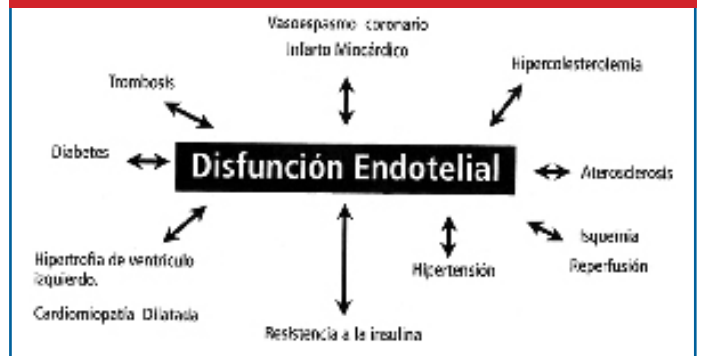
arginina y de cofactores esenciales para la formación de ON^{22,23}; polimorfismos genéticos de la eNOS²⁴; incremento en los niveles circulantes de inhibidores endógenos de ON, especialmente de dimetilarginina asimétrica (ADMA)²⁵ y producción excesiva de radicales libres, los cuales inactivan al ON²⁶. Sin embargo, los datos sobre los posibles mecanismos por los cuales una alteración del ON participa en la generación de HTA no están totalmente determinados^{27,29}.

Inflamación, disfunción endotelial e hipertensión arterial

La disfunción endotelial (DE) es sinónimo de insuficiente vasodilatación dependiente del endotelio y alteración en los efectos anti-inflamatorios, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios de esta célula, la cual presenta además cambios en su estructura, pasando de ser una célula de superficie uniforme y resistente a la adhesión y agregación de las células sanguíneas circulantes, a ser una célula permeable, irregular y con poros que permiten la adhesión celular, principalmente de leucocitos y monocitos/macrófagos, los cuales generan un proceso inflamatorio que perpetua e intensifica la DE, desencadenando una disminución en la bioactividad del ON y un aumento en la resistencia vascular periférica, proceso que caracteriza el incremento de la presión arterial³¹.

La alteración en la función vasodilatadora de las células endoteliales puede ser causado por todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos como obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus y dislipidemia³¹, por lo que la DE es considerada actualmente como el fenómeno fisiopatológico básico que precipita la HTA³² y el desarrollo de aterosclerosis³³ (Figura 2)

Figura 2. Participación de la disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares



La DE es también consecuencia de la exposición por periodos prolongados a moléculas pro inflamatorias en la luz arterial, proceso actualmente conocido como inflamación crónica de baja intensidad, el cual se asocia a obesidad especialmente abdominal y/o a infecciones subclínicas crónicas³⁴. Independientemente de la causa de la DE, varios estudios han demostrado una relación directa entre DE y el desarrollo de HTA esencial^{35,37}.

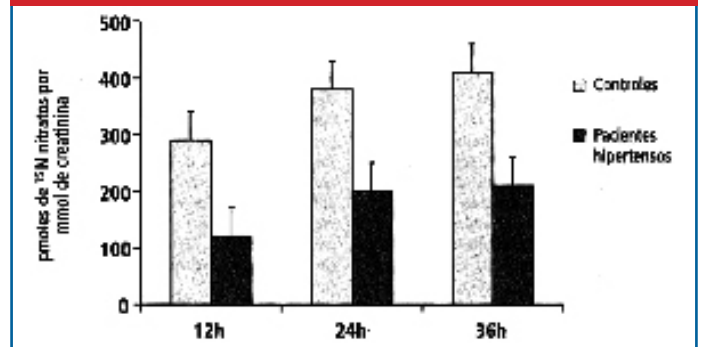
Nosotros creemos que la inflamación crónica está involucrada en la génesis de la HTA, ya que fuimos los primeros en demostrar que los niveles de Proteína-C Reactiva (PCR) aumentados son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA esencial^{38,39}. Estudios posteriores demostraron que niveles de PCR medidos en sangre periférica mayores a 3.5 mg/L se asocian con cifras tensionales sistólicas de alrededor de 140 mmHg y diastólicas de 90 mmHg⁴⁰. También se estableció claramente que los niveles de otros marcadores inflamatorios están aumentados en pacientes con HTA^{41,42}. La producción de PCR por los hepatocitos es regulada por citoquinas pro inflamatorias como la Interleuquina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), las cuales son producidas por el adipocito visceral y monocitos activados⁽⁴³⁾. Se conoce también que los niveles aumentados de TNF α generan resistencia a la insulina y se encuentra aumentada en pacientes obesos, condiciones que se encuentran asociadas con el desarrollo de HTA. Por otro lado, esta citoquina pro inflamatoria induce expresión de la metaloproteína 2 en células endoteliales, situación que perpetua la DE⁴⁴.

La presencia de marcadores inflamatorios aumentados ocasionan una disminución en la expresión de la eNOS, lo que predispone a un incremento en la resistencia vascular periférica e hipertensión⁴⁵.

A pesar de estos resultados, para algunos no está claro si la alteración de la función endotelial precede o es una consecuencia de la HTA. En modelos animales la DE se presenta como una consecuencia de la exposición a cifras tensionales elevadas por largos periodos, y la capacidad vasodilatadora dependiente de endotelio se restaura con el adecuado tratamiento antihipertensivo⁴⁶. En cambio estudios clínicos en sujetos normotensos hijos de padres hipertensos esenciales, demostraron menor vasodilatación mediada por el endotelio en relación con individuos control sin antecedentes familiares de HTA, indicando presencia de DE antes de que se presenten cifras de tensión arterial elevadas⁴⁷. Nosotros recientemente demostramos que la DE, junto a un aumento en los niveles de PCR, preceden las manifestaciones de la hipertensión inducida por el embarazo⁴⁸. Sin embargo, en pacientes con hipertensión arterial secundaria tipo aldosteronismo primario, la DE se revierte al lograr control farmacológico de las cifras de presión arterial, indicando que en dichas formas de HTA la DE es una consecuencia más que una causa del aumento de los valores de presión arterial.

La evidencia de una disminuida producción de ON en el endotelio de pacientes con HTA esencial fue proporcionada por Forte et al⁴⁹, quienes demostraron que los paciente hipertensos tienen una significativa disminución de la excreción urinaria de nitratos marcados luego de la administración de L-arginina marcada (Figura 3).

Figura 3. Excreción urinaria de nitratos marcados en individuos normotensos e hipertensos, luego de la administración de L-arginina marcada. La menor eliminación de nitratos en la orina de los hipertensos demuestra una menor producción de NO



Al momento podemos concluir que en los pacientes hipertensos esenciales existe una menor producción basal de ON, sin embargo de que los mecanismos de esta disminución no están bien definidos.

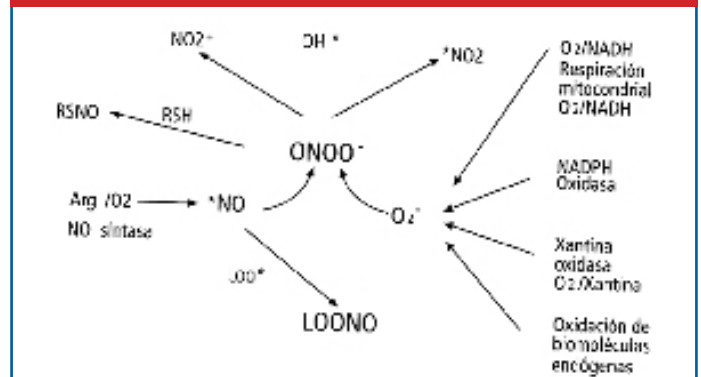
Papel de Estrés oxidativo en la HTA

El término estrés oxidativo se refiere a la condición bajo la cual la excesiva producción de radicales libres de oxígeno, sobrepasa los mecanismos de defensa antioxidantes naturales del organismo¹⁴.

Los radicales libres anión superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, ácido hipocloroso se incrementan por la presencia de factores de riesgo cardiovascular como, tabaquismo, obesidad y dislipidemia y contrarrestan la actividad de los antioxidantes naturales, incluyendo al ON¹⁹.

El exceso de O₂⁻ en presencia de ON lleva a un aumento en la producción de peroxinitrito (ONOO⁻), un radical altamente tóxico que induce la oxidación de macromoléculas biológicas incluyendo lípidos, DNA, proteínas y carbohidratos, lo que contribuye al desarrollo de inflamación vascular, aterosclerosis, HTA y enfermedad cardiovascular (Figura 4).

Figura 4. Orígenes e interacciones de los ROS y RNS



En los organismos vivos la producción endógena de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa, la peroxidasa celular del glutatión y los antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C, la vitamina E, el β -caroteno y el glutatión

reducido, restauran la actividad del ON al generar un balance entre producción y destrucción de los radicales libres de oxígeno, controlando el proceso de estrés oxidativo⁵⁰. Estudios realizados con vitamina C demuestran que su administración genera una disminución en la DE mediante el control del estrés oxidativo, favoreciendo la disponibilidad de ON y por ende el desarrollo de HTA^{51,52}.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona participa activamente en el control del tono vascular y del volumen plasmático. Interesantemente, la angiotensina II no solo actúa como vasoconstrictor y estimulando la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular, sino que también ejerce acciones pro-oxidantes promoviendo el desarrollo y mantenimiento del estrés oxidativo, mecanismo que es fundamental en las acciones hipertensivas de este sistema⁵³.

Diversos estudios realizados con medicamentos hipotensores que intervienen en el sistema renina-angiotensina-aldosterona como los IECAS y ARA II, no solo mejoran las cifras de tensión arterial sino también la DE, al restaurar el adecuado equilibrio entre ON y radicales libres de oxígeno⁵⁴.

La aldosterona ejerce también efectos inflamatorios y fibróticos en el sistema cardiovascular, potenciando la expresión de citoquinas proinflamatorias y del receptor tipo 1 (AT1) de angiotensina II, lo que favorece la resistencia vascular y el desarrollo de hipertensión, por lo que se ha postulado que el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides al controlar este proceso, mejoran las cifras de tensión arterial, el estrés oxidativo y el grado de lesión vascular^{55,56}.

Cambios en la Pared Arterial durante la Hipertensión Arterial

Aunque la edad es el factor de riesgo más importante para la pérdida de flexibilidad vascular, otros factores de riesgo clásicos como la HTA y la dislipidemia también alteran la estructura y función de la pared arterial²⁰, lo que debe ser adecuadamente considerado ya que la rigidez del sistema vascular es un determinante de futuros eventos cardiovasculares⁵⁷. La proliferación de células vasculares es regulada por el ON sustancia que inhibe el crecimiento de las células musculares lisas⁵⁸. Además, la infusión de L-arginina inhibe la migración y la proliferación de las células musculares lisas a la pared de arterias lesionadas, pero estimula la proliferación de células endoteliales^{59,60}. Esta combinación de eventos son probablemente consecuencia de efectos directos de altas concentraciones de ON, que llevan a la liberación del factor de crecimiento fibroblástico. En nuestro organismo la influencia de factores de riesgo cardiovascular, de cambios en los volúmenes de flujo y de cambios en la presión de pulso generan un proceso de remodelación vascular equivalente a los descritos in vitro.

Debemos enfatizar que las modificaciones en la pared vascular son un componente de gran importancia en el desarrollo y progresión de la HTA y son un indicador indirecto de DE, por lo que ha sido de suma importancia el desarrollo de técnicas que permiten evaluar el estado del endotelio y cuantificar su funcionalidad.

Medición de la Función Endotelial

El desarrollo y la severidad de la DE se puede determinar evaluando cualquiera de las funciones del endotelio, cuantificando sustancias proaterogénicas, antifibrinolíticas o marcadores inflamatorios. Actualmente la prueba más utilizada es la vasodilatación dependiente de endotelio mediada por flujo^{30,61,63} por ser una técnica no-invasiva, reproducible, económica y que se relaciona efectivamente con la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Esta prueba sirve también para medir el impacto de intervenciones nutricionales o terapéuticas destinadas a mejorar la DE^{11,64}. La determinación de nitritos y nitratos en plasma permiten determinar la producción de ON, mientras la determinación de GMPc permite correlacionar la producción con la bioactividad del ON⁶⁵.

Conclusión

La DE es un fenómeno crucial que se relaciona con el desarrollo de HTA. La presencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular como obesidad, tabaquismo y dislipidemia, producen un estado de estrés oxidativo que altera la funcionalidad de las células endoteliales y los efectos benéficos y protectores del NO sobre la pared del vaso y el sistema cardiovascular, generando un proceso de inflamación crónica, el cual induce cambios fisicoquímicos que llevan al desarrollo de HTA.

Referencias

1. Moncada S, López-Jaramillo P. Actividad Biológica del Endotelio Vacular. Investigación y Ciencia (Edición española de Scientific American) 1991;176:60-66.
2. López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes new therapeutic targets. J Hum Hypertens. 2002; 16 S1: 100-103.
3. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. J Hum Hypertens. 2002; 16 S1: 31 -37.
4. Hynynen MM, Khalil RA. The Vascular Endothelin System in Hypertension - Recent Patents and Discoveries. Recent Pat Cardiovas Drug Discov 2006 ; 1:95-108.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.

6. Moncada S, Palmer RM, Higos EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol.Rev.* 1991;43: 109-142.
7. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.*2005; 23: 233-246.
8. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in human. Effects of age atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest.* 1993; 92: 652-662.
9. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.
10. Taddei S, Virdis A, Mattei P. Aging and endothelial function in normotensive subjects and essential hypertensive patients. *Circulation* 1995; 91: 1981-1987.
11. Lopez-Jaramillo P, Díaz L A, Pardo A, Parra G, Jaimes H, Chaudhuri G. Estrogen therapy increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postmenopausal women but increases flow mediated vasodilation only in the younger women. *Fertil Steril.* 2004; 82: 1550-1555.
12. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996; 344: 150-154.
13. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.
14. López-Jaramillo P. Bioquímica del Endotelio Vascular:Implicaciones fisiológicas y clínicas. Quinta Edición, Bogota, Editorial Nuevos Horizontes. 2001
15. Berrazuela JR, López-Jaramillo P, Moncada S. El Oxido Nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol.* 1990; 43:421-431.
16. Giles TD. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8 (12 Suppl 4) : 2-16.
17. López-Jaramillo P, González MC, Palmer RMJ, Moncada S. The crucial role of physiological Ca²⁺ concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol.* 1991; 101:489-493.
18. Moncada S, Higgs EA, Hodson HF, Knowles RG, López-Jaramillo P, McCall T, Palmer RMJ, Radomski MW, Rees DD, Schultz R. The L-arginine:Nitric Oxide pathway. *J CardiovascPharmacol.* 1991; 17(Suppl 3):S1-S9.
19. Preston R. Nitric Oxide: Mechanisms in the Pathogenesis of Global Risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(suppl 2):31-8.
20. Hermann M, Flammer A, Luscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(12 Suppl 4):17-29.
21. Abad Herrera P, Jervis Simmonds R, López-Jaramillo P. Papel del Endotelio Vascular , la L-Arginina y el óxido nítrico en la génesis y prevención de la aterosclerosis. *Endocrinología (España)* 1994; 41:54-59.
22. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Fukuda Y, Matsuura H, Oshima T, et al. Tetrahydrobiopterin enhances forearm vascular response to acetylcholine in both normotensive and hypertensive individuals. *Am J Hypertens.* 2002; 15:326-332.
23. Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, Finch S, Marshall T, Zhang WZ, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation* 2004; 110: 3680-3686.
24. Serrano NC, Casas JP, Diaz LA, Paez C, Meza CM, Cifuentes R, Monterrosa A, Bautista A, Alarcón MA, Hawe E, Hingorani AD, Vallance P, López-Jaramillo P. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Risk of Preeclampsia: a multi-centre case-control study. *Hypertension* 2004; 44 :702-707.
25. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1455-1459.
26. Coyle CH, Kader KN. Mechanisms of H2O2-induced oxidative stress in endothelial cells exposed to physiologic shear stress. *ASAIO J.* 2007;53:17-22.
27. Garcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Metabolic Syndrome. *Int J Cardiol.* 2007. (Epub ahead of print).
28. Landmesser U, Harrison DG, Drexler H. Oxidant stress-a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62 Suppl 1:13-9.
29. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46, 518-523. 2-8-2005.
30. Accini L, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P. Colombian Study to Assess the Use of Noninvasive Determination of Endothelium-Mediated Vasodilatation (CANDEV). Normal Values and Factors Associated. *Endothelium* 2001; 8 : 157- 166.
31. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992;10:1025-31.
32. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6.
33. López-Jaramillo P, Terán E, De Felix M. Alteraciones del Endotelio Vascular en dislipidemia y aterosclerosis: implicaciones terapéuticas. En : La vía L-arginina:óxido nítrico: de su descubrimiento a sus aplicaciones clínicas. López-Jaramillo P. Editor. Quito; Ed. Científicas, 1995. Capítulo 4 pp 89-136.
34. Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo V, Lahera V. Socio-Economical pathology as determinant of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Revista Española de Cardiología.* 2007; 60: 168-178.
35. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 12:S193-S195.
36. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323:22-7.
37. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993;21: 929-33.
38. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guara-

- cao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens.* 2001;19:857-61.
39. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C - reactive protein and Cardiovascular Diseases in Andean Population. *Circulation* 2002;105: e10.
 40. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001;153(12):1183-90.
 41. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001 ;38:399-403.
 42. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 ;19:972-8.
 43. Dorffel Y, Latsch C, Stuhlmuller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113-7.
 44. Arenas IA, Xu Y, López- Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II induced MMP-2 release from Endothelial Cells is mediated by TNF alpha. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2004; 286:C779-C784.
 45. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Pisconti A, Palomba L, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO, Nisoli E. TNF alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest* 2006; 2791-2798.
 46. Luscher TF, Vanhoutte PM, Raji L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. *Hypertension* 1987;9(6 Pt 2): III193-III197.
 47. Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart* 2001; 85: 215-7.
 48. Garcia R, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcón M, Luengas C, Silva F, Arenas-Mantilla M, Lopez-Jaramillo P. Endothelial Dysfunction and Raised C-Reactive Protein precede the development of Pre-eclampsia. *Am J Hypertens.* 2007; 20:98-103.
 49. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
 50. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10045-8.
 51. Natali A, Sironi AM, Toschi E, Camastra S, Sanna G, Perissinotto A, et al. Effect of vitamin C on forearm blood flow and glucose metabolism in essential hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2401-6.
 52. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222-9.
 53. Rajogalapan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alteration of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1916-1923.
 54. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitors, calcium antagonist, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 284-291.
 55. Xiao F, Puddefoot JR, Barker S, Vinson GP. Mechanism for aldosterone potentiation of angiotensin II-stimulated rat arterial smooth muscle cell proliferation. *Hypertension* 2004;44:340-5.
 56. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedauw B, Delcayre C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension* 1999;33:981-6.
 57. Limas C, Westrum B, Iwai J, Limas CJ. Aortic morphology in salt-dependent genetic hypertension. *Am J Pathol* 1982;107:378-94.
 58. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators inhibit mitogenesis and proliferation of BALB/C 3T3 fibroblasts by a cyclic GMP-independent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;171:474-9.
 59. Taguchi J, Abe J, Okazaki H, Takawa Y, Kurokawa K. L-arginine inhibits neointimal formation following balloon injury. *Life Sci.* 1993;53:L387-L392.
 60. Fukuo K, Inoue T, Morimoto S, Nakahashi T, Yasuda O, Kitano S, et al. Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. A possible mechanism of neovascularization in atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 95:669-76.
 61. Silva S, Villamizar C, Villamizar N, Silva F, Luengas C, Casas JP, Lopez-Jaramillo P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of Endothelium-mediated vasodilation (CANDEV). II. Does location of the occlusion device affects Diagnostic accuracy? *Endothelium* 2005; 12:107-111.
 62. Silva FA, Rueda-Clausen C, Silva S, Zarruck JG, Guzman JC, Morillo CA, Vesga B, Pradilla G, Florez M, Lopez-Jaramillo P. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007;47: 45 – 51.
 63. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Lopez-Jaramillo P. Flow –mediated dilation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynecol Obst.* 2006; 93: 60-61.
 64. Rueda-Clausen CF, Silva FA, Lindarte MA, Villa-Roel C, Gomez E, Cure-Cure C, Gutierrez R, López-Jaramillo P. Olive, soybean and palm oils intake have a similar acute detrimental effect over the endothelial function in healthy young subjects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases NMCD* 2007; 17:50-57.
 65. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Rivera J, Jácome P, Ruano C, Nava E. Cyclic guanosine 3', 5' monophosphate concentrations in preeclampsia: effects of hydralazine. *Br J Obst Gynaecol.* 1996; 103:33-38.

Rol actual de los beta-bloqueadores

en el tratamiento de la hipertension arterial

141

Introducción

Actualmente se disponen de varios grupos farmacológicos de antihipertensivos, todos eficaces en controlar la presión arterial (PA), entre ellos se encuentran los beta-bloqueadores (β -B) representados por numerosos compuestos que difieren tanto en sus características farmacodinámicas como farmacocinéticas. Han demostrado ser substancialmente útiles para prevenir eventos cardiovasculares del paciente hipertenso, sin embargo algunos ensayos clínicos de reciente publicación ponen en duda su rol actual como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) debido aparentemente a su menor eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares en algunos grupos de pacientes al ser comparados con otros antihipertensivos. En la presente revisión se consideraran los principales aspectos farmacológicos de estas sustancias y su actual rol papel en el tratamiento de la HTA.

Definición y Clasificación de los β -Bloqueadores

Son sustancias que tienen afinidad y especificidad por los receptores β adrenérgicos pero no activan la enzima adenilciclase como lo hacen los agonistas adrenérgicos por lo que disminuyen de esta forma la actividad simpática mediada por estos receptores. La inhibición es de carácter competitivo y pueden ser desplazados de su lugar de unión a los receptores ya sea aumentando la actividad simpática o administrando catecolaminas exógenas^{1,2,3}.

Hoy en día se disponen de tres generaciones de β -B (Tabla 1), la primera generación posee igual afinidad por receptores β_1 y β_2 (β -Bloqueadores no selectivos), la segunda generación exhibe mayor afinidad por β_1 que por β_2 (β -B cardiosselectivos) y presentan las ventajas de no alterar el tono bronquial, vascular o uterino, ni interferir con el metabolismo de los hidratos de carbono. Algunos de estos β -B poseen la

Rosalba Cammarata

Igor Ramones

Consulta de Hipertensión

Unidad de Farmacología Clínica

Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela

Recibido: 18/07/2007

Aceptado: 25/08/2007

Palabras claves: Betabloqueadores, hipertensión, tratamiento

propiedad de ser agonistas parciales (acción simpaticomimética intrínseca), esta actividad agonista es menor que la del isoproterenol, pudiendo prevenir la bradicardia e inotropismo negativo. También, determinados β -B pueden bloquear los canales de sodio del tejido cardíaco tal como lo hacen los anestésicos locales lo que les confieren una acción estabilizante de membrana. Con respecto a los pertenecientes a la tercera generación, ellos muestran propiedades vasodilatadores por disminución de la resistencia vascular periférica ya sea mediante el bloqueo de los receptores α_1 o mediante la liberación de óxido nítrico por la activación de la vía L-arginina/ON 4.

Actualmente se han desarrollado moléculas con actividad antagonista para el receptor β_1 que simultáneamente activan el receptor β_2 , promoviendo la vasodilatación, el celiprolol y dilevanol son exponentes de este grupo^{2,5,6}.

Table 1. Propiedades farmacológicas de los β -Bloqueadores

Primera Generación	ASI	Efecto estabilizador de membrana	
No selectivos			
PROPRANOLOL	0	++	
NADOLOL	0	0	
TIMOLOL	0	0	
PINDOLOL	+++	0	
PENBUTOLOL	+	0	
SOTALOL	0	+	
OXPRENOLOL	+	+	
CARTEOLOL	+	0	
Segunda Generación			
Cardiosselectivos			
METOPROLOL	0	0	
ATENOLOL	0	0	
ESMOLOL	0	0	
ACEBUTOLOL	+	+	
BISOPROLOL	0	0	
BETAXOLOL	0	+	
Tercera Generación			
No selectivos			
LABELALOL	0	0	Antagonismo α_1
CARVEDILOL	0	0	Antagonismo α_1
BUCINDOLOL	0	0	Antagonismo α_1
Cardiosselectivos			
CELIPROLOL	+	0	Agonista β_2 /NO-vasodilatación
NEVIBOLOL	0	0	NO-vasodilatación

Principales características farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de los β -bloqueadores son muy variadas (Tabla 2). Los fármacos liposolubles como el metoprolol, propranolol, y timolol son rápidamente absorbidos por el tracto gastrointestinal y metabolizadas tanto a nivel intestinal como en el hígado (efecto de primer paso), por lo que su biodisponibilidad es baja (10-30%). Otros fármacos que sufren un importante efecto de primer paso son el carvedilol, y labetalol. Sus niveles plasmáticos pueden elevarse en pacientes con flujo sanguíneo hepático reducido (Ej. Ancianos, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática), algunos de estos fármacos tienen una vida media corta (1-5 h) y pueden atravesar la barrera hematoencefálica^{7, 8}.

Las compuestos hidrosolubles (atenolol, sotalol, nadolol, esmolol) se absorben en forma incompleta y son excretado sin cambios o como metabolitos activos por el riñón, tienen una vida media de 6 a 24 horas, su vida media aumenta cuando esta comprometida la filtración glomerular (Ej. Ancianos, insuficiencia renal).^{7, 8}

Algunos fármacos como el bisoprolol y pindolol se eliminan tanto por vía hepática como renal^{7, 8}.

Table 2. Propiedades farmacocinéticas de los β -Bloqueadores

Fármaco	Biodisponibilidad Oral (%)	Unión a proteínas (%)	Vida Media(horas)	Eliminación
Acebutolol	40	15-20	3-4a	H*/R
Alprenolol	20	85	2-3	H*
Atenolol	56	<10	6-9	R
Bisoprolol	90	30	9-12	H/R
Carteolol	85	20-30	5-6	R/H
Carvedilol	25	>98	6-10	H*
Celiprolol	30-70	20-25	4-8	H/R
Esmolol	iv	55	0,15	Sangre
Labetalol	25-40	50	4-8	H*/R
Metoprolol	50	12	3-7	H*
Nadolol	20-40	30	20-24	R
Nebivolol	12-96b	98	8-27	H*
Oxprenolol	25-60	80	1,5-2	H*
Pindolol	75-90	40-60	3-4	H/R
Propranolol	25-70	93	3-5	H*
Sotalol	60-100	<5	7-18	R
Timolol	50-60	<10	3-5	H*/R

H: eliminación hepática H*: eliminación hepática con fenómeno de primer paso
R: eliminación renal.(a) la semivida de eliminación del metabolito diacetolol es de 8-12 horas
(b) la biodisponibilidad es de 12% metabolizadores rápidos y 96% metabolizadores lentos para el citocromo P-450 CYP2D6, la semivida 8 y 27 horas respectivamente

Modificado de Farmacología Básica y Clínica. Velásquez L, Lorenzo P, Moreno A et al.

Efectos Derivados de la Acción β -Bloqueadores

Efectos cardiovasculares

- Reducen la velocidad de despolarización espontánea del nodo sinoauricular y de los marcapasos ectópicos y prolongan el periodo refractario del nodo aurículoventricular reduciendo la velocidad de conducción a nivel del mismo, esto puede ocasionar aumento del segmento PR en el electrocardiograma^{7,8,9}.

- Tienen efecto inotrópico negativo (disminuyen la fuerza de contracción) por lo que producen reducción del gasto cardíaco^{7,8,9}.
- Disminuyen el trabajo cardíaco y el consumo de O₂ miocárdico^{7,8,9}.

Mecanismo de Acción Antihipertensivo

El mecanismo de su acción antihipertensiva no está completamente esclarecido, parece estar asociado a la disminución del gasto cardíaco e inhibición de liberación de renina desde el aparato yuxtglomerular por bloqueo de receptores adrenérgicos b₁, bloqueo presináptico de b-adrenoreceptores con reducción de la salida de noradrenalina y disminución de la actividad vasomotora a nivel central. 2,7,8,9 Otras efectos adicionales que pueden contribuir con su capacidad de disminuir la PA incluyen producción de óxido nítrico, activación de receptores b₂, bloqueo de penetración de calcio, apertura de canales de potasio y reducción del estrés oxidativo. Ej. Carvedilol¹⁰.

Efectos respiratorios

El bloqueo de los receptores b₂ causado por β -Bloqueadores no selectivos en el pulmón de pacientes susceptibles (asmáticos, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica) puede causar contracción del músculo liso del bronquiolo. Aunque los β -Bloqueadores cardiosselectivos tienden a aumentar en menor grado la resistencia de las vías aéreas, deben ser administrados con precaución debido a que a dosis elevadas puede perder la selectividad por dicho receptor y tener efectos derivados del bloqueo b₂¹¹.

Efectos sobre la función renal

Los β -Bloqueadores no selectivos pueden causar reducción del flujo plasmático renal y de la velocidad de filtración glomerular pero generalmente estos efectos no tienen importancia clínica. Se ha observado que en pacientes diabéticos e hipertensos el uso de un inhibidor del sistema renina-angiotensina mas carvedilol redujo significativamente la microalbuminuria al ser comparado con metoprolol¹².

Efectos metabólicos

- Demoran la recuperación de la glucemia previamente disminuida por acción de la insulina en la diabetes tipo 1. Los receptores b₂ participan en la movilización de la glucosa hepática (glucogénesis), cuando hay hipoglucemia, estos fármacos demoran su recuperación.
- Reducen la tolerancia a la glucosa en diabéticos: Al bloquear los receptores b₂ de las células beta del páncreas predomina la actividad de los receptores alfa 2 en dichas células provocando mayor disminución de la secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina puede incrementarse con fármacos como el carvedilol o el celiprolol¹³.
- Causan aumento de los triglicéridos plasmáticos al inhibir la activación de la lipasa hormonosensible en adipositos y al disminuir la lipólisis y la

liberación de ácidos grasos libres. Disminuyen la HDL/colesterol e incrementan la LDL/colesterol, estos efectos se asocia a bloqueo β_2 . Algunos β -B cardiosselectivos pueden ser bien tolerados sin afectar el control de la glicemia y mejorar algunos componentes del síndrome metabólico al normalizar el perfil lipídico en sujetos dislipidémicos, Ej:nebivolol, carvedilol.¹⁴

Otros efectos

- Reducción de la presión intraocular (disminuyen la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar). El mecanismo no es bien conocido, solo se sabe que es un efecto mediado por receptores β_2 .
- Acción antitremorígena: Disminuyen el temblor esencial o sintomático.
- Efecto Antiapoptosis: Se ha postulado recientemente que la apoptosis o muerte celular programada juega un papel importante en la progresión de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y se piensa que ésta es acelerada por el aumento compensatorio del tono simpático. Se han demostrado ampliamente los beneficios de los β -B en la terapia de la ICC^{2,7,8,9}.

Acciones farmacológicas generales de bloqueadores adrenergicos		
CORAZON	ESTIMULACION β_1	BLOQUEO β_1
FRECUENCIA CARDIACA	↑↑	↓
CONTRACTILIDAD	↑↑	↓
GASTO CARDIACO	↑↑	↓
CONSUMO DE OXIGENO	↑↑	↓
VELOCIDAD DE CONDUCCION	↑↑	↓
CELULAS YUXTAGLOMERULARES		
ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA	↑	↓
EFFECTOS METABOLICO		
LIPOLISIS: (↑ β_1)	ESTIMULACION β_2	INHIBICION BLOQUEO β_2
GLUCOGENOLISIS	↑↑	↓
LIBERACION DE INSULINA	↑↑	↓
MÚSCULO LISO		
BRONQUIOS	RELAJACION	CONSTRICION
LECHOS VASCULARES	VASODILATACION	VASOCONSTRICION

Reacciones Adversas

- Síndrome de retirada: la interrupción repentina de β -Bloqueadores utilizados en forma crónica puede causar una hiperreactividad adrenérgica que puede conllevar a taquicardia, dolor precordial, arritmias, angina, etc. debido a un aumento en la sensibilidad a la acción simpática, como consecuencia de un aumento del número de receptores β (regulación hacia arriba o upregulation). Se recomienda disminuir la dosis progresivamente.
- Bradicardia marcada o sintomática y trastornos de la conducción aurículo ventricular
- Insuficiencia cardiaca en personas susceptibles (insuficiencia cardiaca compensada, infarto de miocardio)^{2,7}.
- Broncoconstricción en pacientes con hiperreactividad bronquial^{2,7}.

- Pueden empeorar los síntomas de enfermedad vascular periférica y ocasionar calambres, frialdad distal de extremidades, claudicación intermitente o agravamiento de la misma debido a bloqueo β_2 del músculo liso de las arteriolas^{2,7}.
- Modifica la respuesta a la hipoglucemia (atenúa la taquicardia y otros signos de hipoglucemia)^{2,7,8,9}.
- Fatiga, alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas). Depresión^{2,7,8,9,15}.
- Poco frecuentes: impotencia^{2,7,8,9,15}.
- Interacciones farmacológicas
- Los β -Bloqueadores pueden mostrar interacciones farmacodinámicas al ser utilizados conjuntamente con verapamil, diltiazem, digitálicos o con antiarrítmicos con resultados desfavorables en la frecuencia cardiaca y conducción aurículoventricular. Las interacciones farmacocinéticas tienen lugar especialmente a nivel hepático, la cimetidina y la hidralazina pueden aumentar la biodisponibilidad del propranolol y del metoprolol al reducir el flujo sanguíneo del hígado.^{2,7,9}

El alcohol, la fenitoína, la rifampicina y el fenobarbital, así como el tabaco, inducen la actividad de las enzimas hepáticas de biotransformación y disminuyen las concentraciones de los β -B que se metabolizan a ese nivel (ej. Propranolol)^{2,7,9}.

Los β -B disminuyen el flujo sanguíneo hepático de manera que pueden disminuir la depuración de lidocaína^{2,7,9}.

Evidencias acerca de los beneficios atribuidos a la acción terapéutica de los β -Bloqueadores

El objetivo principal de la terapia antihipertensiva además de lograr el control de los niveles de PA es el de reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, la elección de un fármaco antihipertensivo específico deberá estar basada en las características particulares de cada paciente^{16,17}.

En la práctica clínica moderna, el examen de evidencias juega un rol primordial en el diseño de pautas terapéuticas confiables, desechando así los criterios de autoridad, empíricos o fisiopatológicos aislados en la toma de decisiones para el tratamiento de entidades patológicas. Los β -B al igual que los diuréticos tipo tiazidas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA II) y los bloqueadores de canales de calcio (BCC), son fármacos de primera elección para hipertensos no complicados, ya sea solos o en combinación con otros antihipertensivos según las recomendaciones dadas por las guías europeas y americanas^{16,17}.

Las evidencias plasmadas en estudios clínicos relevantes muestran que el tratamiento de la HTA con β -B ha estado asociado con reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y de la incidencia de

accidentes coronarios, accidentes cerebrovasculares (ACV) e insuficiencia cardiaca: El estudio STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with hypertension) evaluó el efecto de tres β -B (metoprolol, pindolol o atenolol), al compararlos con placebo, en la frecuencia de aparición de ACV fatal o no fatal, infarto de miocardio y muerte por eventos cardiovasculares en pacientes de 70 a 84 años. El tratamiento activo redujo significativamente los puntos finales primarios y la morbi-mortalidad por ACV, concluyendo que el tratamiento antihipertensivo en este grupo de pacientes fue de gran relevancia clínica¹⁸.

En el estudio MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study), se comparó la eficacia antihipertensiva del Metoprolol vs. Diuréticos tiazídicos, la reducción de la PA fue similar en ambos grupos, pero el β -B fue más eficaz que el diurético tiazídico en reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad total¹⁹.

Un estudio de gran envergadura, el CAPPP (Captopril Prevention Project), cuyo objetivo fue el comparar la eficacia del captopril frente al tratamiento convencional con diuréticos y β -B, encontró que ambos esquemas de tratamiento fueron similarmente eficaces en la prevención de complicaciones cardiovasculares²⁰.

Debido a las implicaciones preventivas de eventos cardiovasculares derivadas del uso de IECAs, el captopril fue comparado frente a atenolol en un grupo de pacientes hipertensos con DM tipo 2 en la investigación UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Tras nueve años de seguimiento se observó que ambos grupos presentaban efectos similares en el control de la PA y fueron igualmente eficaces en reducir las muertes relacionadas a diabetes, ACV, y enfermedad microvascular²¹.

Una gran cantidad de estudios se han realizado con los β -B tradicionales (propranolol, atenolol y metoprolol), pero es menor la evidencia disponible con los β -B de nueva generación (bisoprolol, nebivolol y carvedilol). Recientes estudios confirman muchos efectos diferenciales entre distintas moléculas de β -B, el estudio GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), comparó el efecto de dos β -Bloqueadores con diferentes perfiles farmacológicos (Metoprolol y carvedilol) en pacientes con DM tipo 2 e HTA que recibían IECAs o ARAII. El carvedilol permitió alcanzar los objetivos terapéuticos de reducción de PA, sin afectar el control glucémico, con un efecto favorable sobre la resistencia a la insulina y microalbuminuria, en comparación con metoprolol¹².

Sin embargo, tomando en cuenta las recientes evidencias emanadas de algunos estudios clínicos con respecto a la utilidad de los β -Bloqueadores, han surgido fuertes dudas acerca de su uso como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA.

Algunos estudios han encontrado que los β -Bloqueadores son menos eficaces en reducir la incidencia de ACV y otros puntos finales combinados de ACV, infarto y muerte al ser comparados con otros antihipertensivos.

El estudio LIFE (Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hipertensión study), fue realizado en hipertensos cuyas edades oscilaban entre 55 y 80 años; a un grupo se le asignó tratamiento con losartán y al otro grupo se le indicó atenolol; al término del estudio se encontró que, aunque ambos fármacos exhibieron similar eficacia antihipertensiva, el losartán fue sustancialmente más eficaz que el atenolol al reducir en un 25% más la ocurrencia de ACV fatal y no fatal, además de prevenir la aparición de nuevos casos de diabetes en un 25%²².

El ensayo clínico ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) mostró que un régimen antihipertensivo de amlodipina más perindopril fue superior al régimen de atenolol más bendroflumetiazida. En este estudio casi las dos terceras partes de los pacientes eran mayores de 60 años. Tras 5,5 años, el ensayo fue interrumpido debido a un aumento de la mortalidad por todas las causas en la rama de atenolol. No hubo diferencias significativas en la variable principal combinada de infarto no mortal y cardiopatía isquémica mortal. Los autores concluyeron que en comparación con otros antihipertensivos, el efecto de los β -B es menos que óptimo, con un aumento del riesgo relativo para eventos cardiovasculares²³.

La menor eficacia de los β -Bloqueadores para reducir los eventos cardiovasculares, en los estudios antes mencionados, podría ser debida a la edad avanzada de los pacientes incluidos ya que este grupo etario presenta menor elasticidad y la mayor calcificación de las arterias, agregándose además el hecho de que el atenolol reduce menos la PA central (aórtica) que la PA periférica, y por lo tanto no mejoraría la incidencia de eventos cardiovasculares.²⁴

Recientes meta-análisis apoyan estas conclusiones, una publicación reciente realizada por Lindholm L y colaboradores²⁵, plantea serias dudas acerca del presunto beneficio que otorgan los β -Bloqueadores en el pronóstico cardiovascular de pacientes con HTA al señalar que el riesgo relativo de sufrir un ACV fue un 16% mayor para el grupo de pacientes que recibía β -Bloqueadores que con otras drogas. Este estudio estuvo basado en meta-análisis de 13 estudios controlados. Al analizar diferentes grupos de β -Bloqueadores la diferencia más prominente para el riesgo de ACV ocurrió con atenolol (26%) sin embargo concluyen que el uso de otros β -Bloqueadores podrían tener igual resultado contraproducente, debido a los efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos que pudiesen perturbar su efecto

preventivo sobre eventos cardiovasculares y también por el poco efecto de los β -Bloqueadores en la presión aórtica central.

Por otro lado, el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) de Reino Unido desaconseja en su última guía el uso de los β -Bloqueadores como primera línea de tratamiento de la HTA. Entre los argumentos el NICE destaca la menor protección cardiovascular de estos últimos. Sin embargo, el instituto precisa es necesario realizar más y mejores investigaciones con otros representantes de este grupo, ya que, sobre todo los de última generación, podrían no tener los resultados desfavorables atribuidos a los de generaciones previas²⁶.

El atenolol también es cuestionado como droga de elección de pacientes hipertensos e incluso como droga de referencia para próximos ensayos por los resultados de un meta-análisis llevado a cabo por Carlberg B et al. ya que la mortalidad cardiovascular fue mayor con este fármaco que con otros grupo de antihipertensivos²⁷.

Todas estas evidencias deberían ser consideradas cuidadosamente ya que las mismas presentan limitaciones en cuanto al diseño; la mayoría de estas investigaciones utilizaron terapia combinada en forma precoz. La mayoría de pacientes randomizados a β -Bloqueadores recibieron adicionalmente terapia con tiazidas.

Recomendaciones para el uso de β -Bloqueadores

La evidencia clínica actual ha hecho que sea incuestionable el uso de β -B en el tratamiento del paciente hipertenso con cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica debido a sus resultados beneficiosos en la morbi-mortalidad cardiovascular, sin embargo deben considerarse cuidadosamente las posibles contraindicaciones en su uso para no soslayar el beneficio que prestan en los pacientes.^{28,29,30,31,32,33,34,35}

La terapia con β -Bloqueadores ha sido relacionada con síntomas de depresión, fatiga y disfunción sexual pero la evidencia que soporta esta asociación es limitada. 36 Opie L, Ko DT y col revisaron estudios randomizados que evaluaron la asociación de β -B con estos síntomas, encontrándose que los datos obtenidos no soportaban esta asociación, sólo se encontró un aumento no significativo en el riesgo de fatiga o disfunción sexual, lo cual se relacionaba más con la primera generación de β -B capaces de atravesar la barrera hematoencefálica debido a su alta liposolubilidad (Ej. propranolol, timolol)^{8,15}.

El uso de β -Bloqueadores en pacientes con asma bronquial o enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EBPOC) puede causar resquemor debido al probable compromiso de la resistencia de la vía aérea, para disminuir este riesgo se ha recomendado la utilización a dosis bajas de β -Bloqueadores cardioselectivos, con vigilancia de la respuesta. Un meta-

análisis evaluó el efecto de los β -Bloqueadores cardioselectivos en pacientes con hiperreactividad leve a moderada de las vías aéreas y con EBPOC y encontró que dichos β -B no aumentaban significativamente la incidencia de reacciones adversas respiratorias y recomiendan su uso en este tipo de pacientes.¹¹.

Es bien conocido que los β -Bloqueadores pueden causar aumento del peso corporal, pero las actuales guías de manejo de la HTA no proveen recomendaciones ni precauciones específicas para el tratamiento de pacientes obesos hipertensos³⁷.

Scholse y colaboradores evaluaron dos esquemas de tratamiento antihipertensivo (β -Bloqueadores / tiazidas vs. BCC/IECAs) en paciente obesos que a la vez recibían un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (sibutramina) el cual promueve la pérdida de peso y se observó que la combinación de metoprolol/hidroclorotiazida entorpecía los efectos beneficiosos de la sibutramina en cuanto a la pérdida de peso, la mejoría de la obesidad visceral, la tolerancia a la glucosa y la disminución de los niveles de triglicéridos³⁸.

Es sabido que los β -Bloqueadores empeoran el metabolismo glucídico, sin embargo un estudio reciente encontró que el carvedilol fue superior sobre el metoprolol en estabilizar el nivel de HbA1c y mejorar la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos hipertensos³⁹.

Conclusión

Los β -Bloqueadores permanecen como una opción apropiada en el tratamiento de la HTA pues han demostrado ser eficaces en disminuir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares, y conviene ser indicados de acuerdo a las características de cada paciente. Las poblaciones de hipertensos que más se benefician del uso de estos fármacos son aquellas menores de 60 años no obesas o las que presentan concomitantemente cardiopatía isquémica, arritmias (fibrilación auricular), insuficiencia cardiaca compensada. Se deben evaluar cuidadosamente las posibles contraindicaciones para evitar sobreseer el beneficio que proporcionan estos fármacos en el paciente hipertenso que lo amerite y tener en cuenta que los pacientes mayores de 60 años, los obesos y los pacientes con síndrome metabólico se benefician poco de esta terapia farmacológica.

Referencias

1. Abab-Santos F, Alés E, García AG. Sistema Nervioso Simpático: Fármacos Simpaticolíticos: En Farmacología Básica y Clínica. Velásquez L, Lorenzo P, Moreno A et al. 17 Edición. Editorial Médica Panamericana 2004. Cap 9 Pag 169-178.17

2. Westfall TC, Westfall DP. Agonistas y Antagonistas Adrenérgicos en Godman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima 11 Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2006. Cap 10. Pag 271-291
3. Meana JJ, García-Sevilla A. Fármacos que Modifican La Actividad Simpática en Florez J. Farmacología Humana. 4ª Edición. Editorial Masson 2003. Cap 16. .Pag 286-293.
4. Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us. Eur Heart J. 2000;21:354-364.
5. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. European Heart Journal. 2004; 25: 1341–1362
6. Weber M. The Role of the New β -Blockers in Treating Cardiovascular Disease: Am J Hypertens 2005 ;18: 1695-1765
7. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. European Heart Journal,2004; 25: 1341–1362
8. Opie L. Poole-Wilson PA. β -Bloqueantes. En Fármacos para el corazón. Editorial: Elsevier Edición: 6ª. Cap 1. Pag 2005.
9. Berjón J. Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2006. 14; 4:27-40
10. Dandona P, Ghanim H, Brooks P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. Journal of Hypertension 2007, 25:731-741
11. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective β -Blockers in Patients with Reactive Airway Disease: A Meta-Analysis. Ann Intern Med 2002; 137: 715-725
12. Bakris G, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Messerli F, Phillips R, Raskin P, Wright J, Oakes R, Lukas MA, Anderson K, Bell D for the GEMINI Investigators. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;292:2227-2236
13. Dunne F, Kendall MJ, Martin U. β -Blockers in The Management of Hypertension In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Is There A Role? Drugs 2001,61:428-435
14. Bakris G, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Messerli F, Phillips R, Raskin P, Wright J, Oakes R, Lukas MA, Anderson K, Bell D for the GEMINI Investigators. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;292:2227-2236
15. Ko D, Hebert P, Coffey C, Sedrakyan A, Curtis J, Krumholz H. β -Blocker Therapy and Symptoms of Depresión, Fatigue, and Sexual Dysfunction. JAMA. 2002;288:351-357
16. Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21(6):1011-53.
17. 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. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42(6):1206-52.
18. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH et al. STOP-Hypertension 2: a prospective intervention trial of 'newer' versus 'older' treatment alternatives in old patients with hypertension Blood Press 1993;2: 136-41
19. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, Olsson G, Barber HJ, Eliasson K, Elmfeldt D, Jastrup B, NB Karatzas NB, Leer J. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. Hypertension. 1991; 17: 579-588
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611-616.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317:713-20.
22. Dhalof B, Devereux X, Kjeldsen SE, Julios S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002; 359 (9311): 995-1003.
23. Bjorn et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen off amlodipines adding perindopril as required, versus atenolol adding bendroflumethiazida as required, in the Anglo-Scandinavian cardiovascular Outcome Trial-Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): multicenter randomised control Trial. Lancet 2005; 366:895.
24. The CAFE Investigators, for Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Circulation. 2006;113:1213-1225
25. Lindholm LH, Colberg B, Samuelsson O. should be blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet. 2005;366:1545- 1553
26. NICE Clinical Guideline 34. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). London, UK: National. 2005; 45(11)1832-1839.
27. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet. 2004;364:1684-1689
28. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of betablockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med. 1998; 339(8):489-97.
29. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-07
30. The CIBIS II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13
31. Gheorghiade M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation. 2002; 106(4):394-8.40.
32. Packer M, Coats A, Fowler M, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure (COPERNICUS). N Engl J Med 2001;344:1651-8
33. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland J, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol european trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7-13
34. The CIBIS III investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study III (CIBIS III): a randomised trial. Circulation. 2005;2426-2435
35. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2007, 25:1105–1187
36. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000; 342:1802-1813
37. Sharma A, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft F. β -adrenergic Receptor Blockers and Weight Gain. A Systematic Analysis. Hipertensión. 2001;37:250-254
38. Scholze J, Grima E, Herrmann D, Unger T, Kintscher U. Optimal Treatment of Obesity-related Hipertensión. The Hipertensión-Obesity-Siutramine (HOS) Study. Circulation. 2007; 115:1991-1998
39. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2227-2236

Calidad de vida relacionada a salud en pacientes con hipertensión arterial

Igor Ramones

Consulta de Hipertensión

Unidad de Farmacología Clínica

Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela

Recibido: 31/07/2007

Aceptado: 30/08/2007

Palabras claves: Calidad de vida, hipertensión, salud

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una patología crónica que representa uno de los problemas de salud más frecuentes de la humanidad y es la principal responsable de la gran incidencia de eventos cardiovasculares diagnosticados cada año en el mundo¹. Hernández R. et al. plantean una prevalencia en Venezuela que oscila entre 8.1 y 23.58% siendo mayor para el sexo masculino^{1,2}. En la mayoría de los casos la HTA responde favorablemente a la terapia no farmacológica y a la farmacoterapia y ambas han demostrado su eficacia en numerosos estudios clínicos al reducir significativamente la morbimortalidad de eventos coronarios, accidentes cerebrovasculares, nefropatías e insuficiencia cardíaca³, por consiguiente, el asunto primordial en el manejo de la HTA es lograr una adherencia óptima de los pacientes al tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico a fin de garantizar la reducción de la morbimortalidad. La falta de adherencia del paciente al tratamiento es uno de los escollos más significativos con los que se enfrenta la práctica clínica en el manejo y control de los sujetos hipertensos³. Se ha determinado que la primera causa de incumplimiento del tratamiento antihipertensivo es el olvido de la toma de la medicación, seguido por la ausencia de síntomas desagradables en las primeras fases de la enfermedad, y en tercer lugar las vacaciones^{4,5,6,7}, sin embargo deben tomarse en cuenta otras variables relevantes como son la falta de motivación para obtener el fármaco, el posible impacto negativo de la medicación farmacológica en el funcionalismo integral y la calidad de vida del individuo y la baja expectativa del paciente en el resultado de la medicación⁶. Asimismo, el impacto económico del tratamiento antihipertensivo en los pacientes y sus familias puede ejercer un efecto negativo en la adherencia al tratamiento.

En la actualidad, para el diseño de las pautas terapéuticas de la HTA se está tomando en cuenta el impacto que ocasiona la enfermedad y su tratamiento

farmacológico y no farmacológico en la vida diaria de los pacientes, para el tratamiento de los pacientes hipertensos no solo se busca agregar más años de vida sino también que esos años de vida sean de la más alta calidad posible. La calidad de Vida de los pacientes juega un rol importante en la adherencia y el cumplimiento cabal del tratamiento antihipertensivo por lo que es fácil deducir que la administración de fármacos que produzcan efectos adversos desagradables podrían comprometer el control adecuado de la enfermedad y por consiguiente impedir la reversión del curso natural de la misma⁸.

Definición de calidad de vida relacionada a salud

El término "Calidad de vida" es muy utilizado por la mayoría de las personas, tanto profesionales de la salud como no profesionales, quienes le asignan diferentes significados de acuerdo a sus respectivas cosmovisiones, por consiguiente se hace necesario establecer algunos parámetros para poder cuantificarla y expresar los resultados en un lenguaje común fácilmente reproducible. Patrick y Erickson conceptualizan la Calidad de Vida como la medida en que se modifica el valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud⁹. Schumaker y Naughton la definen como la percepción subjetiva del paciente, influenciada por el estado de su salud actual, de su capacidad para realizar aquellas actividades importantes para él¹⁰. El punto clave de esta propuesta estriba en el reconocimiento de que la percepción particular de las personas sobre su estado de bienestar físico, psíquico, social y espiritual depende de la interacción dinámica del conjunto de sus valores y creencias, de las vicisitudes de su historia personal y de su contexto cultural¹¹.

La Organización Mundial de la Salud define la Calidad de Vida como: "la percepción que un individuo

tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno¹². Esta definición pretende valorar aspectos de la enfermedad relacionados con la vida diaria del paciente y de que modo y en que grado se ve afectada por la enfermedad y por la medicación concomitante enfocándose en sus dimensiones física, funcional, psicológica y social. Cada una de estas dimensiones pueden ser afectadas a mediano y largo plazo por la enfermedad, y a corto plazo por la medicación administrada¹².

La variable "Calidad de vida relacionada al Estado de Salud" (CVRS), se deriva de la definición de la OMS antes expuesta y es un constructo más específico para las Ciencias de la Salud ya que toma en cuenta los aspectos bio-psico sociales que determinan el estado de salud de las personas incluyendo elementos subjetivos como son los síntomas, la capacidad funcional y el bienestar psicosocial. Desde comienzos de la última década del siglo pasado, el estudio de la CVRS ha logrado captar la atención de muchos investigadores de las Ciencias Médicas que intentan dar una respuesta científica a la necesidad de incluir en las evaluaciones en salud la percepción de los usuarios respecto de su bienestar¹¹.

Dimensiones de la CVRS

Aunque la CVRS es considerada como un ente global e integral, también es cierto que para su evaluación debe ser desglosada en varios aspectos muy diversos que están englobados en la siguientes dimensiones o ejes de evaluación:

Funcionamiento físico: Incluye aspectos relacionados con la salud física y con la repercusión de los síntomas clínicos sobre la percepción del paciente de su estado de salud¹³.

Salud mental: Este apartado considera la repercusión del funcionamiento cognitivo en forma global, también incluye la vitalidad o energía y la competencia percibida para afrontar problemas derivados de la enfermedad o del tratamiento¹³.

Estado emocional: En este punto se evalúan aquellos aspectos relacionados con la ansiedad y la depresión¹³.

Dolor: Este ítem evalúa el nivel de dolor percibido asociado a la presencia de cualquier enfermedad o síntoma y la interferencia del dolor en la vida cotidiana de la persona¹³.

Funcionamiento social: Esta dimensión explora la repercusión del estado de salud en el desempeño habitual de las relaciones sociales, el aislamiento social debido a la incapacidad física y las alteraciones

en el desempeño de los roles sociales en la vida familiar y laboral¹³.

Percepción general de la salud: Incluye evaluaciones subjetivas globales del estado de salud de la persona y las creencias relativas a la salud, además se registran en este apartado las preferencias, valores, necesidades y las actitudes referentes a la salud¹³.

Otras dimensiones: En esta dimensión se incluyen aspectos tales como la función sexual, el grado de satisfacción con la vida, el impacto sobre el rendimiento laboral y las actividades cotidianas¹³.

Las interrelaciones entre el paciente, la enfermedad, las variables del tratamiento, los síntomas y la calidad de vida relacionada a la salud fueron descritas por Wilson et al¹⁴, quienes proponen que los cambios fisiológicos debidos a la enfermedad o al tratamiento conducen a síntomas los cuales a su vez ejercen su influencia en el estado funcional o en la calidad de vida del paciente. Dichas interrelaciones están influenciadas por variables tanto del paciente como del ambiente y pueden afectar su percepción de los síntomas y de los cambios en la calidad de vida.

Instrumentos utilizados para evaluar LA CVRS

En los pacientes que padecen enfermedades crónicas como lo es la HTA, la determinación de la CVRS es una tarea compleja que comprende la traducción a un valor cuantitativo, de la percepción del paciente del estado de salud de las esferas bio-psico-social en forma basal para luego evaluar la modificación que sufre dicha percepción luego de la intervención terapéutica. Por ello se han desarrollado diferentes cuestionarios cuyo objetivo común es la medida de la "salud percibida" por el paciente, y la utilidad de cada cuestionario dependerá de su fiabilidad y validez, así como también de las posibilidades de interpretación de los resultados desde la óptica clínica, psicológica y social¹⁵.

Los primeros cuestionarios para evaluar la CVRS fueron diseñados en la década de los 70 pero tenían la desventaja de que eran muy engorrosos y extensos para ser aplicados a grandes poblaciones; con el transcurrir de los años se han diseñado instrumentos más manejables y breves. Los instrumentos de evaluación de la CVRS pueden ser clasificados en genéricos y específicos¹³.

Los instrumentos genéricos permiten evaluar la CVRS en cualquier tipo de paciente o patología y también pueden ser aplicados a individuos sanos. Estos instrumentos permiten comparar estados de salud entre diferentes tipos de individuos o enfermedades y permiten detectar las áreas o dimensiones de la CVRS que más afectan a un paciente particular. Entre los instrumentos más utilizados se encuentran el Sickness Impact Profile (SIP), el Nottingham Health Profile (NHP) y el Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)¹³.

El cuestionario de salud SF-36, es uno de los instrumentos genéricos más utilizados en los estudios sobre Calidad de Vida relacionada a Salud y fue desarrollado en la década de los noventa para ser utilizado en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS)¹⁵. Dicho instrumento proporciona un perfil aproximado del estado de salud de la persona y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Es útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud tanto en la población general como en subgrupos específicos, además permite comparar la carga o contribución de muy diversas enfermedades en el funcionalismo integral de la persona, detectar el impacto en la salud producido por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales¹⁵.

El Cuestionario de Salud SF-36 está compuesto por 36 ítems que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Los ítems del instrumento cubren la mayoría de las dimensiones mencionadas anteriormente: Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que inquiriere sobre el cambio en el estado de salud general actual con respecto al año anterior. Este ítem no se utiliza para el cálculo de ninguna de las escalas pero proporciona información útil sobre el cambio percibido en el estado de salud durante el año previo a la administración del SF-36¹⁵. Una debilidad de este instrumento es que no permite medir el funcionamiento sexual el cual es un aspecto clave, sobre todo en la población masculina, en la CVRS y en la adherencia al tratamiento de enfermedades crónicas. El cuestionario está dirigido a personas mayores de 14 años de edad y por lo general es autoadministrado, aunque también se acepta la administración mediante entrevista personal sin afectar su consistencia interna¹⁶.

Medición de calidad de vida en pacientes hipertensos

En un paciente hipertenso particular, evaluar su CVRS significa determinar de manera fiable el impacto que su enfermedad y su consecuente tratamiento tienen sobre la percepción de su bienestar. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con HTA tienen menores puntajes de calidad de vida que la población general^{8,17,18}. Stewart A et al, reportaron una percepción general de salud más baja en pacientes con HTA que en pacientes sin condiciones patológicas crónicas y postularon que los cambios en el funcionalismo y la percepción de bienestar no se explican solo por la presencia de la HTA, sino más bien por otras variables tales como: la severidad y duración de la enfermedad, el tipo de tratamiento administrado, y otras condiciones referentes al cambio del estilo de vida de los pacientes y a la percepción que ellos tienen de la enfermedad¹⁷.

Aunque la HTA es considerada una entidad asintomática en sus primeras fases, algunos estudios clínicos han reportado síntomas inespecíficos tales como cefaleas, mareos, olvidos frecuentes y disfunción sexual en pacientes hipertensos no complicados^{19,20}. Erickson, SR et al determinaron la interrelación entre los síntomas y la CVRS en pacientes hipertensos con terapia farmacológica, y encontraron que la variable síntomas tenía un mayor impacto en los puntajes relacionados a salud mental y física del cuestionario SF-36, que aquellos factores relacionados a las características del paciente, presión arterial o fármacos antihipertensivos²¹. Los síntomas que afectan al funcionalismo sexual, ya sea por efecto de la HTA como por los efectos secundarios de la medicación antihipertensiva son de especial consideración puesto que además de deteriorar la CVRS de los pacientes hipertensos pueden afectar la adherencia terapéutica; algunos estudios han revelado mayor frecuencia de disfunción sexual en pacientes hipertensos no tratados que en sujetos normotensos^{2,23}; sin embargo la disfunción sexual es una complicación frecuente del tratamiento farmacológico antihipertensivo y uno de los principales obstáculos para la aceptación de dicho tratamiento^{23,24,25}; se ha reportado que los fármacos de acción central como lo son la clonidina y la alfametildopa presentan mayor riesgo de disfunción sexual^{22,23}, similares hallazgos se han reportado con el uso de diuréticos²⁶. Con respecto a los betabloqueantes, otro estudio doble ciego donde se comparan los efectos de un betabloqueante beta 1 selectivo Atenolol vs. Lisinopril, un inhibidor de la Enzima convertidora de angiotensina, administrados a hombres hipertensos sexualmente activos, reveló que el betabloqueante afectaba negativamente el funcionalismo sexual de esa población comparado con aquella tratada con el lisinopril²⁷, en otro estudio donde se compara los efectos de un betabloqueante no selectivo con actividad bloqueante alfa 1, Carvedilol vs. Valsartan, un bloqueante selectivo de los receptores de angiotensina II, administrados a pacientes masculinos hipertensos sexualmente activos se encontró que el carvedilol producía mayor frecuencia de disfunción sexual que el valsartan²⁸. Se puede entonces decir que la disfunción sexual secundaria a la administración de fármaco es un factor de peso en la falta de adherencia a la terapia y por consiguiente se escogerán aquellos fármacos que ejerzan el mínimo efecto en esa área. Aparentemente, los calcioantagonistas tipo dihidropiridinas, los Inhibidores de La Enzima Convertidora de Angiotensina II y los antagonistas de los receptores de Angiotensina II han mostrado el menor impacto negativo en el funcionalismo sexual²³ y en algunos casos más bien han contribuido a mejorar la performance sexual de los pacientes hipertensos²⁸.

Es interesante destacar el efecto que ejerce sobre la CVRS el ser etiquetado como hipertenso⁸, Banegas

JR et al²⁹ condujeron un estudio transversal con 3368 sujetos españoles mayores de 60 años de edad donde evaluaron la CVRS utilizando el SF-36 y encontraron que ni la HTA ni el tratamiento antihipertensivo estuvieron asociados con peores resultados en la CVRS pero observaron que en las mujeres reclutadas en el estudio el hecho de ser etiquetadas como hipertensas produjo peores resultados en su CVRS comparadas con pacientes no etiquetadas como hipertensas, este fenómeno no ocurrió en el grupo de pacientes masculinos; los autores atribuyen este hallazgo en parte al hecho de prescribir fármacos antihipertensivos mas que a las posibles reacciones adversas de dichos fármacos, estos hallazgos están en sintonía con otros estudios^{18,30}; por consiguiente, se podría deducir que el hecho de tener que cumplir una terapia farmacológica por el resto de la vida ejerce una mayor influencia negativa en los puntajes de CVRS de los pacientes con HTA que los efectos adversos propios de los fármacos.

La evaluación adecuada de la CVRS de los pacientes con HTA utilizando instrumentos disponibles, como lo es el SF-36, convenientemente validados y de fácil manejo tanto para el personal médico como para los pacientes puede proveer conocimientos que permitirían controlar aquellas situaciones o variables que deterioran el funcionamiento integral de los pacientes hipertensos y ayudarían a mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo y lograr así disminuir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes.

Referencias

- Hernández R, Chacón L, Hernández A. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en una Ciudad de Venezuela. Manual de Hipertensión Arterial al Día. Estado de la Hipertensión y la salud cardiovascular en Naciones Latinoamericanas. Edit. Mc Graw- Hill Interamericana. Venezuela 2001; pág.12-26.
- Sulbaran T, Calmon G, Vegas AM. Aspectos Epidemiológicos en la Hipertensión Arterial en Maracaibo. Manual de Hipertensión Arterial al Día. Estado de la Hipertensión y la salud cardiovascular en Naciones Latinoamericanas. Edit. Mc Graw- Hill Interamericana. Venezuela 2001; pág.27-33.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, JAMA 2003;289.(DOI 10.1001/jama.289.19.256
- Puigventos F, Llodrá V, Vilanova M, Delgado O, Lázaro M, Forteza - Rey J, Serra J. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial: 10 años de publicaciones en España. Med Clín (Barc) 1997; 109: 702 - 706.
- Crespo N, Rubio VJ, Casado MI, Sánchez-Martos J, Campo C. Factores modulares de la adherencia farmacológica en hipertensión arterial. Hipertensión 2000; 17: 4 - 8.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani A. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Prevalencia, conocimiento y control. Hipertensión 1999; 16 (8): 315 - 322.
- Gil FC, et al. Validación de 6 métodos indirectos para valorar el incumplimiento terapéutico en la HTA. Med Clín (Barc)1994;102:532-36.
- Wiklund, I. Hypertension. En Quality of Life and Pharmaco-economics in Clinical Trials. Spilker, B. 893-902 New York, Lippincott-Raven. 1996
- Patrick, D., Erickson P. Health Policy, Quality of Life: Health Care Evaluation and Resource Allocation. Oxford University Press. New York.1993
- Naughton MJ, Shumaker SA, Anderson RT, Czajkowski SM. Psychological Aspects of Health-Related Quality of Life Measurement: Tests and Scales. En Quality of Life and Pharmaco economics in Clinical Trials. Spilker, B. Cap. 15 , 117-131, New York, Lippincott-Raven. 1996
- Schwartzmann L. Calidad de Vida Relacionada con la Salud: Aspectos conceptuales. Cienc. Enferm, 2003 Vol 9 Nro 2 09-21
- Szabo S. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument. En Quality of Life and Pharmaco-economics in Clinical Trials. Spilker, B. 355-362 New York, Lippincott-Raven. 1996
- Soto J. Farmacoeconomía y calidad de vida relacionada con la salud. En Farmacología Básica y Clínica. Velásquez L, Lorenzo P, Moreno A et al. Cap. 6. 1059-1062. Editorial Médica Panamericana. 2004.
- Wilson IR, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: a conceptual model of patient outcomes. JAMA 1995;273:59-65.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83
- Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center; 1993.
- Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE Jr. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: Results from the medical outcomes study. JAMA 1989;262:907-13.
- Bardage C, Isacson DGL,. Hypertension and health-related quality of life: an epidemiologic study in Sweden. J Clin Epidemiol.2001;54:172-181
- Kjellgren KI, Ahlner J, Dahlof B, Gill H, Hedner T, Saljo R. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice a population-based study. J Intern Med 1998;244:325-32.
- Siegrist J, Matschinger H, Motz W. Untreated hypertensives and their quality of life. J Hypertens 1987;5(suppl 1):S15-20
- Erickson SR, Williams BC, Gruppen L.D. Relationship Between Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Hypertension. Pharmacotherapy 24(3):344-350, 2004.
- Bansai S. Sexual dysfunction in hypertensive men. A critical review of the literature. Hypertension. 1988; 12: 1-10
- Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, Bavine RM, Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. Arch Intern Med.1988; 148: 788-794
- Smith PJ, Talfert RL. Sexual dysfunction with antihypertensive and antipsychotic agents. Clin Pharmacol.1996;5:373-384
- Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL, Williams GH. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med.1986;314:1657-1664
- Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Balck D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. Arch Intern Med.1991;152:2402-2408
- Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Poletti L, Lusardi P. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol. A cross-over study. Am J Hypertens.1988;11:1244-1247
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual function in hypertensive males treated with valsartan or carvedilol: A cross-over study. Am J Hypertens.2001;14:27-31
- Banegas JR, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Lopez-García E, Ruilope LM. Association Between Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, and Quality of Life Among Older Adults in Spain. Am.J of Hypertension. 2006; 19:686-693
- Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzuamouronte D, Herreros-Fernandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Horteiga study. Journal of Hypertension. 2003.21(7):1283-1289

Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y su relación con la aterosclerosis coronaria

Ana Cizek, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Fernando Bermúdez, Raquel Cano, Freddy Finol, Judith Faria, Daniel Aparicio, Luis Acosta, Naillet Arraiz, Netxibeth Rondón, Francia Reyes.
Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez".
Facultad de Medicina.
La Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela
e-Mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido: 20/07/2007 Aceptado: 23/08/2007

151

Resumen

La evaluación del riesgo individual para enfermedad cardiovascular esta cambiando en vista de la lista creciente de factores de riesgo involucrados. En este marco, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1(PAI-1) es el principal inhibidor de la fibrinólisis, por lo que altos niveles de éste pueden incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, ya que es bien conocido que el PAI-1 contribuye a la formación del trombo y desarrollo del curso clínico de la enfermedad cardiovascular aguda y crónica.. El PAI-1 es miembro de la superfamilia de inhibidores de proteinasas y su nombre se debe a su capacidad de inhibir a los activadores del plasminógeno (PAs), incluyendo al tipo tisular (t-PA) y al tipo uroquinasa (u-PA). Numerosas serpinas han sido identificadas y caracterizadas, la mayoría de ellas son proteínas que contienen un dominio conservado de entre 370 y 390 residuos.

Los niveles plasmáticos de PAI-1 tienen una base de regulación genética, pero, más importante es su dependencia a una serie de factores de riesgo ateroscleróticos como hipertriacilgliceridemia, diabetes e insulinoresistencia. Así, el incremento de los niveles del PAI-1 pueden considerarse un componente del síndrome metabólico. Los mecanismos de la sobre-expresión del PAI-1 en la obesidad son complejos y es concebible que varios inductores estimulen al mismo tiempo diversos sitios de síntesis. Interesantemente, estudios recientes in vitro e in vivo han mostrado que además de su rol en la aterotrombosis, el PAI-1 esta implicado en el desarrollo de tejido adiposo y el control de la señalización insulínica en adipocitos.

Palabras clave: Aterosclerosis, PAI-1, Factores de riesgo, Infarto de miocardio, fibrinogeno.

Abstract

The cardiovascular disease risk evaluation in individual patients is challenging in light of the upward list of risk factors. In this framework, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) is the main inhibitor of fibrinolysis, and high levels may increase the risk of cardiovascular disease. PAI-1 is a member of the serpin superfamily of proteinase inhibitors. Its name pertains to its capacity to inhibit plasminogen activators (PAs), including tissue-type plasminogen activator (t-PA) and urokinase-type plasminogen activator (u-PA). Their inhibition limits the dissolution of fibrin by the fibrinolytic system in the blood. Numerous serpins have been identified and characterized and most of them are proteins containing a conserved domain of between 370 and 390 residues. PAI-1 is known to contribute to thrombus formation and to the development and the clinical course of acute and chronic cardiovascular diseases.

Plasma levels of PAI-1 are regulated on a genetic basis but, more important, is the dependence on a series of other atherosclerotic risk factors like hypertriglyceridemia, diabetes and insulin resistance. Thus, increased PAI-1 level can be now considered a component of the metabolic syndrome. The mechanisms of PAI-1 overexpression during obesity are complex, and it is conceivable that several inducers are involved at the same time at several sites of synthesis. Interestingly, recent in vitro and in vivo studies showed that besides its role in atherothrombosis, PAI-1 is also implicated in adipose tissue development and in the control of insulin signaling in adipocytes.

Key words: Atherosclerosis, PAI-1, Risk factors, Myocardial infarction, fibrinogen.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial compleja que involucra un daño vascular repetitivo, acumulación de lípidos, agregación plaquetaria, formación de depósitos de fibrina y migración y proliferación celular. Sus complicaciones son la principal causa de muerte en las sociedades industrializadas, presentándose por la ruptura de la placa aterosclerótica con la formación consecuente de trombos oclusivos que interrumpen el flujo sanguíneo a órganos como el miocardio y el cerebro¹. La formación de trombos está mediada por los elementos involucrados en la coagulación y la fibrinólisis, procesos que permiten la hemostasia. Cuando el balance se pierde entre estos procesos, favoreciendo a alguno de ellos, se producen alteraciones que se traducen en estados patológicos.

Numerosos estudios han demostrado que la aterosclerosis involucra un estado pro-trombótico mediado por un desbalance en la hemostasia que favorece la coagulación y disminuye la fibrinólisis. De estos estudios se ha derivado que los niveles plasmáticos de fibrinógeno constituyen un factor de riesgo para infarto del miocardio^{2,3}, al favorecer la trombosis y la formación de redes de fibrina en las lesiones ateroscleróticas en desarrollo⁴. Para contrarrestar este efecto, el organismo cuenta con una enzima degradadora de fibrina, la plasmina, la cual es formada a partir de la proenzima inactiva plasminógeno mediante la acción de los activadores del plasminógeno (PA), que pueden ser tipo-tisular (t-PA) y tipo-uroquinasa (u-PA). Los PAs son liberados por células en respuesta a citoquinas producidas durante el remodelamiento tisular, inflamación, y trombosis.

El principal inhibidor de los PA es el Inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), por lo cual, una elevación en su concentración se ha asociado con aumento en el riesgo de infarto de miocardio (IM), al aumentar los depósitos de fibrina en la placa aterosclerótica por inhibición de su degradación^{5,6}. Estudios han demostrado que el PAI-1 puede regular la migración celular por mecanismos independientes de la vía de la fibrina⁷ y se ha relacionado con modificaciones en las características de los componentes de la placa aterosclerótica, afectando su estabilidad⁸. Considerando estos efectos, el PAI-1 constituye un factor de interés en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones.

El inhibidor del activador del plasminógeno: Una serpina controversial

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) es una glicoproteína de 379 aminoácidos con una masa molecular de aproximadamente 54 kDa,⁹ miembro de la superfamilia serpina de inhibidores de proteinasas. El nombre de esta familia (serpin) proviene del inglés "Serin proteinase inhibitor". La acción de estos inhibidores como reguladores de la actividad de enzimas proteolíticas es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis. Numerosas serpinas han sido caracterizadas, y la mayoría son proteínas de una sola cadena que contienen un dominio conservado de 370-390 residuos. Entre los miembros de esta familia también se encuentra por ejemplo, la α 1-antitripsina.

El PAI-1 es sintetizado por diferentes células que incluyen las células musculares lisas vasculares (VSMCs), plaquetas, endotelio, hepatocitos, fibroblastos y adipocitos, siendo las plaquetas las únicas que lo almacenan en forma latente. El PAI-1 se encuentra en la sangre asociado a la vitronectina, formando un complejo con la misma a través de su dominio amino terminal, lo cual permite su estabilización en estado funcional^{8,9,10}. En condiciones fisiológicas actúa a nivel del lumen y la pared vascular, reaccionando rápidamente con los PAs, tanto el tipo tisular como el tipo uroquinasa, inhibiéndolos y limitando, por consiguiente, la disolución de la fibrina en los coágulos por el sistema fibrinolítico⁸. El PAI-1 puede encontrarse en tres formas funcionales: latente, activa y en complejos, con diferencias conformacionales entre ellas. Otras tres moléculas con actividad PAI se han descrito: PAI-2, el cual posiblemente inhibe la u-PA, PAI-3, conocida como inhibidor de la proteína C (para indicar su verdadera acción biológica) y la nexin-proteasa -1¹⁰.

Regulación de su expresión

La síntesis del PAI-1 está inducida por varios factores que afectan la transcripción o la estabilidad del ARNm. Varios de estos factores se citan en la Tabla 1¹⁰. Los efectos de estos agonistas son específicos para ciertas células. La supresión del PAI-1 ha sido descrita ante ciertos compuestos como Interferon- γ , óxido nítrico, factores natriuréticos y estatinas^{11,12,13}. Un factor interesante asociado a la expresión del PAI-1 son los estrógenos, ya que los niveles de PAI-1 son mayores en los hombres que en las mujeres, y varios estudios sobre los efectos de los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal reportan disminución del PAI-1 con la administración de estrógenos. Estos hallazgos podrían relacionarse con las diferencias en los perfiles de riesgo cardiovascular entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas^{9,14,15,16}.

Tabla 1. Factores Estimulantes de la Expresión de PAI-1*

Factores de Crecimiento	* Factor de crecimiento epidérmico (EGF)* Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)* Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GMCSF)* Factor de crecimiento de hepatocitos* Factor de crecimiento semejante a insulina (IGF)* Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (MCSF)* Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)* Factores de crecimiento transformantes a y b (TGF-a y TGF-b)* Factor de Necrosis Tumoral a (TNF-a)* Factor de crecimiento vascular endotelial b (VEGF-b)
Elementos de la Coagulación	* Fragmentos de fibrina * Trombina * tPA
Elementos Metabólicos	* Glucosa * Glucosamina * Insulina * LDL oxidadas * Lp(a) * Triacilglicéridos
Hormonas	* Aldosterona * Angiotensina * Eritropoyetina * Renina
Factores Ambientales	* Hipoxia * Radiaciones
* Modificado de Eddy, A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;238(2):F209-F220.	

Los estados de insulinoresistencia se han asociado con niveles elevados de PAI-1, así como con alteraciones en los niveles de lípidos en plasma, lo cual contribuye a explicar el estado protrombótico característico de estas patologías. Disminución en los niveles de estos factores se han asociado con una disminución de los niveles de PAI-1, restaurando la hemostasis normal^{8,9,10}.

El sistema Renina-Angiotensina también se ha correlacionado con mayor expresión de PAI-1, por consiguiente, la administración de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAS) e inhibidores de la aldosterona puede reducir los niveles del mismo, disminuyendo el estado protrombótico en pacientes hipertensos⁸.

Los niveles plasmáticos de PAI-1 se han correlacionado con la estructura de su gen (Cromosoma 7 -q21.3-q22) y la presencia de alguno de los 8 polimorfismos conocidos⁹. Este gen posee 9 exones y 8 intrones. Niveles elevados de PAI-1 han sido encontrados en una variante polimórfica en el número de bases de guanina (4G en vez de 5G) en la posición 675 corriente arriba del sitio de inicio de transcripción. El sitio 5G se une al E2F, una proteína represora de transcripción, explicando la diferencia en la expresión del gen¹⁰. Estudios han encontrado niveles elevados de PAI-1 en homocigotos para el alelo 4G, siendo aún mayores en aquellos que presentaban diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria e hipertriacilgliceridemia⁹. La interacción con los triacilglicéridos (TAG) se establece a nivel genético, dado que existe

una región de respuesta a los TAG adyacente al sitio 4G/5G^{17,18}. Sin embargo, los estudios al respecto no son concluyentes, quedando por establecerse con mayor claridad la relación entre el polimorfismo genético, la expresión y actividad del PAI-1, su trascendencia clínica y la posibilidad de clasificar estas diferencias genéticas como factores de riesgo para alguna patología.

Por último, algunos elementos inflamatorios como Interleucinas 1 y 6, Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), radicales libres de oxígeno y proteína C reactiva se han asociado con un aumento en la expresión de PAI-1⁸.

Funciones del PAI-1 en la sangre y los tejidos

La degradación de la fibrina en el sistema vascular está mediada por la activación del zimógeno conocido como plasminógeno por acción del t-PA, convirtiéndolo en plasmina. Esta proteasa de serina es responsable de la disolución de coágulos. El t-PA es el PA predominante en la sangre y el u-PA es el que predomina en los tejidos, siendo este último responsable de la activación de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), como la colagenasa. El PAI-1 inhibe al u-PA y al t-PA, formando un complejo irreversible, que es consumido en el proceso¹⁰. La inhibición de la actividad del PA en plasma por acción del PAI-1 es indispensable para mantener la hemostasis y prevenir la aparición de una diátesis hemorrágica⁸. La acción del PAI-1 sobre el u-PA disminuye la activación de las MMPs, inhibiendo la degradación de matriz extracelular, así como la acción de otras proteasas¹⁹.

El PAI-1 también afecta ciertos procesos celulares por vías independientes de la inhibición de los PAs. Particularmente, modula la adhesión y migración celular y tiene un rol importante en los procesos de inflamación, cicatrización, angiogénesis y metástasis de células tumorales. Estas actividades involucran una compleja interacción entre PAI-1, vitronectina, receptor del u-PA y ciertas integrinas, con diferentes resultados dependiendo de la célula y la composición de su microambiente inmediato. Varios estudios han descrito una acción promotora de la migración en células tumorales y una relación positiva entre el PAI-1 y la angiogénesis, dado que al prevenir la degradación excesiva de la matriz extracelular mantiene la base necesaria para la migración de las células endoteliales y la formación del vaso^{10,20}. Por último, algunos autores han descrito la inhibición de la migración y proliferación las células musculares lisas vasculares (VSMCs) por parte del PAI-1^{19,21}, inhibición de la actividad de la Proteína C,²¹ así como una relación inversa entre hipertensión y niveles de PAI-1²².

Asociación del PAI-1 con la aterosclerosis y enfermedad coronaria

Desde hace más de dos décadas se sabe que niveles elevados de PAI-1 en sangre constituyen un factor

de riesgo para infarto de miocardio,⁶ al favorecer la trombosis, la cual a su vez genera más trombosis, dado que la trombina y otros componentes del trombo son poderosos agonistas de la agregación plaquetaria y de la cascada de la coagulación, iniciándose y posteriormente, perpetuándose un ambiente pro-trombótico local^{8,24}.

La persistencia de la fibrina puede potenciar la fibrosis, la aterogénesis y la trombosis arterial, así como, aumentar la formación de neoíntima en respuesta al daño oxidativo. Painter y colaboradores²⁵ demostraron que un aumento en el PAI-1 inactiva los mecanismos de defensa antitrombóticos y resulta en el desarrollo de trombos arteriales coronarios espontáneos en ratones transgénicos. En el PHS (Physicians' Health Study) un aumento en la actividad del PAI-1 se asoció con aumentos en los eventos coronarios²⁶. Así mismo, estudios recientes sugieren que la homocigocidad para el alelo 4G del gen del PAI-1 puede ser un factor de riesgo independiente en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular²⁷. Otros estudios han demostrado aumentos en los niveles de ARNm de PAI-1 en vasos ateroscleróticos, los cuales se correlacionan con la severidad de la lesión aterosclerótica⁶.

Evolución de la placa ateromatosa vulnerable

La estabilidad de la placa ateromatosa es un punto clave en el desarrollo de un evento coronario agudo, dado que la ruptura de la misma es el evento desencadenante del trombo oclusivo. Dicha estabilidad está determinada por los componentes de la placa y su concentración, de forma tal que el predominio de uno u otro elemento harán la placa más o menos estable. La American Heart Association (AHA) desarrolló una clasificación para las placas basándose en estos aspectos^{28,17}. Las placas que tienen un núcleo lipídico separado del lumen vascular por una capa gruesa de tejido fibroso, con alto contenido de colágeno tipo I y VSMCs son capaces de soportar un estrés elevado generado por fuerzas tensoras sin romperse¹⁹. Las placas más propensas a ruptura son aquellas con predominio lipídico y bajo contenido de VSMCs, cubiertas por capas fibrosas finas, siendo estas las responsables de la mayoría de los eventos coronarios agudos²¹.

El PAI-1 disminuye la proliferación y migración de VSMCs hacia la neoíntima produciendo un ateroma relativamente carente de las mismas. Si consideramos que las VSMCs producen colágeno y elastina, elementos que contribuyen a engrosar la capa fibrosa de la placa haciéndola más estable, altos niveles de PAI-1 generan placas con escaso contenido fibrótico, aumentando la posibilidad de ruptura de las mismas^{29,42}. Además, el aumento del PAI-1 puede potenciar la formación de la placa por sus efectos sobre el sistema fibrinolítico, al favorecer la persistencia y propagación de microtrombos, los cuales contienen mitógenos que exacerban la aterotrombosis²⁵.

Relación con estados de insulino resistencia y el síndrome metabólico

La resistencia a la acción de la insulina, asociada o no a diabetes tipo 2 (DM2), se ha asociado con alteraciones en la fibrinólisis sanguínea debido a que por un lado la hiperinsulinemia tiene un efecto estimulante sobre la expresión de PAI-1 y por el otro, a que induce la aparición de dislipidemias altamente aterogénicas, como la hipertriacilgliceridemia con HDL bajas, LDL pequeñas y densas y acumulación de remanentes. Mas aún, tanto las LDL glucosiladas como las oxidadas y la lipoproteína(a) [Lp(a)] pueden inducir la síntesis de PAI-1 en células endoteliales. Los ácidos grasos libres (AGL) y los triglicéridos, los cuales se encuentran elevados en estados de insulinoresistencia, pueden aumentar la expresión y actividad de PAI-1, por lo que los niveles elevados de PAI-1, con un desbalance de la hemostasia a favor de la trombosis, forman parte del síndrome metabólico.⁴³ El impacto de la insulina sobre la expresión de PAI-1 parece estar mediada por la estabilización de su ARN-m, mediante la vía de las MAPK⁴⁴.

Por otra parte, aunque las plaquetas y las células endoteliales son la principal fuente de PAI-1, el tejido adiposo también lo produce, por lo que la obesidad contribuye a la aparición de estados pro-trombóticos a un punto capaz de igualar o exceder la de otros tejidos. Además se ha demostrado que los niveles del PAI-1 están elevados en roedores y humanos obesos. En adición a esto, los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 son regulados en alta en el tejido adiposo por la acción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), angiotensina II, hiperinsulinemia e hipertriacilgliceridemia, de los cuales todos son producidos en exceso en estados de obesidad e insulinoresistencia⁴⁵.

PAI-1 y restenosis

La restenosis y la respuesta vascular al daño reflejan la proliferación de las VSMCs, mecanismo que se encuentra inhibido por acción del PAI-1. Por consiguiente, podría establecerse que el PAI-1 constituye un elemento favorable al inhibir la restenosis. Sin embargo, cuando existe daño vascular oxidativo hay un aumento en la expresión de PAI-1 que favorece la formación de neoíntima al proveer una base de fibrina para la deposición de tejido fibrótico y la proliferación de las VSMCs, favoreciendo por consiguiente la restenosis. Dado que la proliferación de los diversos tipos de células más que un aumento en la migración es el proceso principal en la restenosis, la limitación de la migración de las VSMCs por parte del PAI-1 no contribuye a disminuir el proceso de restenosis. Estas interpretaciones se correlacionan con hallazgos de diferentes estudios en los que se ha demostrado que en pacientes con DM2 sujetos a intervenciones coronarias percutáneas (una forma de daño vascular), el PAI-1 se incrementa favore-

ciendo la restenosis. En segundo lugar, las lesiones restenóticas en pacientes con diabetes son, de forma característica de contenido esclerótico rico en colágeno y no en VSMCs. Esto sugiere que un proceso fibrótico acelerado es característico de la evolución de las lesiones restenóticas en pacientes diabéticos posterior a la angioplastia⁸.

Implicaciones clínicas

Al considerar al PAI-1 como uno de los factores causales en la evolución de placas vulnerables cuando se encuentra en concentraciones elevadas, sería ideal poder disminuir su sobreexpresión para generar así beneficios clínicos. Actualmente, esto se logra con varios de los fármacos y modificaciones del estilo de vida, utilizados en el manejo de pacientes con riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria. Estos incluyen drogas hipolipemiantes, como las estatinas y los fibratos, las cuales al mejorar el perfil lipídico revierten los efectos de potenciación que estos ejercen sobre el PAI-1. Además, varios estudios han descrito a la disminución del PAI-1 como un efecto pleiotrópico de las estatinas. La inhibición del SRA por los IECAS, el aumento de la sensibilidad de la insulina con tiazolidinedionas, dieta y ejercicio, y la disminución de la hiperinsulinemia compensatoria al mejorar los niveles de glicemia con metformina y tiazolidinedionas, son medidas que tienen un efecto antitrombogénico al disminuir la expresión del PAI-1.⁸

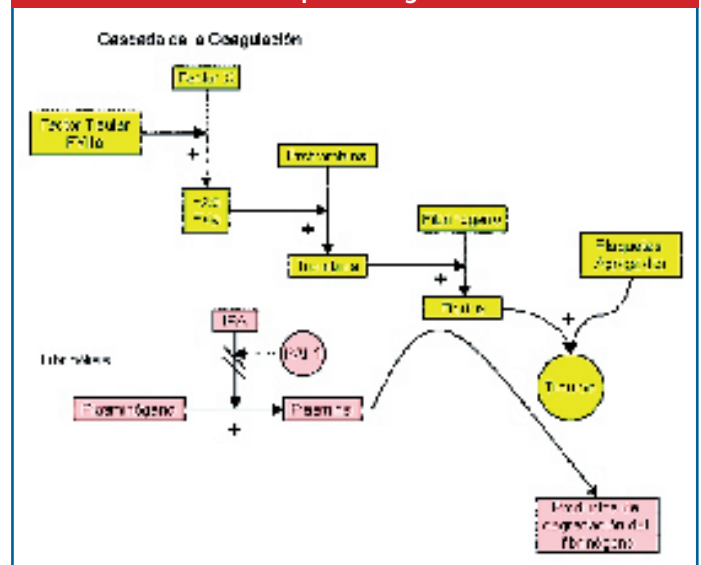
El desarrollo de antagonistas específicos del PAI-1 podría proveer un alcance más poderoso en la modulación de la actividad del PAI-1, atenuando sus efectos sobre el desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, es necesario considerar los riesgos teóricos asociados con la generación de inhibidores específicos de PAI-1, como el de facilitar la migración celular y lo consecuente metástasis de células tumorales ocultas, así como la aplicabilidad real y la relación riesgo/beneficio generada por los mismos. A pesar de estas condiciones, el estudio del PAI-1 y la posibilidad de regularlo abre nuevas alternativas en el manejo de pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad coronaria aguda.

Valor pronóstico

Una disminución en la actividad fibrinolítica se ha asociado con reducción en el riesgo de eventos asociados a enfermedad coronaria y la mortalidad por las mismas. Sin embargo, el valor pronóstico de las variables es aún controversial. Por un lado, estudios han logrado correlacionar el PAI-1 como factor de riesgo independiente para muerte post IM y recurrencia de eventos cardiovasculares, como se demostró en el APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm)⁸. Por otra parte, estudios han arrojado resultados opuestos, probablemente porque los parámetros fibrinolíticos están estrechamente relacionados con otros factores de riesgo como insulinoresistencia y marcadores de inflamación. El ajuste de estas variables podría reducir el valor pronóstico del PAI-1.

El sistema fibrinolítico endógeno está representado por el equilibrio entre los activadores del plasminógeno (principalmente el de tipo tisular) y los inhibidores de dichos activadores (como el inhibidor del activador del plasminógeno-1). Debido a que siempre se lleva a cabo; de forma continua y en bajo grado; el proceso de la coagulación, la actividad fibrinolítica es necesaria para mantener la fluidez de la sangre. Una inhibición excesiva de la fibrinólisis llevaría a la coagulación y trombosis, procesos necesarios para la aparición de un evento cardiovascular⁴⁶. Muchos clínicos que trabajan en el campo de la trombosis se muestran escépticos acerca del efecto individual de las proteínas del sistema de coagulación o fibrinolítico como causa de enfermedad vascular ateromatosa y trombosis. No obstante, actualmente es razonable considerar al PAI-1 como uno de los factores que contribuyen en la interacción del complejo genético/ambiental relacionado con la formación y disolución del trombo. La mayoría de los pacientes con infarto al miocardio tienen una historia familiar de enfermedad arterial coronaria, son obesos, muchos de ellos tienen diabetes y dislipidemia, fuman y son sedentarios, por lo que cualquier teoría de enfermedad aterosclerótica debe tomar en cuenta todos estos factores para ser biológicamente plausible. Las relaciones entre el gen del PAI-1 y estos factores de riesgo clásicos ayudan a explicar algunas de las asociaciones reportadas entre la insulinoresistencia y el riesgo de trombosis²⁷.

Fig. 1. Acción del Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI-1) en la fibrinólisis.
tPA activador tisular del plasminógeno



Referencias

1. Hansson, G. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95
2. Wilhelmssen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984;311:501-505
3. Hankey, G. Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke: What Is Their Potential?. *Stroke.* 2006;37:2181-2188
4. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality. An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:1799-1809
5. Loskutoff DJ. A slice of PAI. *J Clin Invest.* 1993;92:2563
6. Hamsten, A. De Faire, U. Walldius, G. Dahlen, G. Szamosi, A. Landou, C. Blombäck, M. Wiman, B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet.* 1987;2:3-9
7. Eitzman, D. Westrick, R. Xu, Z. Tyson, J. Ginsburg, D. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against atherosclerosis progression in the mouse carotid artery. *Blood.* 2000;96(13):4212-4215
8. Sobel, B. Taatjes, D. Schneider, D. Intramural Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 and Coronary Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003;23:1979
9. Cesari, M. Rossi, G. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Ischemic Cardiomyopathy. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1999;19:1378-1386
10. Eddy, A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;238(2):F209-F220
11. Bouchie, JL. Hansen, H. Feener, EP. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18: 1771-1779
12. Essig, M. Vrtovsniak, F. Nguyen, G. Sraer, JD. Friedlander, G. Lovastatin modulates in vivo and in vitro the plasminogen activator/plasmin system of rat proximal tubular cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1377-1388.
13. Gallicchio, M. Hufnagl, P. Wojta, J. Tipping, P. IFN-gamma inhibits thrombin- and endotoxin-induced plasminogen activator inhibitor type 1 in human endothelial cells. *J Immunol.* 1996;157: 2610-2617.
14. Winkler, UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas.* 1996;24:147-155.
15. Gebara, O. Mittleman, MA. Sutherland, P. Lipinska, I. Matheny, T. Xu, P. Welty, FK. Wilson, P. Levy, D. Muller, JE. Tofler, GH. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 1995;91:1952-1958.
16. Scarabin, PY. Plu-Bureau, G. Zitoun, D. Bara, L. Guize, L. Samama, MM. Changes in haemostatic variables induced by oral contraceptives containing 50 micrograms or 30 micrograms of estrogen: absence of dose-dependent effect on PAI-1 activity. *Thromb Haemost.* 1995;74:928-932
17. Panahloo, A. Mohamed-Ali, V. Lane, A. Green, F. Humphries, SE. Yudkin, JS. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene. *Diabetes.* 1995; 44: 37-42.
18. Eriksson, P. Nilsson, L. Karpe, F. Hamsten, A. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 20-26.
19. Davies, MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996; 94: 2013-2020
20. Pepper, M. Role of the Matrix Metalloproteinase and Plasminogen Activator-Plasmin Systems in Angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.,* Jul 2001; 21: 1104 - 1117
21. Fay, W. Garg, N. Sunkar, M. Vascular Functions of the Plasminogen Activation System. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1231-1237
22. Rezaie, AR. Vitronectin functions as a cofactor for rapid inhibition of activated protein C by plasminogen activator inhibitor-1: implications for the mechanism of profibrinolytic action of activated protein C. *J Biol Chem.* 2001; 276: 15567-15570
23. Kaikita, K. et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Deficiency Prevents Hypertension and Vascular Fibrosis in Response to Long-term Nitric Oxide Synthase Inhibition. *Circulation.* 2001;104: 839 - 844
24. Feinbloom, D. Bauer, K. Assessment of Hemostatic Risk Factors in Predicting Arterial Thrombotic Events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:2043-2053
25. Painter, E. et al. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation.* 2002; 106: 491-496.
26. Ridker, PM. Vaughan, DE. Stampfer, MJ. Manson, JE. Hennekens, CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet.* 1993;341:1165-1168.
27. Kohler, HP and Grant, PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342: 1792-1801.
28. Stary, HC. Chandler, AB. Dinsmore, RE. Fuster, V. Glagov, S. Insull, W. Rosenfeld, ME. Schwartz, CJ. Wagner, WD. Wissler, RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-1374
29. Davies, MJ. Richardson, PD. Woolf, N. Kratz, DR. Mann, J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle content. *Br Heart J.* 1993; 69: 377-38.
30. Falk, E. Shah, PK. Fuster, V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92: 657-671.
31. Davies, MJ. Woolf, N. Rowles, P. Richardson, PD. Lipid and cellular constituents of unstable human aortic plaques. *Basic Res Cardiol.* 1994;89:33-39.
32. Lendon, CL. Davies, MJ. Born, GVR. Richardson, PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis.* 1991;87:87-90.
33. Davies, MJ. Woolf, N. Katz, DR. The role of endothelial denudation injury, plaque fissuring and thrombosis in the progression of human atherosclerosis. *Atheroscler Rev.* 1991;23:105-113.
34. Davies, MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation.* 1990;80(II):38-II-46.
35. Llorente-Cortés, V. Badimon, L. LDL Receptor-Related Protein and the Vascular Wall: Implications for Atherothrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:497-504
36. Richardson, PD. Davies, MJ. Born, GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of the coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1989;2:941-944.
37. Cheng, GC. Loree, HM. Kamm, RD. Fishbein, MC. Lee, RT. Distribution of circumferential mechanical stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation.* 1993; 87: 1179-1187.
38. Gertz, SD. Roberts, WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol.* 1990;66:168-172.
39. Vito, RP. Whang, MC. Giddens, DP. Zarins, CK. Glagov, S. Stress analysis of the diseased arterial cross-section. *ASME Adv Bioeng Proc.* 1990;19:273-278.
40. Loree, HM. Kamm, RD. Stringfellow, RG. Lee, RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res.* 1992;71:850-858.
41. Benditt, EP. Benditt, JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973;70:1753-1756
42. Murry, C. Gipaya, C. Bartosek, T. Benditt, E. Schwartz, S. Monoclonality of smooth muscle cells in human atherosclerosis. *Am J Pathol.* 1997;151:697-705.
43. Alessi, M. Juhan-Vague, I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome: Links, Causes, and Consequences. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:2200-2207
44. Fattal, PG. Schneider, DJ. Sobel, BE. Billadello, JJ. Post-transcriptional regulation of expression of plasminogen activator inhibitor type 1 mRNA by insulin and insulin-like growth factor 1. *J Biol Chem.* 1992; 267:12412-12415.
45. Lau, D. Dhillon, B. Yan, H. Szmítok, P. Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H2031-H2041
46. Fonseca, V. Desouza, C. Asnani, S. Jialal, I. Nontraditional Risk Factors for Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrine Reviews.* 2004;25:153-175

V

Valores de presión arterial en niños, niñas y adolescentes de educación básica y diversificada inscritos en el Ministerio de Educación en el municipio San Cristóbal para el periodo 2006-07

Jesús López Rivera*, José Ramón Zapata Castillo*, Rafael Dorante*, Stella Pereira*, Adayully Andrade**, Elizabeth Gandica***

*Unidad de Cardiología.FUNDAMED

Consulta de Hipertensión Arterial

Hospital Central San Cristóbal, MS

Centro Clínico San Cristóbal,*Universidad Experimental del Táchira

Recibido: 12/07/2007

Aceptado: 10/08/2007

157

Abstract

An observational and transversal study was made with children (boys and girls) and adolescents of both genders, filed in the records of Educative Zone of Ministry of Education, living within the limits of the San Cristobal municipality, capital of the state Tachira in Venezuela, during the period 2006 – 07, due to the absence of up-to-date tables showing reliable date about arterial blood pressure values of specific population classes in the above mentioned area.

A representative sample of this student cohort was taken with an interval of confidence of 95% and standard error of 3%, distributed at random in 3 institutions representing public, private, and mixed sectors.

Arterial blood pressure and anthropometric measures were taken to every one of the selected subjects in order to build the tables of percentiles of arterial pressure in accordance with age, gender, and percentiles of size; a body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC).

A secondary objective was accomplished after these tables were constructed: to evaluate a possible correlation between AC, BMI and the percentiles 90 and 95 of arterial pressure by gender, age and percentiles of size, with the result that no correlation was found.

Key words: blood pressure, children, adolescents

Resumen

En vista que a la fecha no existen tablas actuales de los valores de presión arterial para la población infantil y adolescentes en la ciudad de San Cristóbal, Táchira, se decidió realizar un estudio de carácter observacional, transversal, del número de inscritos en la zona educativa del ministerio de educación (ME) de los niños, niñas y adolescentes en el municipio San Cristóbal para el periodo 2006 – 07, se tomo de la matrícula una muestra representativa con un intervalo de confianza del 95% y un error estándar del 3%, distribuidos luego de una selección de azar simple 3 instituciones representativas, pública, mixta y privada, luego a todos y cada uno de los integrantes de las mismas se les tomo presión arterial, y medidas antropométricas, se procedió a la construcción de las tablas de percentiles de presión arterial de acuerdo a la edad, género y percentiles de talla, como la de percentiles de índice de masa corporal (IMC) y de circunferencia abdominal (CA). Luego se procedió como objetivo secundario evaluar si existe o no la correlación entre la CA e IMC y los percentiles 90 y 95 de presión arterial por género, edad y percentil de talla, no encontrando para estos correlación.

Palabras claves: Presión arterial, niños, adolescentes

La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular, esta exhibe una correlación de carácter lineal y continua de riesgo en la medida que se incrementa tanto en sus valores de presión sistólico o diastólico¹. Avances considerables se han producido en la detección, evaluación, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, sin embargo la toma de la presión arterial continua siendo el método ideal para la detección de la hipertensión arterial².

En la población infantil y de adolescentes las causas de hipertensión arterial en su mayoría son de origen secundario, principalmente patología renal³, la toma de la presión arterial debe ser un procedimiento de carácter obligante en las consultas de niño sano a partir de los 3 años, y en caso de estar normal debería repetirse la toma en cada consulta anual, la toma de la presión arterial en niños, niñas y adolescentes debe realizarse preferiblemente con esfigmomanómetros, utilizando la técnica auscultatoria⁴, existen variaciones significativas en el mismo género y edad en los niños con respecto a la talla pudiendo producir error en la interpretación de las cifras de presión arterial y en consecuencia en la clasificación inadecuada de los valores obtenidos, por ello es necesario establecer la correlación de los valores de presión arterial con los percentiles de talla para género y edad. El valor que permite la clasificación de la hipertensión arterial en niños esta determinada por la cifra de presión sistólica y/o diastólica que alcance o sobrepase el percentil 95 para su edad, género y percentil de talla, se ha establecido que aquellos valores que estén por encima del percentil 90 y por debajo del percentil 95 son los prehipertensos, estadio 1 si la presión arterial esta por encima del percentil 95 y por debajo de percentil 99 + 5 mm de Hg, y estadio 2 si es mayor al percentil 99 + 5 mm de Hg⁵.

En San Cristóbal, estado Táchira, a la fecha de este trabajo no existe una tabla de los valores normales de presión arterial para niños, niñas y adolescentes, el valor utilizado según lo informado verbalmente por los pediatras, cardiólogos pediatras y nefrólogos pediatras entrevistados en los servicios de pediatría, cardiología y nefrología del Hospital Central San Cristóbal del Estado Táchira es el de Fundacredesa que esta referenciado solo a los valores de presión arterial por edad y género, y los referenciados al IV reporte para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and adolescents.(IV report)⁵

El síndrome metabólico esta caracterizado por un

aumento de la CA, con hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y resistencia a la insulina⁶, en niños existe controversia si el aumento de la CA esta correlacionada con estos hallazgos⁷, en San Cristóbal no se ha correlacionado a la fecha los hallazgos de prehipertensión e hipertensión arterial en niños con la CA, por lo que se realizó como objetivo secundario esta correlación entre los percentiles 90 y 95 de presión arterial sistólica/diastólica y CA.

Se realizó un estudio de carácter observacional, transversal sobre la matrícula de niños, niñas y adolescentes inscritos para educación básica y diversificada del periodo 2006 – 07 en la zona educativa para el municipio San Cristóbal del Estado Táchira, el número fue de 225.228 inscritos, se decidió tomar una muestra de este universo que tuviese un intervalo de confianza del 95% y un Error Estándar del 3%, para niños, niñas y adolescentes desde 1er grado al 5to año de diversificado, luego se agruparon las instituciones de educación por su carácter de pública, mixta y privada, y se procedió entre ellas de acuerdo al criterio de que la matrícula fuese común, es decir el mismo número de inscritos por grado y/o año de educación básica y diversificada, a una selección simple al azar tipo lotería. Se seleccionaron 3 instituciones una pública, una mixta y una privada, y se estudiaron 3300 niños, niñas y adolescentes.

Se realizó la elaboración de una ficha donde se incluía el nombre, edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica sentado, peso, talla, circunferencia abdominal y se calculaba el IMC de acuerdo al peso / talla 2.

Se escogió el personal quien colaboró en la toma de presión arterial y variables antropométricas de los cursantes para TSU de enfermería del V semestre del Instituto Universitario Gran Colombia (IUGC), y se les instruyo para la toma de presión arterial de acuerdo al IV report, posteriormente se realizó con el grupo seleccionado una prueba de confrontación con 2 expertos para la toma de presión arterial y demás variables antropométricas considerando aptos para realizar la encuesta aquellos cuyas tomas de presión arterial no variaran en más de 2 mm de Hg de los observadores expertos.

Se escogieron esfigmomanómetros de mercurio de mesa, Riester, calibrados a cero su columna de mercurio, brazaletes de 18 cm de longitud y de una circunferencia máxima para niños de 22 cm, y de

24 cm de longitud y de 26 cm de circunferencia máxima para adolescentes como brazaletes estándar para brazos más gruesos. En todo caso debería la bolsa inflable del brazalete cubrir en longitud el 40% del brazo entre una línea trazada desde el acromio al olécrano, y con un ancho de por lo menos el 80% del brazo⁸.

Se utilizó un peso balanza / tallímetro Health o Meter, con escala en kilogramos y centímetros, cinta métrica con escala en centímetros.

Se realizó a cada niño, niña y adolescentes de acuerdo a un cronograma de visitas por institución seleccionada, y previo consentimiento por escrito de los padres, madres, o representantes y el director de la institución, la toma de presión arterial de acuerdo al IV report. Es decir se tomo presión arteria luego de un reposo de 5 minutos y habiendo sido garantizado por el profesor guía que no había previo a la toma la ingestión de comida, actividad física u otra actividad como examen, test, presentación de trabajo, etc que pudiera producir alguna preocupación en el niño, igualmente se les explico a los niños en conjunto la naturaleza del examen que se les realizaría, Luego de un reposo de cinco minutos y en posición sentada, con la espalda apoyada al espaldar de la silla, con las piernas en reposo ambas apoyadas sobre el piso, y con el brazo derecho apoyado a la altura del corazón, se coloco la campana a dos través de dedo sobre la fosa cubital, se insufló el brazalete a 20 mm de Hg por encima del colapso palpatorio del pulso radial y se desinfló el brazalete a una velocidad de 2 mm de Hg por segundo, tomándose el primer ruido como la presión arterial sistólica y luego el V ruido, es decir la desaparición de los ruidos de Korotkoff, como la presión arterial diastólica^{9,10}, luego de dos minutos se tomo una segunda toma en iguales condiciones, se tomo igualmente de pie luego de dos minutos en esta posición la presión arterial, se promediaron las dos tomas en posición sentada, y esta fue la utilizada como presión arterial.

Se tomaron las medidas de peso solo en ropa interior y sin calzados, y las de talla, como la circunferencia abdominal, tomadas estas a la altura de las líneas supra espinosas.

Obtenidos todos estos datos crudos se realizaron los cálculos de percentiles de talla, peso, CA, IMC y de presión arterial, por género y edad, y se construyo las tablas de asociación entre los percentiles de talla y presión arterial. Igualmente se procedió a estudiar si existía alguna correlación entre los percentiles 90 y 95 de presión arterial por género, edad y percentiles de talla y la CA e IMC. Se utilizaron medidas de carácter de correlación lineal, logarítmica, y parabólica, como se realizó el contraste de hipótesis negativa a través de la T de Student para negar o probar la

existencia de correlación entre la CA e IMC y los percentiles 90 y 95 de presión arterial.

Resultados

Los resultados son mostrados en las tablas de percentiles de talla y presión arterial por género y edad.

Como se observa en los gráficos no hay correlación entre los percentiles de CA e IMC y los percentiles de 90 y 95 de presión arterial. La distribución existente es muy amplia en su distribución.

La hipótesis que si existe o no correlación por género, edad y percentiles 90 y 95 con los de CA e IMC para el mismo género y edad fue negativa, es decir se demostró que para esta población en particular no hay correlación entre estos parámetros.

Discusión

Se crea para los escolares de básica y diversificada para el municipio San Cristóbal del Estado Táchira las tablas de presión arterial por percentiles de Talla y presión arterial, permitiendo las mismas la adecuada clasificación de presión arterial y estratificación de riesgo en caso de estar en el percentil 90 o por encima del mismo de los niños, niñas y adolescentes de este municipio. Es necesario para su utilización la determinación del percentil de talla, se puede utilizar la tabla anexa, y luego contrastar este con el valor de presión arterial obtenido, en el cruce de los percentiles estará entonces el niño o adolescente investigado, por ejemplo un niño de 10 años que se encuentre en el percentil 10 de talla y que tenga una presión arterial sistólica de 110 mm de Hg estará en el percentil 95 para su presión mientras que si se encuentra en el percentil 90 de talla estará en el percentil 50 de presión arterial, lo que demuestra que en niños, niñas y adolescentes la talla si influencia la clasificación de presión arterial.

Se observa también que en la medida que aumenta la edad del escolar se incrementan los valores de presión arterial, esta correlación para este grupo estudiado es consistente para la presión arterial diastólica no así para la sistólica, lo que puede ser por el número de la muestra, que no en todos los percentiles el número de sujetos estudiados fuera el mismo, lo que como en consecuencia traería desequilibrio y sesgo en la misma, y a pesar del análisis estadístico que

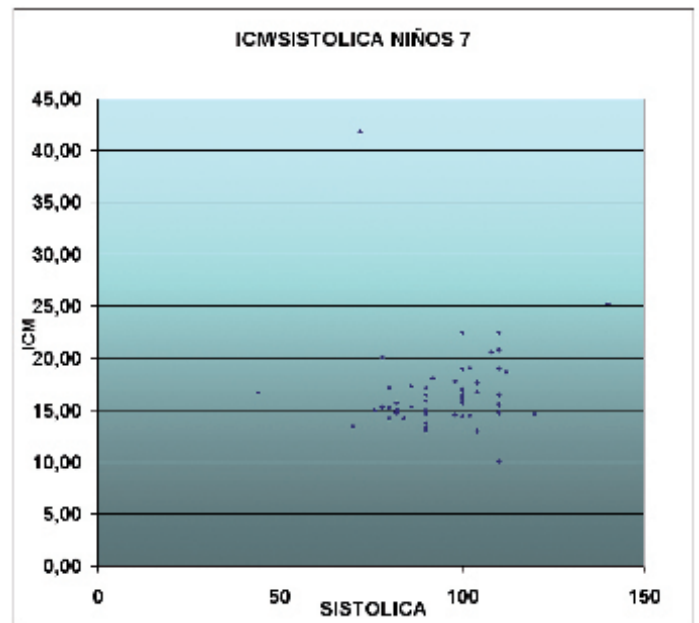
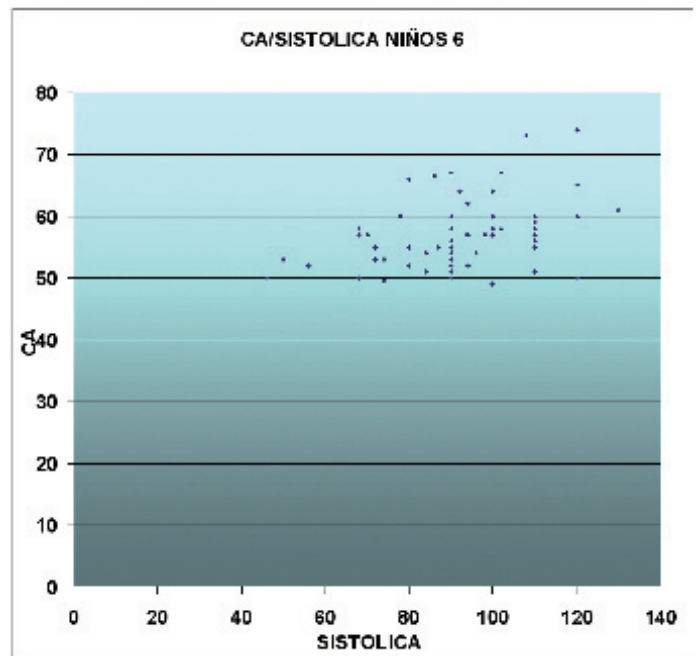
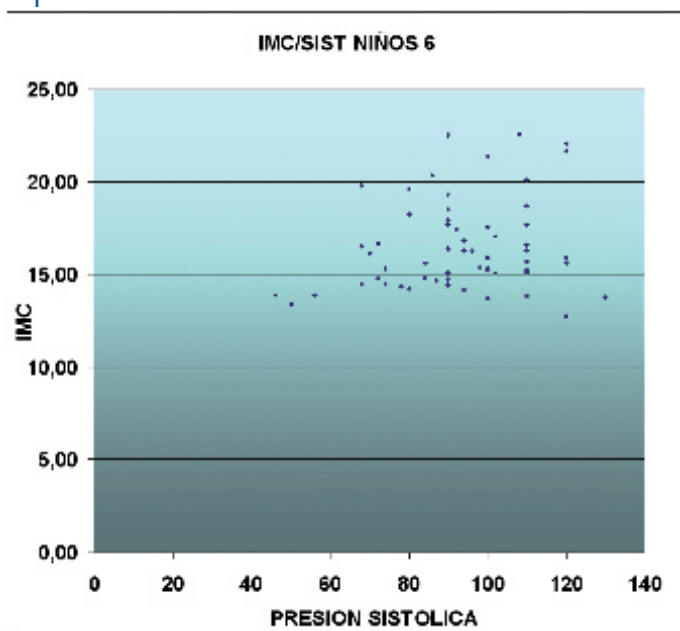
produce estos resultados que son significantes para el municipio debería para otro estudio incluir una muestra mayor que no mostrase variación significativa entre los percentiles, puesto que los intervalos de confianza de algunos de ellos son mas amplios.

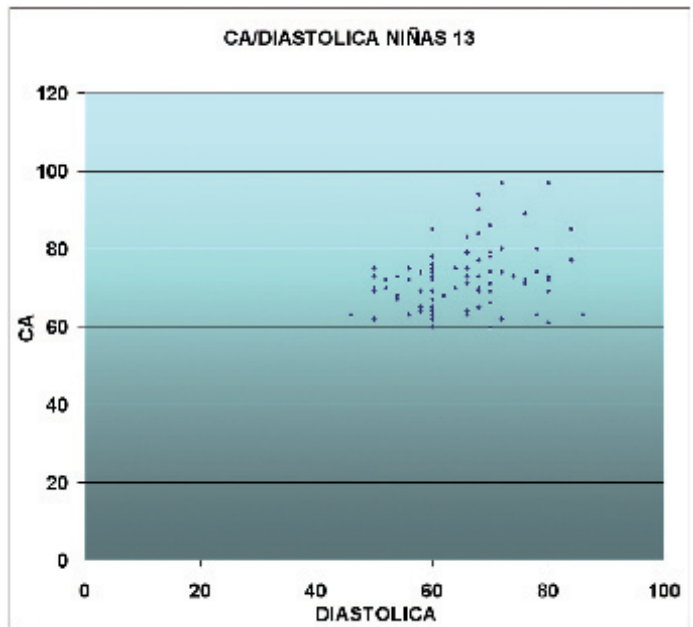
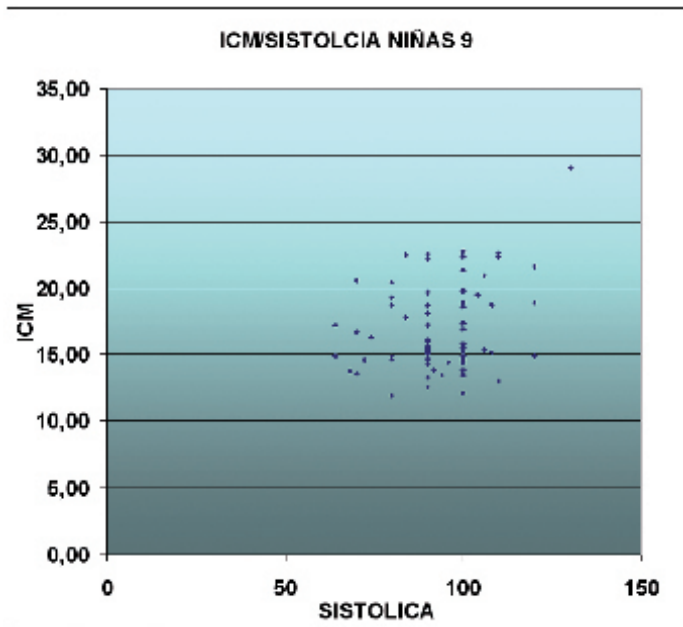
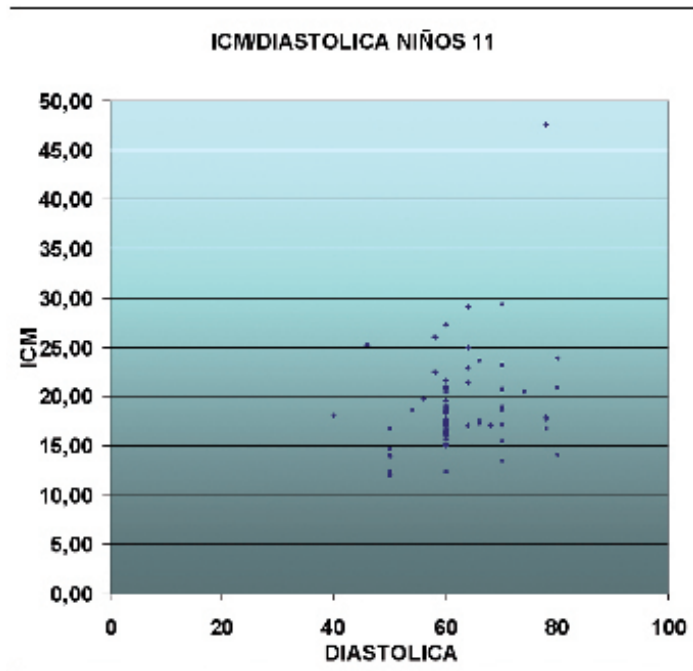
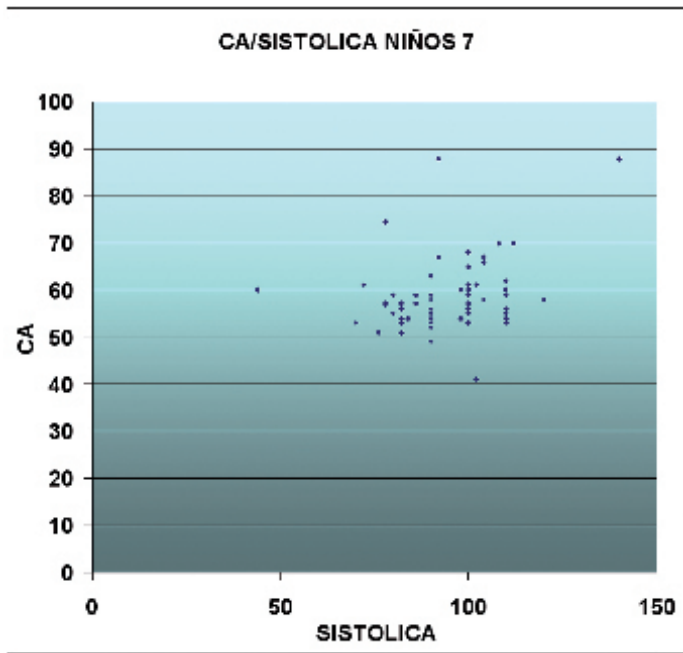
No existen variaciones significativas del presión arterial entre las mismas edades y género y percentil de talla, excepto para los grupos de 16 y 17 años donde los varones a igual percentil de talla muestran mayores valores de presión arterial sin embargo estadísticamente no fue significativo.

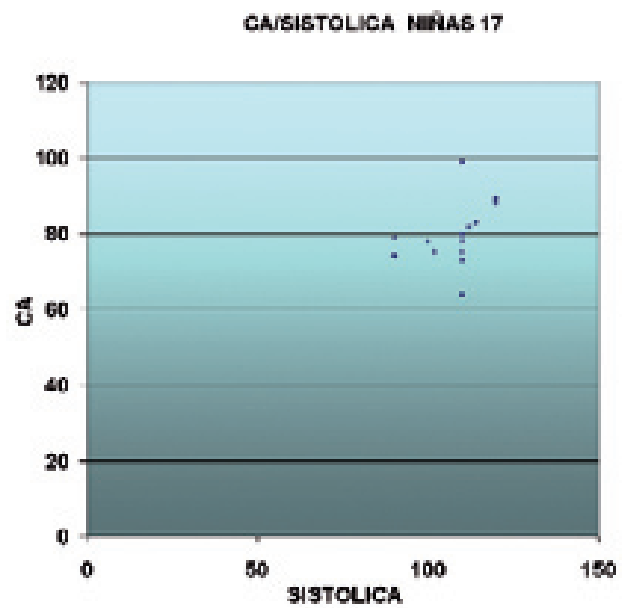
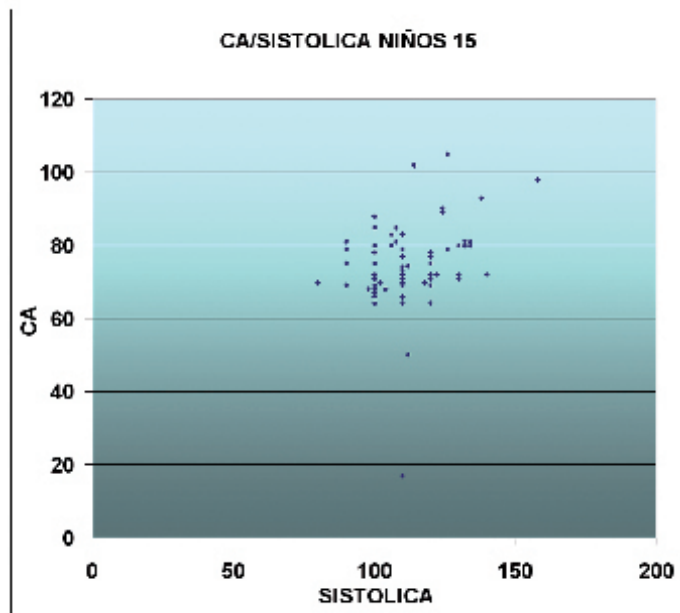
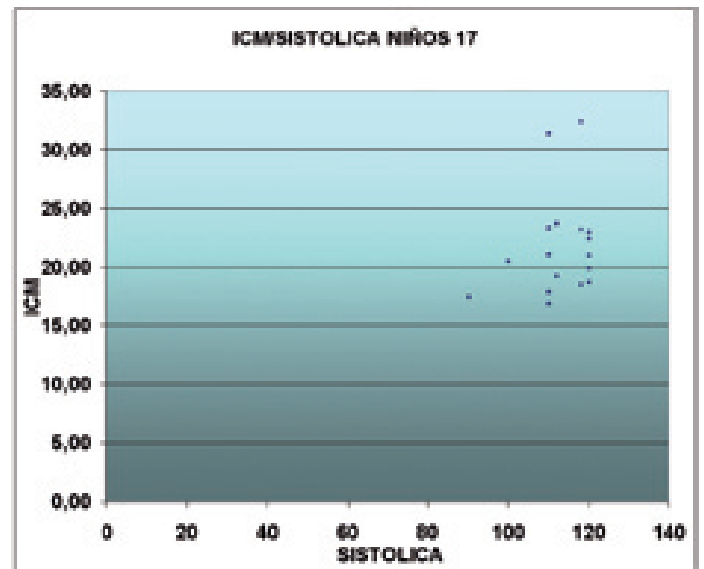
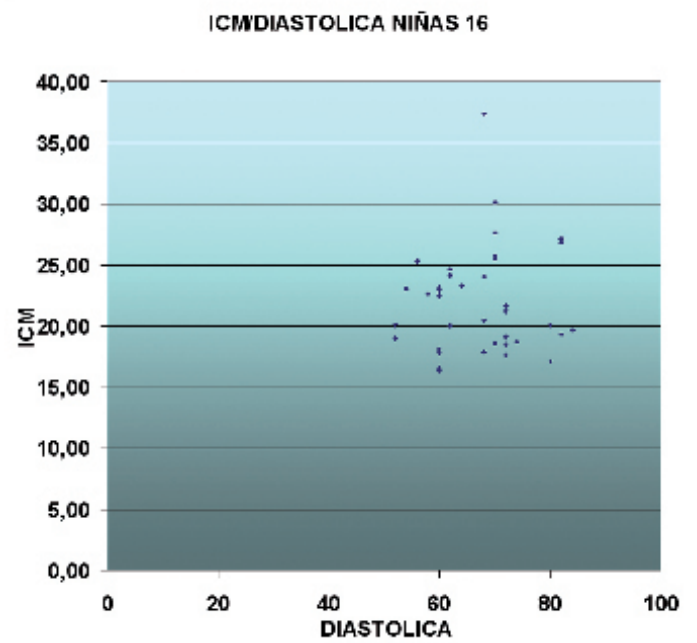
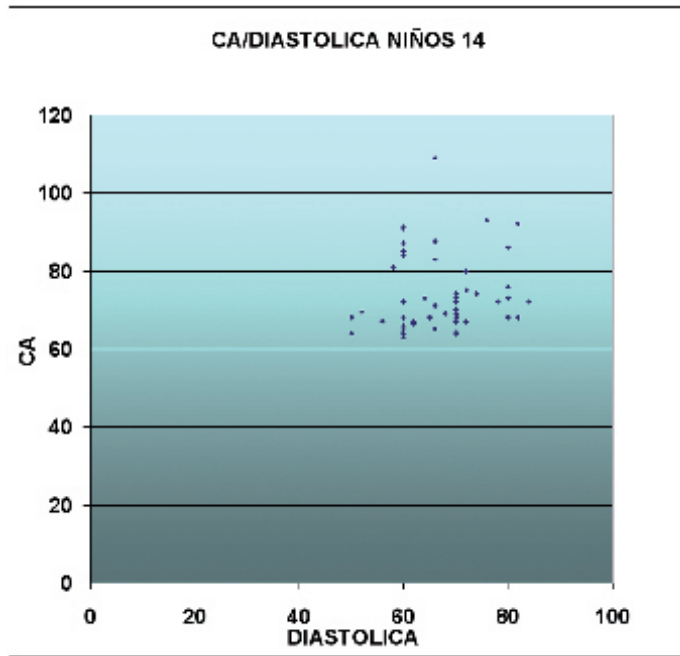
El análisis de correlación entre la CA, e IMC y los percentiles 90 y 95 de presión arterial demostró la inexistencia de esta asociación por lo que se plantea que es prematuro observar a estas edades el impacto de la asociación de la CA o el IMC en la presión arterial y que la elevación de la misma se produce mas tardíamente una vez establecido como tal el síndrome metabólico.

Conclusión

Se crea para el municipio San Cristóbal del Estado Táchira la tabla que asocia los percentiles de presión arterial y de talla, por género y edad, para los niños, niñas y adolescentes.







NIVELES PARA NIÑOS POR EDAD Y PERCENTILES DE TALLA														NIVELES PARA NIÑAS POR EDAD Y PERCENTILES DE TALLA																														
EDAD	SISTOLICA							DIASTOLICA							EDAD	SISTOLICA							DIASTOLICA																					
	PERCENTILES TALLA							PERCENTILES TALLA								PERCENTILES TALLA							PERCENTILES TALLA																					
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90		P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75
6 AÑOS	P50	88	88	77	48	101	81	94	40	43	45	55	60	60	50	P50	100	100	100	80	30	01	73	30	60	60	50	80	56	49														
	P90	110	110	110	113	120	104	107	60	63	62	70	75	65	50	P90	104	104	104	118	100	108	60	30	60	70	66	66	60	64														
	P95	110	110	110	120	120	108	108	60	63	68	72	80	67	59	P95	107	107	107	123	105	113	69	30	60	70	60	67	60	67														
	P99	110	110	110	120	120	108	110	60	63	69	78	80	68	70	P99	109	108	109	129	109	118	60	30	60	70	79	68	60	69														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
7 AÑOS	P50	105	90	90	80	84	104	100	56	63	50	60	60	60	76	P50	90	103	90	80	30	66	103	30	60	55	50	50	53	50														
	P90	110	98	102	105	114	110	102	60	63	62	70	74	70	79	P90	112	124	110	106	100	116	103	30	68	70	60	60	70	58														
	P95	110	98	109	110	124	110	102	60	63	65	72	82	70	80	P95	118	127	110	110	102	123	100	30	69	70	63	62	70	59														
	P99	110	100	109	110	137	110	102	60	63	67	78	88	70	80	P99	118	129	110	110	108	129	100	30	70	70	69	68	70	60														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
8 AÑOS	P50	85	95	85	80	80	100	102	55	63	51	56	50	60	50	P50	60	90	80	80	30	82	103	45	60	53	50	50	37	61														
	P90	100	107	100	104	102	107	105	60	67	60	64	68	75	58	P90	67	98	100	108	101	108	107	50	60	70	66	68	74	78														
	P95	100	108	100	112	110	109	106	60	64	60	70	70	62	70	P95	69	98	105	110	105	112	109	50	60	70	71	71	77	79														
	P99	100	110	100	118	110	110	106	60	73	60	70	70	67	72	P99	80	100	109	110	109	115	108	50	60	70	73	77	78	81														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
9 AÑOS	P50	89	100	100	100	100	100	100	61	63	50	60	65	60	60	P50	100	103	80	80	30	85	103	50	67	60	60	60	60	60														
	P90	104	100	100	110	111	110	100	69	63	60	72	70	63	50	P90	104	105	106	100	119	102	100	54	73	66	70	69	74	60														
	P95	107	100	100	110	118	110	100	69	69	60	80	70	67	50	P95	107	106	113	102	120	105	100	57	73	70	73	70	74	60														
	P99	109	100	100	110	119	110	100	70	73	60	82	70	69	60	P99	109	106	110	105	128	107	100	59	74	70	75	76	74	60														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
10 AÑOS	P50	87	105	100	100	100	100	101	55	63	60	60	60	60	60	P50	80	90	100	100	100	102	100	30	60	60	60	60	60	60														
	P90	105	110	110	116	114	112	110	70	63	70	70	64	60	70	P90	100	100	107	110	110	118	103	30	62	70	70	70	70	60														
	P95	108	112	110	120	114	118	110	70	64	74	70	70	69	70	P95	105	100	112	110	112	120	109	30	63	76	70	70	72	60														
	P99	110	114	110	120	119	119	110	70	73	77	78	70	70	70	P99	109	100	116	110	118	120	110	30	64	84	70	70	75	60														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
11 AÑOS	P50	80	90	102	107	104	110	106	57	57	60	62	60	60	60	P50	80	100	100	100	100	69	103	30	60	60	60	60	60	67														
	P90	88	90	110	120	120	122	108	60	63	66	71	72	70	78	P90	113	108	110	110	116	114	116	70	60	60	70	78	72	69														
	P95	103	90	113	121	120	125	108	60	63	68	75	78	74	78	P95	117	108	110	120	120	117	118	70	60	67	70	78	73	70														
	P99	109	90	115	127	120	129	108	60	63	70	77	78	79	78	P99	119	110	110	120	120	119	120	70	60	74	72	80	74	70														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
12 AÑOS	P50	100	92	100	88	110	110	106	60	64	60	60	60	70	60	P50	100	98	108	102	110	100	120	30	68	60	60	60	64	74														
	P90	100	110	120	111	120	117	120	62	71	70	73	75	70	74	P90	115	104	110	120	120	102	120	36	74	70	75	71	70	77														
	P95	100	110	120	116	120	120	122	63	71	70	78	79	79	77	P95	118	107	119	120	120	111	129	36	77	73	80	80	70	79														
	P99	100	110	120	119	126	120	124	64	72	70	79	80	79	79	P99	120	108	120	123	128	118	130	70	79	75	82	88	70	78														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
13 AÑOS	P50	110	90	110	103	100	105	110	70	63	60	60	66	60	69	P50	110	105	100	89	100	100	110	30	65	60	60	67	60	74														
	P90	118	118	110	120	119	130	116	64	72	70	78	70	70	70	P90	112	116	116	111	120	120	124	34	74	78	73	79	71	83														
	P95	124	124	112	120	133	130	117	67	73	70	84	80	72	70	P95	114	118	123	117	123	120	125	37	76	80	79	80	73	83														
	P99	129	128	114	127	147	130	118	69	79	70	89	82	74	70	P99	118	121	129	120	129	120	128	39	78	80	84	83	75	84														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
14 AÑOS	P50	105	98	105	109	108	110	111	65	72	60	66	70	70	74	P50	100	98	85	100	92	80	88	32	65	60	60	60	60	72														
	P90	110	98	113	112	121	118	126	70	72	73	70	61	77	79	P90	104	124	109	110	105	117	125	76	61	70	78	67	60	79														
	P95	110	98	117	118	122	117	126	70	72	77	70	63	60	79	P95	105	127	114	112	110	118	129	76	63	70	65	73	68	81														
	P99	110	98	119	128	122	118	130	70	72	79	70	84	62	80	P99	106	128	117	118	110	120	130	30	64	70	107	85	70	82														
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90
15 AÑOS	P50	110	105	110	114	110	110	116	60	63	70	70	66	70	70	P50	104	100	105	100	100	110	120	30	60	66	62	65	60	74														
	P90	110	117	121	134	130	130	128	66	77	65	80	62	62	72	P90	110	108	111	113	110	120	120	70	71																			

- 1.- Prospective Studies Collaboration, Age-specific relevant of usual blood pressure to vascular mortality: a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- 2.- Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension. *JHypertension* 2003;21:1011-53.
- 3.- Sinaiko AR. Hypertension in children. *N Engl J Med.*1996,335:1968-73.
- 4.- López Rivera, Jesús, Programa para la detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso, Edt Pro-impre Oct 2003.
- 5.- The Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, *Pediatrics*, Vol 114 No 2 August 2004.
- 6.- National Cholesterol Education Program, third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult panel III).NIH Publication 02 -5215,Bethesda,MD: National, Heart, Lung and Blood Institute , National Cholesterol Education Program:2002.
- 7.- Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens.* 2002;20:509-17.
- 8.- Gómez-Marin O, Prineas RJ, Rastam L, Cuff Bladder width and blood pressure measurement in children and adolescents. *J Hypertens*, 1992;10:1235-41.
- 9.- Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. *J Human Hypertens.* 2003;17:459–62.
- 10.- Prineas RJ, Jacobs D, Quality of Korotkoff sounds bell vs diaphragm, cubital fosse vs brachial artery. *Prev Med* 1983;12;715-19.