

La revista Latinoamericana de Hipertensión publica su segundo número del año 2009.

En este número hay varios artículos interesantes: El Doctor Jesús López Rivera y su grupo en San Cristóbal publican una revisión del papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial.

El grupo dirigido por el Dr. Valmore Bermúdez en Maracaibo publican los niveles de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva y la prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta Añu del estado Zulia. El grupo de la Doctora Soledad Briceño de Maracaibo publica un artículo interesante sobre el ácido úrico y lo propone como un factor asociado a la prehipertensión arterial.

El Doctor Roberto Manfredi de Bologna (Italia) publica un artículo interesante sobre los factores de riesgo cardiovascular en los enfermos con HIV.

Finalmente el Doctor Juan Martínez publica dos trabajos en el área de embarazo y preeclampsia.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

R

Revista Latinoamericana de Hipertensión

Editores

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)

Lares Mary (Venezuela)

Lenfant Claude (Estados Unidos)

López Jaramillo Patricio (Colombia)

López Nora (Venezuela)

López Rivera Jesús (Venezuela)

Manfredi Roberto (Italia)

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) SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus.
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud)
- 6) LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

Sumario - Volumen 4, N° 2, 2009

Papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial

Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension

Rafael Peñuela, Jesús López Rivera, Marco Serrano, Wilmer Zerpa, Lesbia Pereira, Rafael Dorante, Leonardo Ramírez, José Zapata, Tulio Peñuela

32

Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva

Serum levels of nitric oxide in patients with hypertensive crises

Mendoza, Laura, Bermúdez, Valmore, Cabrera, Mayela, Leal, Nilka, Nucette, Liliana, Nuñez, José, Reyna, Nadia, Velasco Manuel

39

Ácido úrico sérico: ¿Factor asociado a la prehipertensión arterial?

Serum uric acid: Associated factor to arterial prehypertension?

Briceño, Soledad G; González, Alicex; Silva, Eglé; Esís, Carlos; Bracho, Mayela

44

Fórmula obstétrica y grupo etario en el perfil hemodinámico fetal de pacientes con el diagnóstico de preeclampsia

Obstetric formula and etary group in the fetal hemodynamic profile in patients with preeclampsia

Martínez, O, Juan. C; Aaron's Evenou Ruth

49

Índice placentario en la preeclampsia durante el último trimestre del embarazo: perfil hemodinámico fetal

Placental index in preeclampsia during the third trimester of pregnancy: fetal hemodynamic profile

Martínez, O, Juan. C; Aaron's Evenou Ruth

52

Cardiovascular risk factors during hiv infection treated with antiretroviral therapy. An ultrasound assessment study of carotid atherosclerosis

Roberto Manfredi

55

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 4, N° 2, 2009

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

www.lash-hipertension.org

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino

Teléfono: 0212-881.1907/ 0416-811.6195 / 0414-2189431

E-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino

Teléfono: 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 llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, www.icmje.com. 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 CD o a través del e-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com, 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.

Papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial

Rafael Peñuela, Jesús López Rivera, Marco Serrano, Wilmer Zerpa, Lesbia Pereira, Rafael Dorante, Leonardo Ramírez, José Zapata, Tulio Peñuela
 Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Universitario Dr. "José María Vargas". San Cristóbal, Estado-Táchira. Venezuela
 E-mail: <prafael385@yahoo.es>

Recibido: 23/04/2009 Aceptado: 09/06/2009

32

Resumen

Numerosas evidencias apoyan la noción de que el riñón participa críticamente en el desarrollo de la hipertensión arterial a través de diversos mecanismos tanto si existen indicios de nefropatía (es el caso de la hipertensión nefrogénica), cuanto si no existen (es el caso de la hipertensión esencial).

El principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Por lo tanto, a la presión de perfusión normal la excreción de sodio es inferior a la ingesta, lo que genera un balance positivo de sodio que incrementa a la larga la presión arterial sistémica y la presión de perfusión renal para así aumentar la natriuresis y equilibrar el balance de sodio.

En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos: 1) Excesiva vasoconstricción aferente; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular; 3) Exagerada reabsorción de sodio condicionada por factores genéticos o por la existencia de alteraciones tubulares inducidas por células inflamatorias que infiltran el intersticio.

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la presión arterial a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas: activación inadecuada del SRAA, aumento del tono simpático, o alteraciones de la función endotelial y de la composición de la pared arterial.

Todos estos mecanismos anteriormente señalados son especialmente importantes cuando la función depuradora renal está alterada y explicarían el incremento de la prevalencia de la hipertensión arterial en nuestras sociedades.

Palabras claves: hipertensión, riñón, sodio.

Abstract

Numerous evidence supports the notion that the kidney participates critically in the development of hypertension through various mechanisms, whether there is evidence of nephropathy (such as nephrogenic hypertension), the absence (in the case of hypertension essential).

The main renal pressor mechanism is related to the inability of the kidney to excrete adequate amounts of sodium when the renal perfusion pressure is normal. Therefore, a normal perfusion pressure sodium excretion is less than the intake, creating a positive balance of sodium in the long run it increases systemic blood pressure and renal perfusion pressure to increase balance and the natriuresis sodium balance.

The origin of tubular sodium hiperreabsorción that triggers this process is invoked several types of mechanisms: 1) Excessive afferent vasoconstriction, 2) Decreased congenital or acquired from the surface of glomerular filtration, 3) excessive sodium reabsorption by subject genetic factors or by the existence of tubular alterations induced by inflammatory cells infiltrating the interstitium.

Other evidence suggests that the kidney may increase blood pressure through mechanisms that directly increase peripheral resistance: the inappropriate activation SRAA, increased sympathetic tone, or impairment of endothelial function and composition of the arterial wall.

All these mechanisms described above are particularly important when the treatment plant renal function is impaired and explain the increased prevalence of hypertension in our society.

Keywords: hypertension, kidney, sodium.

El riñón y la hipertensión están íntimamente ligados, considerándose al riñón como culpable y víctima de la hipertensión arterial. La participación del riñón en la génesis de la hipertensión se ha basado en los clásicos experimentos de trasplante renal en modelos animales, con desarrollo de hipertensión en el animal normotenso y de normotensión en animal hipertenso. Los datos existentes en la literatura muestran que desde el inicio del proceso hipertensivo existe una vasoconstricción aferente mantenida que contribuirá a dificultar el manejo renal de sodio. Esta dificultad consistiría en que la excreción de una sobre carga de sodio requiere de niveles de presión de perfusión más altos, en otras palabras la curva presión-natriuresis se desplazaría a la derecha. El juego entre la vascularización renal y la presión renal está presente en modelos animales clásicos como la rata espontáneamente hipertensa y la rata Dahl sensible a la sal, de hecho se han demostrado alteraciones en la arteriola eferente que podría justificar en estos modelos un aumento de resistencia y la necesidad de un aumento en la presión de perfusión para eliminar debidamente la ingesta de sal. Posteriormente el desarrollo de la hipertensión llevaría, caso de no ser tratada a la aparición de nefroangioesclerosis y un aumento persistente de las resistencias vasculares renales¹.

En este capítulo se revisan los aspectos fisiopatológicos más relevantes de esas asociaciones, haciendo especial hincapié en el papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial.

Generalidades de la fisiología renal

Los riñones son órganos pares, de color rojizo y de forma de alubia, (poroto, frijol o judía), situados en los flancos, entre el peritoneo y la pared posterior del abdomen. Las principales funciones de los riñones son las siguientes²:

- Regulación de la composición iónica de la sangre
- Regulación del pH sanguíneo
- Regulación del volumen plasmático
- Regulación de la presión arterial
- Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea
- Producción de hormonas
- Regulación de la concentración de la glucosa sanguínea
- Excreción de desechos y sustancias extrañas

Los riñones representan el 0.5% del peso corporal, consumen el 7% de la energía total, reciben el 20-25% del gasto cardíaco y además el 95% de su gasto energético lo utiliza en el transporte del sodio².

Las nefronas son las unidades funcionales de los riñones. Cada nefrona consta de dos partes: un corpúsculo renal, donde se filtra el plasma sanguíneo, y un túbulo renal, hacia el cual pasa el líquido filtrado. Los dos componen-

tes del corpúsculo renal son: el glomérulo (red capilar) y la capsula glomerular de BOWMAN. En cuanto al túbulo renal este tiene tres sectores principales: 1) el túbulo con-torneado proximal; 2) el asa de Henle, 3) el túbulo con-torneado distal².

Para producir orina, las nefronas y los túbulos colectores desarrollan tres procesos básicos: filtración glomerular, re-absorción tubular y secreción tubular².

Filtración glomerular. En el primer paso de la producción de orina, el agua y la mayor parte de los solutos en el plasma sanguíneo se movilizan a través de la pared de los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman y luego hacia el túbulo renal².

Reabsorción tubular. A medida que el líquido filtrado fluye a lo largo del túbulo renal y a través del túbulo co-lector las células tubulares reabsorben cerca del 99% del agua filtrada y diversos solutos útiles².

Secreción tubular. A medida que el líquido fluye a lo largo del túbulo renal y a través del túbulo colector, las células tubulares secretan hacia aquellas otras sustancias, como desechos, fármacos e iones en exceso².

Filtración Glomerular

Es el paso de fluidos y solutos en forma pasiva y a favor de un gradiente de concentración a través de la membrana de filtración glomerular, siendo el material que se filtra la sangre y el producto final un ultra filtrado².

Una de las principales estructuras involucradas en este proceso es la membrana de filtración glomerular, la cual está formada por tres barreras: la célula endotelial glomerular, la lámina basal y una hendidura de filtración formada por podocitos².

La filtración glomerular depende de tres presiones principales²:

Presión hidrostática sanguínea glomerular: es la presión sanguínea en los capilares glomerulares. Su valor suele ser de 55mmHg. Promueve la filtración forzando la salida del agua y los solutos del plasma sanguíneo a través de la membrana de filtración.

Presión hidrostática capsular: es la ejercida contra la membrana de filtración por el líquido que ya está en el espacio capsular y el túbulo renal. Esta presión se opone a la filtración y representa y (presión retrograda) cercana a los 15mmHg.

Presión coloidosmótica sanguínea: que está dada por la presencia de proteínas como la albumina, las globulinas y el fibrinógeno en el plasma sanguíneo, también se opone a la filtración. El promedio de esta presión en los capilares glomerulares es de 30mmHg.

Autorregulación Renal de la Filtración Glomerular

Los mismos riñones ayudan a mantener el flujo sanguíneo renal la filtración glomerular renal constante a pesar de los cambios diarios en la presión arterial. Esta capacidad se llama autorregulación renal y comprende básicamente dos mecanismos: el mecanismo miogénico, y la retroalimentación túbulo glomerular².

Mecanismo Miogenico: ocurre cuando el estiramiento desencadena la contracción de las fibras musculares lisas en las paredes de las arteriolas aferentes. Cuando la presión arterial sube, la filtración glomerular también lo hace porque el flujo renal aumenta. Sin embargo, la presión arterial elevada distiende las paredes de las arteriolas aferentes. En respuesta, se contraen las fibras musculares lisas de la pared de la arteriola aferente lo cual disminuye la luz arteriolar. Como resultado, se reduce el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular desciende a su nivel previo. El mecanismo miogenico normaliza el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular en cuestión de segundos después de un cambio en la presión arterial².

Retroalimentación Túbulo Glomerular: recibe este nombre porque parte de los túbulos renales y la macula densa provee de retroalimentación a los glomérulos. Cuando la filtración glomerular está por encima de lo normal como consecuencia de la presión arterial sistémica elevada, el líquido filtrado fluye con mayor velocidad a lo largo de los túbulos renales. El resultado es que el túbulo contorneado proximal y el asa de Henle tienen menos tiempo para reabsorber Na, Cl y agua. Se cree que las células de la macula densa detectan el aumento de la llegada de Na, Cl y agua e inhiben la liberación de óxido nítrico por las células del aparato yuxtglomerular. Como el óxido nítrico produce vaso dilatación las arteriolas aferentes se contraen cuando el nivel de óxido nítrico disminuye. Es por ello que fluye menos sangre hacia los capilares glomerulares y disminuye la filtración glomerular. La retroalimentación túbulo glomerular opera más lentamente que el mecanismo miogenico².

Reabsorción y Secreción Tubulares

Reabsorción en el túbulo contorneado proximal: el túbulo contorneado proximal consta de una porción inicial y una terminal determinada por los diferentes mecanismos de reabsorción de Na en ambas porciones. Es posible establecer ciertas características de este túbulo considerando en su totalidad²:

- 1) El túbulo proximal integro reabsorbe 67% del Na filtrado por diversos tipos de cotransportadores.
- 2) El túbulo proximal también reabsorbe 67% del agua filtrada. El estrecho acoplamiento entre reabsorción de Na y agua se conoce como reabsorción isosmótica.
- 3) Esta reabsorción en masa de Na y agua (principales elementos del LEC) tienen importancia decisiva para mantener el volumen extra celular.

Reabsorción en el asa de Henle: el asa de Henle comprende tres segmentos rama descendente delgada, rama ascendente delgada y rama ascendente gruesa. En conjunto, las tres secciones se encargan de la multiplicación por contracorriente, indispensable para la concentración y dilución de la orina².

Ramas descendentes y ascendentes delgadas

Rama descendente delgada del asa de Henle: se caracterizan por la elevada permeabilidad al agua y solutos pequeños como Na, Cl y Urea. En la multiplicación por

contracorriente el agua se desplaza hacia afuera y el soluto hacia el interior de dichas ramas con lo cual el líquido tubular de esta rama se hace progresivamente hiperosmótico².

Rama ascendente delgada: también es permeable a Na, Cl, pero impermeable al agua. Durante la multiplicación por contracorriente, el soluto se desplaza hacia afuera de dicha rama sin acompañarse de agua y el líquido tubular progresivamente se hace hipoosmótico conforme fluye por esta estructura².

Rama ascendente gruesa: a diferencia de las ramas delgadas, que solo presentan propiedades de permeabilidad pasiva, la rama ascendente gruesa reabsorbe una cantidad significativa de Na mediante un mecanismo activo. En condiciones normales esta rama reabsorbe casi el 25% de Na filtrado².

El mecanismo de reabsorción es **dependiente de la carga** (propiedad compartida con el túbulo distal). Dependiente de la carga significa qué cuanto más Na llegue a la rama ascendente gruesa, más se reabsorbe².

Mecanismo de transporte celular en la rama ascendente gruesa del asa Henle: en dicha rama, la membrana luminal contiene un cotransportador de Na/ K/ 2Cl (un cotransportador triónico). Los tres iones se transportan hacia el interior de las células sobre el cotransportador: el Na es expulsado de la célula por la Na /K ATPasa y el Cl y K difunden a través de canales en la membrana vaso lateral siguiendo sus respectivos gradientes electroquímicos. Sin embargo, no todo el K que ingresa a la célula la abandona a través de la membrana vaso lateral, sino que una parte del K se difunde de vuelta a la luz tubular. A la rama ascendente gruesa (al ser impermeable al agua) se le conoce como segmento diluyente: se reabsorbe soluto, pero el agua permanece y diluye el líquido tubular².

Reabsorción en el túbulo contorneado distal

La parte inicial del túbulo distal reabsorbe 5% del Na filtrado. A nivel celular el mecanismo es un cotransportador de Na / Cl en la membrana luminal cuya energía se deriva del gradiente de Na. Ambos ingresan a la sangre, el Na por la Na/K ATPasa y el Cl difunde fuera de la célula a través de los canales de Cl en la membrana basolateral. Al segmento inicial del túbulo distal se denomina segmento cortical diluyente, ya que es impermeable al agua².

Porción terminal del túbulo distal y conducto colector

Anatómicamente y funcionalmente la porción terminal del túbulo distal y el conducto colector son similares. Hay dos tipos principales de células interpuestas a lo largo de estos segmentos: las células principales y las células intercaladas. Las células principales participan en la reabsorción de sodio y secreción de potasio y las células intercaladas en la reabsorción de K y secreción de H⁺².

La porción terminal del túbulo distal y el conducto colector solo reabsorben 3% del Na filtrado. Para la reabsorción de Na en las células principales de la porción terminal del túbulo distal y el conducto colector se dispone de canales de Na en la membrana luminal².

Gradiente osmótico corticopapilar

La osmolaridad de la corteza es de aproximadamente 300 mosm/L, similar a la osmolaridad de los otros líquidos del cuerpo. Desde la corteza y en dirección de la medula exterior, medula interior y papila, la osmolaridad del líquido intersticial aumenta progresivamente. En el extremo de la paila la osmolaridad puede alcanzar hasta 1200 mosm/L².

En relación del gradiente osmótico corticopapilar. **¿Qué solutos contribuyen al gradiente osmótico y porque mecanismo se depositan estos solutos en líquido intersticial?** Lo anterior puede involucrar dos procesos: **multiplicación por contracorriente**, una función de las asas de Henle que depositan NaCl en las regiones más profundas del riñón; y reciclamiento de urea, una función de los conductos colectores medulares internos, que depositan urea².

Multiplicación por contracorriente

La multiplicación por contracorriente es una función de las asas de Henle. Su rol en la formación del gradiente osmótico corticopapilar es depositar NaCl en el líquido intersticial de las regiones más profundas del riñón. El asa de Henle inicialmente se muestra sin gradiente corticopapilar, la osmolaridad es de 300mosm/L a través de la curva y en el líquido intersticial circunvecino. La multiplicación por contracorriente de osmolaridad en el líquido intersticial a través de un proceso de dos pasos. El primer paso se denomina efecto simple y el segundo flujo del líquido tubular².

Efecto simple: el efecto simple describe la función de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. En dicha rama se reabsorbe NaCl por medio de un cotransportador de Na/K/2Cl. Dado que la rama ascendente gruesa es impermeable al agua, no se reabsorbe junto con NaCl y por consiguiente, el líquido tubular se diluye en la rama ascendente. El NaCl transportado hacia afuera de la rama ascendente gruesa ingresa al líquido intersticial e incrementa su osmolaridad. Como la rama descendente es permeable al agua, esta fluye hacia afuera de esta en tanto aumenta su osmolaridad hasta el nivel del líquido intersticial adyacente. Como resultado del efecto simple, la osmolaridad de la rama ascendente disminuye y la osmolaridad del líquido intersticial y de la rama descendente se incrementa².

Flujo de líquido tubular: el proceso de filtración es un proceso dinámico y por consiguiente el líquido fluye continuamente a lo largo de la nefrona. A medida que entra líquido nuevo a la rama descendente del tubulo proximal, un volumen igual debe abandonar la rama ascendente e ingresar al tubulo distal. El nuevo líquido que entra a rama ascendente tiene una osmolaridad de 300mosm/L ya que proviene del tubulo proximal. Al mismo tiempo, el líquido con elevada osmolaridad (generado por el efecto simple) de la rama descendente es empujado hacia la curvatura del asa de Henle².

Estos dos pasos básicos se repiten mientras se establece el gradiente corticopapilar completo. Cada repetición de los pasos aumenta (multiplica el gradiente)².

Papel del Riñón en la Patogenia de la Hipertensión Arterial

La última década ha visto un gran avance del conocimiento en el área del riñón y la hipertensión arterial (HTA). Desde las primeras observaciones de Richard Bright en 1832³, se sabe que la enfermedad renal puede asociarse a HTA, pero nuestra comprensión de la naturaleza de esta relación era más bien pobre. A continuación revisaremos la relación entre el riñón y la HTA, los mecanismos fisiopatológicos, y la relación entre la HTA y el daño renal.

Hace 15 años, Barry Brenner propuso una hipótesis muy interesante, que especulaba que un déficit en el número de nefronas, al cual llamo "subdotación de nefronas", se relacionaba a la HTA⁴. Para demostrar esta hipótesis se le solicito a la Sra. Keller una estudiante de medicina, que contara los glomérulos de individuos hipertensos⁵. Ella estudio a 10 caucásicos víctimas de accidentes, con historia de HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) establecida. Los comparo con victimas controles ajustadas por genero, edad, altura y peso. El análisis estereológico se realizo usando una compleja técnica basada en cortes seriados llamado método fraccionador de Gundersen. Ella evaluó el número y volumen de los glomérulos. La (Fig. 1) muestra que el número de glomérulos era casi la mitad en los individuos hipertensos, y presumiblemente como una adaptación compensatoria, el volumen de los glomérulos era el doble.

Fig 1: número y volumen glomerular de hipertensos víctimas de accidentes

	Individuos hipertensos (n=10)	Individuos normotensos (n=10)
número de glomérulos	890,869 ± 158,110	1,666,805 + 411,890 p = 0.001
volumen de glomérulos	5.67 + 0.85	2.41 + 0.71 p = 0.001
<p>→ sin evidencia de glomérulos obsoletos o remanentes</p>		

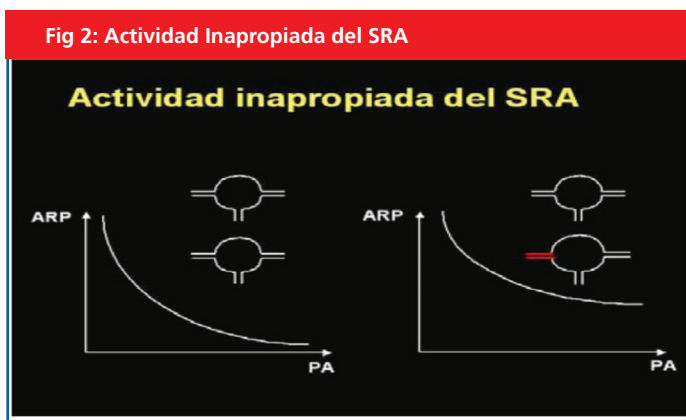
El concepto de que hay alguna anomalía renal involucrada concuerda con los experimentos animales que documentan que la presión arterial (PA) "va con el riñón". El Dr. Retting³ en Heidelberg mostro que si uno trasplanta un riñón genéticamente programado para la HTA a un receptor normotenso, el receptor desarrollaría HTA progresivamente⁶. Esto se hizo trasplantando los riñones de "ratas espontáneamente hipertensas" a ratas receptoras que fueron creadas específicamente para ser incapaces de desarrollar una crisis de rechazo. ¿Este hallazgo es exclusivo para la rata, o se aplica también a los humanos? Por supuesto, es muy fácil estudiar si el trasplante de riñón de un donante hipertenso causa HTA en el receptor. Sin embargo, el Dr. Bianchi en Milán y el Dr. Strandgaard³ en Copenhagen han generado datos muy interesantes pero no completamente concluyentes que apunten en esta dirección.

Igual de decisiva es la observación de Jhon Curtis de Birmingham que, a la inversa, evaluó si acaso el trasplante de riñón de un donante normotenso evita la HTA en el

receptor⁷. El encontró que la HTA esencial virtualmente desaparecía cuando los individuos hipertensos recibían un trasplante de un donante normotenso. Los sujetos del estudio fueron 6 pacientes negros con HTA severa e HVI, con cambios retinianos y nefrosclerosis documentada por examen histológico del riñón del receptor. Todos estos pacientes habían llegado a depender de diálisis por HTA maligna algo que no es infrecuente en negros jóvenes. Cuando recibían un trasplante de un donante normotenso, la PA se normalizaba. Estos 6 pacientes permanecían normotensos tras 4,5 años de seguimiento y tenían una respuesta presora normal a la carga y deprivación de sodio.

Por supuesto, sería ingenuo creer que las alteraciones estructurales renales por si solas son suficientes para dar cuenta de todo en la HTA, pero a pesar de este señalamiento el Dr. Guyton postulo que una perturbación de la función renal es una condición predisponente en cualquier tipo de HTA sea esencial o secundaria a alteraciones endocrinas o enfermedad renal⁸.

A continuación señalaremos las causas más importantes del aumento de la PA en individuos con enfermedad renal⁹:



Excesiva reabsorción tubular de sodio

- Vasoconstricción exagerada de la arteriola aferente
- Disminución de la superficie de filtración glomerular
- Alteraciones de los mecanismos tubulares de transporte iónico

Actividad inapropiada del SRA

Estimulación renal de la actividad simpática sistémica

Alteración de la vasodilatación/disfunción endotelial

Pero a pesar de que existen diversos mecanismos en la génesis de la HTA, el principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Se ha postulado que existiría un grupo de pacientes hipertensos denominados "No moduladores" incapaces de mantener el balance de

sodio en condiciones normales de presión arterial y en quienes el balance glomérulo tubular estaría recalibrado de manera negativa debido a una desadaptación filogenética del aparato yuxtaglomerular, lo que les impediría mantener una adecuada natriuresis con relación a las cifras de presión arterial. Esta hipótesis recibe confirmación experimental a partir de la observación hecha en ratas espontáneamente hipertensas, las cuales al ser comparadas con las normotensas mostraron que frente a una misma oferta de sodio y cloro a la macula densa las hipertensas contraen prematuramente la arteriola aferente disminuyendo significativamente tanto el flujo plasmático como la filtración glomerular y en consecuencia la excreción de sodio^{10,11}. Estudios posteriores han demostrado que en este grupo existe la incapacidad de suprimir totalmente la generación de Angiotensina II en repuesta a una sobrecarga de sodio lo que se traduce en un balance inadecuado entre la ingesta y la excreción de este ion conduciendo a la retención de sodio, hipervolemia y posteriormente a la hipertensión arterial. Una vez establecida cifras tensionales mayores la excreción de sodio se incrementa alcanzando el ansiado balance pero al costo de elevar la presión arterial sistémica¹².

Excesiva Reabsorción Tubular de Sodio:

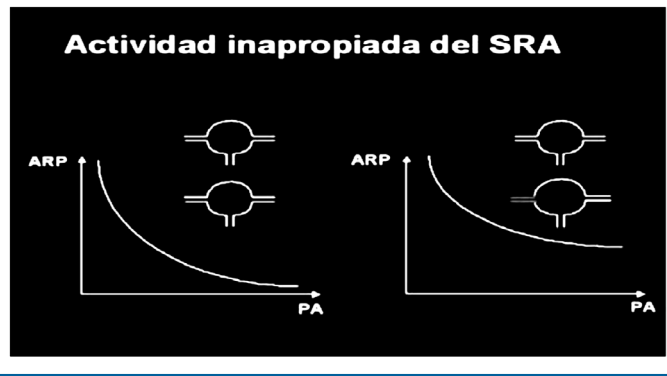
En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos^{13,14}: 1) Excesiva vasoconstricción de la arteriola aferente, secundaria al predominio de la acción de sustancia vasoconstrictora como la angiotensina II, la norepinefrina y la endotelina-1 sobre la de sustancia vasodilatadoras como el óxido nítrico; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular, debido a la reducción de número de nefronas o a la disminución del coeficiente de filtración, que disminuye la carga filtrada de sodio; y 3) Exagerada reabsorción tubular de sodio condicionada por factores genéticos (por ejemplo, variante genéticas que originan modificaciones en proteínas, como la aduccina α^{15} , que regulan el funcionamiento de los mecanismos de transporte de sodio en las células tubulares) o por la existencia de alteraciones tubulares inducida por células inflamatorias que infiltran el intersticio.

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la presión arterial a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas⁹: activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (el riñón secreta renina en exceso para el balance de sodio), aumento del tono simpático (a partir de señales aferentes originadas en el riñón).

Activación Inadecuada del SRA:

¿Por qué está activado el SRA? Hay varias razones, y no intentaremos repararlas todas. Pero un mecanismo importante ha sido propuesto por el Dr. Guyton⁸, y luego ha sido confirmado en experimentos animales. En el riñón normal, hay un barorreceptor preglomerular (Fig 3). Este monitorea continuamente la presión de perfusión o más estrictamente, el stress sobre la pared.

Fig. 3: Actividad Inapropiada del SRA



Si la PA sistémica aumenta (abscisa), la actividad de renina plasmática (ARP) disminuye progresivamente (ordenada). Esto no ocurre así en pacientes renales porque algunos vasos preglomerulares están dañados. El estrechamiento luminal resultante “engaña” al barorreceptor. Por lo tanto, en algunas nefronas el barorreceptor capta una presión de perfusión anormalmente baja. Esto tiene dos consecuencias: Primero, bajo condiciones basales, la ARP ya está elevada (compare el panel derecho con el izquierdo). Segundo, si la PA aumenta, la ARP ya no se suprime adecuadamente.

Estimulación Renal de la Actividad Simpática Sistémica:

Solo recientemente ha aparecido evidencia para mostrar cuan marcadamente se activa el sistema nervioso simpático tras el daño renal. En el riñón hay barorreceptores y quimiorreceptores. Si el riñón es dañado, señales aferentes viajan por la medula espinal hacia el hipotálamo.

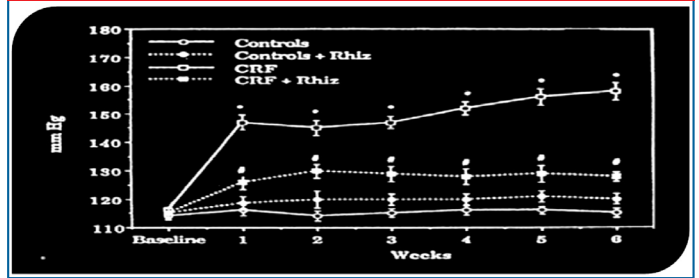
Fig 4: Aumento del tráfico simpático aferente a órganos blanco



El Dr. Campese documentó un aumento del recambio de norepinefrina (NE) en el hipotálamo de animales con lesiones renales^{16,17}. La activación del hipotálamo causa un aumento del tráfico simpático aferente hacia órganos blanco (Fig 4). La (fig. 5) muestra un experimento de Vito Campese en ratas con insuficiencia renal crónica (IRC) por nefrectomía subtotal¹⁷. Se observa en la curva superior que la PA aumenta progresivamente de 115 a 160 mmHg en 6 semanas. Sin embargo, si estas ratas con IRC eran sometidas a rizotomía (sección del cordón posterior de la

medula espinal) de manera que las señales aferentes no alcanzaran el hipotálamo, el aumento de la PA se reducía drásticamente aunque no del todo.

Fig. 5: Atenuación de HTA post rizotomía en ratas con enfermedad renal crónica



En este punto se origina la siguiente pregunta: ¿Sucede esto también en humanos? Converse registró el potencial de acción post ganglionar simpático en el músculo esquelético insertando microelectrodos en el nervio sural (microneurografía)¹⁸. La frecuencia de descargas por minutos en pacientes hemodializados fue el doble de la de los controles. En acuerdo con la hipótesis antes propuesta, los pacientes que tienen una nefrectomía bilateral tienen una frecuencia de descarga normal lo que es consistente con la hipótesis de que señales aferentes desde el riñón son responsables del aumento de la actividad simpática (Fig. 6). Recientemente, Ingle Klein mostró que hay un aumento similar en el tráfico neuronal en pacientes con enfermedad renal incluso cuando el clearance de creatinina es aún normal¹⁹.

Fig. 6: Aumento de descarga simpática en hemodializados vs controles y nefrectomizados

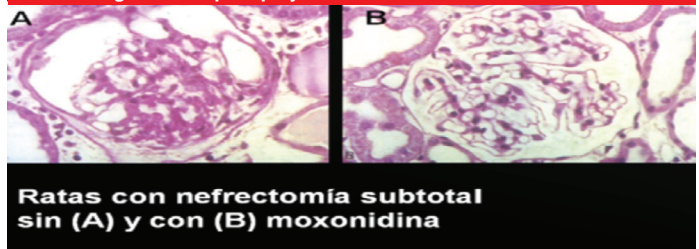
- Registro de descarga simpática posganglionar a vasos sanguíneos en músculo esquelético
- microelectrodos insertados en el nervio sural

	descargas por minuto
controles	23 ± 3
hemodiálisis	58 ± 3
hemodiálisis + binefrectomía	21 ± 6

señales aferentes desde el riñón

La hiperactividad simpática no solo es responsable del aumento de la PA en la enfermedad renal. El Dr. Amann demostró que había menos glomeruloesclerosis en animales con nefrectomía subtotal cuando administrábamos moxonidina, un agente Simpatoplejico central (Fig. 7)²⁰. Lo mismo se observó con betabloqueadores y tras la denervación renal. Así, la hiperactividad simpática sin duda, causa más que un simple aumento de PA.

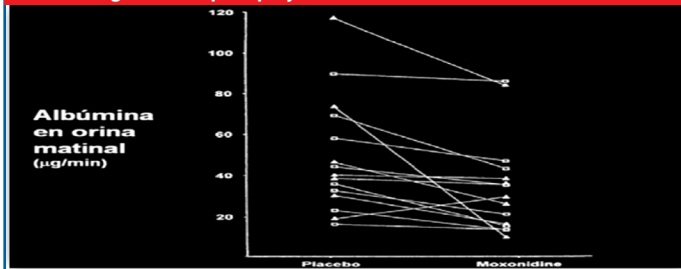
Fig. 7: Reducción de glomeruloesclerosis con un agente Simpatoplejico central



Ratas con nefrectomía subtotal sin (A) y con (B) moxonidina

¿Es esto también relevante en los humanos? El Dr. Strojek estudio a pacientes diabéticos tipo 1, microalbuminuricos, normotensos, no fumadores durante una fase de placebo y tras la administración de moxonidina²¹. A pesar de no haber cambios en la PA, documentado por mediciones ambulatorias, hubo una disminución significativa en la albumina en orina matinal (Fig. 8.)

Fig. 8: Disminución de albuminuria con un agente Simpatojeico central



Alteración de la Vasodilatación/Disfunción Endotelial:

El Dr. Kielstein encontró que incluso cuando el clearance de creatinina es normal, la concentración plasmática de dimetil L-arginina asimétrica estaba aumentada, así como también, la de especies reactivas de oxígeno a nivel de la pared vascular, lo cual reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico. En conclusión ambos mecanismos fisiopatológicos representan buenos argumentos que sustentan la presencia de disfunción endotelial en la enfermedad renal²¹.

Referencias

1. L.M. Ruilope. Sociedad Española de Nefrología. Vol XX. Suplemento Nº 1.2000
2. Tortora. Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología 11ª Edición. pag: 1000-1030
3. Eberhard Rtiz. El Riñón y la Hipertensión Arterial. Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina. Departamento de Nefrología. 2003
4. Brenner BM et al Glomeruli and blood pressure. Lees of one more than other? Am J Hypertens 1988;1:335-47
5. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension N Engl J med 2003;348(2):101-8
6. Retting R et al. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. Am J Physiol 1990;258:F606-11
7. Curtis JJ et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. N Engl J Med 1983;309:1009-1015
8. Guyton AC et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med. 1972;52(5):584-94
9. Cain AE, Khalil RA: Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. Semin Nephrol 22: 3-16, 2002.
10. Hollenberg NK, Williams GH, Abnormal renal function, sodiumvolume homeostasis, and renin system behavior in normal-renine essential hypertension, In: Laragh JH, Brenner BM (eds), Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1990, (pp1349-1370)
11. Tobian L, Lange J, Iwai J, Hiller K, Johnson MA, Goossens P. Prevention

with thiazide of NaCl induced hypertension in Dahi "S" rats: Evidence for a Na-retaining humoral agent in "S" rats. Hypertension 1:316-323,1979

12. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison K. Dzau VJ. Sodium regulation of angiotensinogen mRNA expression in rat Kidney cortex and medulla. J Clin Invest 78:1311-1315,1978
13. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension, Ann Intern Med 139:761-776, 2003
14. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt sensitive hypertension: all for one for all. Am J Physiol Renal Physiol 286: F606-F616, 2004.
15. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism:decretion and impact on hypertension and related disorders. Hypertension 2005;45(3):331-340
16. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal disease. Kidney Int 2000;57(s75):2-6
17. Campese VM et al. Renal afferent denervation reverts hypertension in rats with chronic renal failure. Hypertension. 1995;25:878-882
18. Converse RL et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1992;327:1912-1918
19. Klein IH. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. J Am Soc Nephrol 2001; 12 (11): 2427-33
20. Aman, Ritz E et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol 2000;11 (8):1469-1478
21. Strojek K, Ritz E et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a progression of diabetic nephropathy? J am Soc Nephrol 2000; 11(8): 1469-1478
22. Kielstein JT et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan;13(1):170-6

Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva

¹Mendoza, Laura, ^{1,2}Bermúdez, Valmore, ^{1,2}Cabrera, Mayela, ²Leal, Nilka, ¹Nucette, Liliana, ¹Nuñez, José, ^{1,2}Reyna, Nadia, ³Velasco Manuel

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

²Centro de investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Felix Gómez". La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

³Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, UCV. Caracas, Venezuela

E-mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido: 15/11/2008

Aceptado: 31/01/2009

39

Resumen

Con el propósito de determinar la concentración sérica de óxido nítrico (ON) en pacientes con crisis hipertensiva (CH) se diseñó un estudio prospectivo en el que participaron 10 pacientes normotensos y/o prehipertensos (grupo A), 9 con Hipertensión Arterial (HTA) estadios 1 y/o 2 (grupo B), 9 con CH tipo urgencia hipertensiva (grupo C). Se registró presión arterial (PA) diastólica y sistólica y se midió el ON por el método de Diazotización en todos los individuos. Se encontraron niveles de ON significativamente bajos con respecto al grupo A en los grupos B y C ($p < 0.001$), pero al compararse estos últimos no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Los valores de ON se correlacionaron negativamente con la presión arterial sistólica y diastólica, corroborándose que el nivel de ON fue bajo en aquellos individuos con hipertensión arterial. La sobreproducción repentina de vasoconstrictores podría explicar el aumento súbito de PA en CH.

Palabras claves: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, urgencia hipertensiva, óxido nítrico.

Abstract

A prospective clinical study was designed with the purpose to measure nitric oxide (NO), in patients with hypertensive crises (HC). Blood samples were collected from 10 normotense and/or pre-hypertensive individuals (group A), 9 with hypertension (AHT) stages 1 and/or 2 (group B), and 9 with HC but with hypertensive urgency (group C). Systolic and diastolic blood pressure (BP) was recorded by Dynamap and NO was measured by diazotization assay. NO values in group B and C were lower than A group ($p < 0.001$), however, when B and C groups were compared, there was no significant differences between both groups. NO levels were negative correlated with systolic and diastolic BP. We concluded that NO is low in hypertension and HC, but the association between NO and HC with respect to AHT stages 1 and 2 was not corroborated. Further researches are needed to identify vasoconstrictor factors that may lead the sudden elevation of BP levels founded in HC.

Key words: hypertension, hypertensive crises, hypertensive urgency, nitric oxide.

Introducción

La Hipertensión Arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, y pesar del notable avance respecto a su tratamiento muchos de estos pacientes en el transcurso de la historia natural de esta enfermedad, pueden presentar uno o varios episodios de Crisis Hipertensiva (CH)^{1,2,3}, caracterizada por una elevación repentina y severa de la presión arterial (PA)^{1,4}, requiriendo una inmediata reducción con el propósito de evitar daños agudos en órganos blancos^{2,5}. Aunque no existe una categorización específica en el Séptimo reporte del Comité Nacional para la Prevención, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial

(JNC 7), los pacientes con PA sistólica (PAS) ≥ 180 mmHg y/o PA diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg son usualmente considerados como portadores de CH, lo cual sigue siendo útil en la actualidad⁵⁻⁸. Se puede presentar bajo dos condiciones: Emergencia Hipertensiva (EH), en la que existe daño a órgano(s) blanco(s), y la Urgencia Hipertensiva (UH) en la que no hay daño a órganos blancos^{1,4,9-11}.

Han surgido diversas teorías concernientes a la patogénesis de la HTA esencial, la más aceptada es la que interrelaciona factores genéticos con factores ambientales^{4,12-15}. Se ha argumentado que puede ser el resultado de una

variedad de desórdenes que involucra al Sistema Nervioso Central y Autónomo, disfunción renal o endocrina, entre otros^{1,3,9,11,14,16}. Tradicionalmente, el endotelio fue visto como una "malla" estática, únicamente como una barrera semiselectiva¹⁷⁻¹⁹; pero por el contrario, participa activamente en la regulación de la función vascular produciendo diversas sustancias^{11,20,21}. El papel dinámico del endotelio se comenzó a reconocer a partir del año 1980, cuando Furchgott y Zawadzki descubrieron fortuitamente un agente vasodilatador al que llamaron Factor Relajante del Endotelio (EDRF)^{17,22-24}. En 1987, dos grupos de investigadores identificaron al EDRF como Óxido Nítrico (ON). Desde ese instante, el ON ha recibido entera atención en la literatura médica^{17,22-24}. El ON, es una molécula pequeña, liposoluble, capaz de cruzar las membranas celulares rápidamente. Se sintetiza principalmente en las células endoteliales a partir de la L-Arginina, a través de una enzima llamada Óxido nítrico sintetasa (NOS)^{22,24-27}. Tiene diversos efectos, pero se conoce mejor por ser un potente vasodilatador endógeno, y regulador de la PA^{10,24-26,28-30}. Diversos estudios han demostrado concentraciones subfisiológicas de ON en la HTA^{25,27,31-35}, el resultado es decremento de la relajación dependiente del endotelio conocido como Disfunción endotelial^{29,33,34,36-39}. Desafortunadamente, la CH es uno de los problemas médicos agudos menos comprendido^{3,5}, y en la actualidad no se cuenta con estudios que demuestren que las concentraciones séricas del ON se encuentran igualmente disminuidas en la mencionada condición, lo cual podría explicar el aumento repentino y severo de la PA, siendo esto último, la hipótesis planteada en el presente estudio. El propósito de este trabajo fue determinar los niveles séricos de ON en pacientes con CH tipo UH, y así, poder inferir posibles implicaciones fisiopatológicas del ON en la CH. Finalmente, se persigue suministrar un conocimiento que a futuro represente una base fundamental para la intervención farmacológica eficaz y segura en esta condición clínica.

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal, seleccionándose 28 sujetos de ambos géneros, entre 20 y 59 años desde junio a agosto del 2006, en el Hospital "Dr. Adolfo Pons" de Maracaibo, Venezuela, que fueron distribuidos en tres grupos:

Grupo A: (n=10) sujetos normotensos (PAS<120 mmHg / PAD<80 mmHg) y prehipertensos (PAS: 120-139 mmHg / PAD 80-89 mmHg), esta última categoría no se considera una enfermedad según el JNC 7⁴⁰. Este grupo conformó el grupo control.

Grupo B: (n=9) sujetos con HTA esencial reconocidos o de reciente diagnóstico, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Dar su consentimiento por escrito;
- 2) Tener HTA estadio 1 (PAS: 140 - 159 mmHg / PAD 90-99 mmHg), o HTA estadio 2 (PAS ≥160 pero <180 mmHg / PAD ≥100 pero <110 mmHg, según lo expresado en el JNC 7⁴⁰;
- 3) Haber suspendido medicación antihipertensiva de manera voluntaria, por lo menos 2 semanas antes del estudio;
- 3) No presentar complicaciones de HTA, que se descartadas por historia clínica, examen físico, y exámenes complementarios de laboratorio, electrocardiograma y radiografía de tórax.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Presentar HTA secundaria; 2) Presentar cualquier condición médica que aumente el riesgo del paciente y que pueda interferir con la culminación del estudio; 3) Historia de alcoholismo o abuso de otras drogas; 4) Trastornos Psiquiátricos 5) embarazo; 6) Participación en otros estudios simultáneamente.

Grupo C: (n=9) individuos que acudieron a la sala de emergencia de adultos del referido hospital, y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) Dar su consentimiento por escrito; 2) Tener diagnóstico de CH tipo UH representados por aquellos pacientes que presentaban PAS ≥180 mmHg y/o PAD ≥110 mmHg siguiendo los criterios de Mesquita², y considerando además que el JNC 7 hace énfasis que en aquellos pacientes con PA más elevadas, ≥180/110 mmHg, o una o ambas, deben evaluarse y tratarse inmediatamente⁴⁰; 3) Si era paciente hipertenso reconocido y recibían tratamiento antihipertensivo tenían que haberlo suspendido voluntariamente al menos 2 semanas antes. Los criterios de exclusión fueron: 1) Pacientes con EH, que se descartó por historia clínica, examen físico, y datos de laboratorio, electrocardiograma, y radiografía de tórax; y los criterios del 2 al 6, como se planteó en el grupo B.

Protocolo de medición de Presión Arterial

Tanto en el grupo A como en el grupo B, la medición de la PA se hizo con DYNAMAP (Critikon Inc., modelo 8100, Tampa, U.S.A). La primera medida se realizó después de 10 minutos de reposo, sentado, obteniéndose dos lecturas separadas por 2 minutos, y luego se promediaron. Además en el grupo B, la PA fue documentada en al menos 2 ocasiones separadas con intervalo de una semana. A los individuos del grupo C se les tomó la PA con DYNAMAP, en posición sentada, y reposo por 10 minutos. Se le registró 3 mediciones con 5 minutos de diferencia, y luego se promediaron.

Toma de muestra y medición de ON

A todos los pacientes incluidos se les tomó una muestra de sangre venosa periférica (15 ml) en tubos sin anticoagulante, separando el suero centrifugando a 1.000 G (centrifuga Herlme Z 270 A), durante 10 minutos. Se repartieron en alícuotas colocadas en tubos Eppendorf, y se almacenaron a -70° C. Se midieron los nitritos como indicador de los niveles séricos de ON, por el ensayo de diazotización.

Una alícuota (0,5 ml) del sobrenadante se incubó en una mezcla de Ácido clorhídrico 2N + Ácido sulfanílico (2 mg/ml). Luego se agregó N ~ (1naftil) etilendiamina (1 mg/ml), y se incubó nuevamente durante 30 minutos. Se midió su absorbancia con un espectrofotómetro de luz calibrado a 548 nm (con luz blanca). La concentración de ON sérico, se calculó a través de una curva de de calibración, realizada previamente con nitrito de sodio.

Método estadístico

Los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentuales, y además como media ± error Estándar (X ± EE). El análisis estadístico se realizó utilizando test de ANOVA, con post-test de Tukey. Se consideró como estadísticamente significativo cuando la p < 0,05. La relación entre los niveles de ON y de PA se realizó aplicando el test de Correlación de Pearson.

Resultados

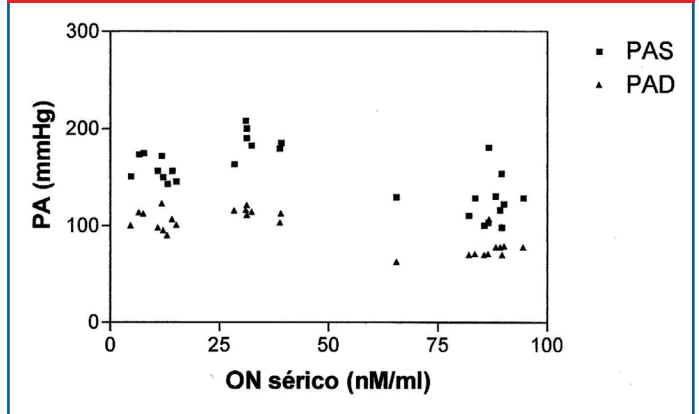
La muestra estuvo conformada por 28 pacientes (n=28), 7 mujeres (25%) y 21 hombres (75%), con una edad comprendida entre 20 y 59 años. La PAD y PAS se encontró dentro de límites normales en 5 pacientes (17.9%), y otros 5 (17,9%) se catalogaron como prehipertensos en el grupo A. En el grupo B, 4 pacientes (14,3%) se diagnosticaron con HTA estadio 1, mientras que 5 individuos (17,8%) se catalogaron con HTA estadio 2. Todos los pacientes del grupo C (n=9, 32,1%) reportaron cifras de PA acordes al diagnóstico de CH tipo UH. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p < 0.01) al compararse la media de las cifras de PA entre los tres grupos (tabla 1). Al compararse las concentraciones séricas de ON entre el grupo A con respecto al grupo B y C, se verificó una disminución significativa en estos dos últimos (p < 0.001). Sin embargo al compararse el grupo B y C entre sí, se observó una disminución de los niveles séricos de ON en la CH tipo UH sin llegar a ser estadísticamente significativo (p > 0,05) (tabla 1). Al relacionarse los valores de ON con la PAS y PAD en los tres grupos, se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa (r= - 0.6211, p < 0.0005; r=- 0.7212, p < 0.0001), respectivamente (figura 1).

Tabla 1. Valores de Presión Arterial y Óxido Nítrico

Parámetros (X ±EE)	Grupo A (N= 10)	Grupo B (n=9)	Grupo C (n=9)
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	72.80±1.65 ^{BC}	99.73±1.74 ^{AC}	115.1±1.37 ^{AB}
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	116.4±4.04 ^{BC}	157.1±4.59 ^{AD}	183.2±4.82 ^{AD}
Óxido Nítrico sérico (nM/ml)	85.46±2.48	31.66±11.11 ^A	24,37±4.06 ^A

A p <0.001 diferencia significativa con grupo A
 B p <0.001 diferencia significativa con grupo B
 C p <0.001 diferencia significativa con grupo C
 D p <0.01 diferencia significativa entre B y C

Gráfico 1. Correlación de los valores de la Presión Arterial Sistólica y Presión arterial Diastólica con las concentraciones séricas de óxido nítrico



Discusión

Diversos sistemas (endocrinos, neurales, cardiovasculares, y renales) interactúan en conjunto para alcanzar una regulación eficiente de la PA, que permita una perfusión adecuada a órganos vitales del organismo^{3,27}. Algunos de estos sistemas actúan en segundos o minutos, mientras que otros alcanzan su máxima actividad sólo después de horas o días²⁷. Los agentes endocrinos -los más ampliamente estudiados- pueden tener efecto vasoconstrictor o vasodilatador. Bajo condiciones fisiológicas debe existir un equilibrio entre ambos para lograr un adecuado control de la resistencia vascular y el gasto cardiaco^{41,42}. Cuando se altera el delicado balance entre estos 2 grupos de sustancias se establece el estado hipertensivo^{5,39,41,43}. Al ON se le ha involucrado en la patogénesis de ciertas enfermedades en la esfera cardiovascular, incluyendo la HTA, apoyado por los hallazgos de diverso estudios, que han demostrado deficiencia de ON en ciertos linajes experimentales de ratas y en sujetos hipertensos^{11,14,16,18,23,44}.

En el presente trabajo se encontraron niveles significativamente bajos de ON en pacientes hipertensos con respecto a sus controles, lo que confirma lo establecido en reportes anteriores sobre la participación del ON en la fisiopatología de esta enfermedad⁴⁵. Igualmente, se demostró una correlación negativa significante entre las concentraciones de ON y los valores de PA, hecho que ratifica la intervención de este factor en la regulación del tono vascular. Lamentablemente la hipótesis planteada en este estudio no pudo confirmarse puesto que los niveles séricos de ON no disminuyeron de forma significativa en pacientes con CH tipo UH. Esto, nos hace inferir varios aspectos desde el punto fisiopatológico. En primer lugar, si realmente el ON es un agente clave o no en el desencadenamiento de la CH, se debería ampliar la muestra de estudio -un factor limitante en este trabajo- y así poder corroborar fehacientemente su intervención en el aumento súbito o no de

la PA en esta condición patológica. En segundo término, se podría inferir que en la fisiopatología de este estado debe intervenir otras sustancias con acciones opuestas al ON. Se ha postulado que durante la CH, el endotelio trata de compensar al principio liberando ON, pero, al mismo tiempo, las arteriolas al sentir aumento de PA responden con vasoconstricción, con la finalidad de no sobrepasar los niveles de perfusión que las células puedan soportar y afectar sus funciones. La vasoconstricción prolongada conduce a mayor injuria endotelial, con la consecuente disminución de la producción de ON, la respuesta hipertensiva se hace más severa, provocando un ciclo vicioso³. Entre los agentes vasoconstrictores propuestos en la génesis de la CH serían: un aumento repentino del tono simpático, aumento de la actividad del Sistema Renina-angiotensina-aldosterona, o sobreproducción de endotelina-1^{3,7,8,39}, de tal manera, que se recomienda el estudio de estos y otros agentes vasoconstrictores. Finalmente, se podría plantear que el efecto sumativo o por separado de agentes vasoconstrictores, acompañado con una subproducción de vasodilatadores, pueden intervenir en un individuo con HTA preexistente, conduciendo al aumento súbito y severo de la PA, típico de la CH, agravado por la expresión de marcadores inflamatorios, moléculas de adherencia endotelial, y factores proagregantes plaquetarios, entre otros^{3,7, 39}.

Referencias

1. Varon J, Marick PE. The diagnosis and management of Hypertensive crises. *Chest*. 2000; 118 (1): 214-227.
2. Das Chagas F, Costa FA, Salgado N, Alves GM, Barbosa JBm, Muniz PA, Lages Y, Ribeiro N, Santana W, Cipriano C, Varon J, Marick PE. Prevalence of the true hypertensive crises and appropriateness of the medical management in patients with high blood pressure seen in a general emergency room. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (4): 247-241.
3. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: Hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiology Clinics*. 2006; 24: 135-146
4. Kitiyakara Ch, Guzman N. Malignant Hypertension and Hypertensive Emergencies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998; 9 (1): 133-142.
5. Varon J, Marick PE. Clinical Review: the management of hypertensive crisis. *Critical Care*. 2003; 7 (5): 374-384.
6. Tisdale JE, Huang MB, Bonza S. Risk factor for hipertensive crisis: importance of outpatient blood pressure control. *Family Practice*. 2004; 21 (4): 420-424.
7. Varon J, Strickman N. Diagnosis and treatment of hyperntensive crisis in the elderly patients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2007; 4 (1): 50-55.
8. Marick PE, Varon J. Hypertensive Crisis. challenges and managment. *Chest*. 2007; 131 (6): 1.949-1.962
9. Chiang WK, Jamshahi B. Asymptomatic hypertension in the ED: American journal of emergency Medical. 1998. 16 (7): 701-704.
10. Prasad A, Andrews N, Paddar F, Husain M, Quyyumi A. Glutathion reverses endothelial dysfunction and impruves nitric oxide bioavailability. *Journal of American College of Cardiology*. 1999; 34 (2): 507-514.
11. Zoorob R, Arif AM, Morelli V. Hypertension. Primary Care; Clinic in Office Practice. 2000; 27 (3): 586-614.
12. Re RN. The application of molecular genetic techniques to the study of hypertensive diseases. *Medical Clinics of North American*. 1997; 81 (5): 1099-1112.
13. Frolich Ed. Current Clinical pathophysiology consideration in Essential Hypertension. *Medical Clinics of North America*. 1997; 81 (5): 1113-1.1129.
14. Hilleman DE, Lynch J. Pathophysiology of Hytersion chronic and acute. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1999: 17 (3): 507-528.
15. Takami S, Wong Z, Stebbing M, Harry SB. Linkage analysis of endothelial nitric oxide synthase gen with human blood pressure. *Journal of Hypertension*. 1999; 17: 1431-1436.
16. Zimmerman RS. Hormonal anl Humoral condiderations in hypertensive disease. *Medical Clinics of North America*. 1997; 8 (5): 1213-1230.
17. Harrison DG. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiology Clinics*. 1996; 14(1): 1-15.
18. Loskove J, Frishman W. Nitric in the treatment of cardiovascular and pulmonary diseases. *American Heart Journal*. 1995; 129 (3): 604-613.
19. Susic D. Hypertension, aging, and Atherosclerosis. The endothelial interface. *Medical Clinics of North America*. 1997; 81 (5): 1231- 1240.
20. Fouad FM. Hypertension Hemodinamics. *Medical clinics Of North America*. 1997; 8 (5): 1131-1145.
21. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Medical Clinics of North America*. 1997; 81 (5): 1231-1240.
22. Aranda M, Pearl R. the pharmacology and physiology of nitric oxide. Understanding its use in anesthesia and critical care medical. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1998; 16 (1): 235257.
23. Kuo P, Schroeder R. The emerging multifaceted of nitric oxide. *Annal of Surgery*. 1995; 21 (3): 222-236.
24. Mizutani T, Laynon J. Clinical Applications of nitric oxide. *Chest*. 1996; 110 (2): 506-524.
25. Li H, Forsterman U. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Journal of pathology*. 2000; 190 (3): 244-254.
26. Liauder L, Soriano F. Biology of nitric oxide signaling. *Critical Care Medicine*. 2000, 28 (4): 37-52.
27. Meyer KC, Love R, Zimmerman JJ. The therapeutic potential of nitric oxide in lung transplantation. *Chest* . 1996; 110 (2): 506-524.
28. Mehta S, Stewart Dj, Levy RD. The hypotensive effect of L-arginine is associated with increased expired nitric oxide in humans. *Chest* 1996; 109 (6): 1550-1555.
29. Taddei S, Viridis A Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in Hypentension. Fact or fancy? . *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998; 32 (suppl 1): 41-47.
30. Simko F. Is NO the king?. Pathophysiological benefit with uncertain clinical impact. *Physiological Research*. 2007; 56 (2): s1-6.
31. Barri YM, Wilcox CS. Salt intake determines the renal response to L-arginina in normal subjects. *Kidney Internal*. 1998; 53: 1299-1304.
32. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction. Hypertension and heart Failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999; 31 (1): 39-49.

33. Kiowski W. Endothelial dysfunction in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999; 21: 635-646.
34. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. The role of endothelium in human Hypertension. *Current Opinion in nephrology and Hypertension* 1998; 7 (2): 203-209.
35. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitmain C improves endothelium- dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in Essential Hypertension. *Circulation* 1998; 97 (22): 2.222-2.229.
36. Calo L, Marcos R, Rigotti P, Pagnin E, Mennella G, Spinello M; Cantaro S, D'Angelo A, Sempkicini A, Antonelo A. Oxidative stress and nitric oxide system in post trasplant Hypertension. *Clinical Nephrology* 2000; 53 (4): 6-7.
37. Crespo MJ, Escobales N, Rodriguez C. Endothelial dysfunction in the San Juan hipertensive rat. Possible role of nitric oxide synthase. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1996; 27 (6): 802-808.
38. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood pressure Supplement*. 1997; 2: 67-70.
39. Guerrero SM, Ordoñez FA. Protocolo de Nefrología. Crisis Hipertensiva. *Bol Pediatr*. 2006; 46 (1): 24-28-
40. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ. Seventh Report of the Joint national Commitee of prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003, 42: 1.206-1252.
41. Lahera V, Navarro-Cid J, Maeso R, Cachofeiro V. Participation of endothelium-derived vasoconstrictor factors in arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología*. 1999; 52 (3): 4-11.
42. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial Dysfunction in hypertension. *Acta Cardiologia*. 2000; 55 (4): 221-232.
43. Carretero OA, Scicli AG. Local hormonal Factors (intracrine, autocrine, and paracrine in hypertension. *Hypertension*. 1991; 18 (3) 158-169.
44. Gamboa R. Fisiopatología de la Hipertensión Arterial. *Acta Med Per*. 2.006; 23 (2): 76-82.
45. Vyzantiadis T, Karagiannis A, Douma S, Harsoulis P, Vyzantiadis A, Zamboulis Ch. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide serum levels in arterial hypertension. *Clinical and experimental hipertensión*. 2006; 28(7):603-609.

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas

de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica

Revista Internacional, arbitrada por expertos, de circulación internacional con áreas de interés en ciencias básicas y clínicas en Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología y Farmacología, como también en Terapéutica médica, ensayos clínicos, ensayos toxicológicos, fármaco vigilancia.

Dando relevancia a estudios farmacológico clínicos y terapéuticos de drogas nuevas en hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, infecciones locales y sistémicas, procesos articulares degenerativos, enfermedades crónicas del sistema nervioso central.

Envíe su manuscritos de revisión, originales, cartas al editor al e-mail:

manuel.veloscom@gmail.com
veloscom@cantv.net

AVFT esta indexada en:

- 1) LIVECS
- 2) LILACS
- 3) BIREME
- 4) REDALYC
- 5) PERIODICA (UNAM, MEXICO)
- 7) LATINDEX
- 8) EXTRAMED
- 9) SCIELO

www.scielo.org.ve

¿Factor asociado a la prehipertensión arterial?

Briceño, Soledad G; González, Alicex; Silva, Eglé; Esís, Carlos; Bracho, Mayela.
 Instituto Regional de Investigación y Estudios de las Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina,
 Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. solbrial@gmail.com

Institución responsable: Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares.
 Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

Autor Corresponsal: Dra. Soledad G. Briceño

Dirección: Avenida Universidad con Prolongación de Calle 67. Edificio del Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares.
 Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Código Postal: 4011. Teléfono: 58-261-7521195 Fax: 58-261-7521195 Correo Electrónico: solbrial@gmail.com

Recibido: 15/11/2008

Aceptado: 31/01/2009

Abstract

Objective: To evaluate if exist association among serum uric acid and prehypertension in a general population of Zulia state, Venezuela. **Design and methods:** A cross-sectional study was carried out in a total of 3590 subjects, ≥ 20 years of age (1115 males and 2475 females) [mean=39 (range=20-97), males=40 (20-97) and female=39 (20-94), $P < 0.0001$]. Data collection included the age, gender, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, smoking status, level of education, history of diabetes, hypertension. The prehypertension was defined as a systolic blood pressure of 120 to 139 mmHg and/or diastolic blood pressure of 80 to 89 mmHg. The odds ratio (OR) of prehypertension was calculated by using multiple logistic regression model. The alpha level was set at 0.05. **Result:** Overall, only 2482 subjects were without hypertension, and 42.9 % (n=1066) had prehypertension. Higher serum uric acid was associated with greater risk of prehypertension independent of age, sex, smoking, BMI, cholesterol total, education level and diabetes. The prevalence of prehypertension by quartile of serum uric acid were: quartile 1 (≤ 3.8 mg/dl) 32.4%, quartile 2 (3.81- 4.8 mg/dl) 38.5%, quartile 3 (4.81-5.9 mg/dl) 49.4% and quartile 4 (> 5.91 mg/dl) 57.2%, $P < 0.0001$. After adjustment for age and gender, the multivariable OR [95% confidence interval (CI)] comparing quartile 4 of uric acid (≥ 5.9 mg/dl) to quartile 1 (≤ 3.8 mg/dl) was 1.38 (1.03-1.17), $P = 0.046$. **Conclusion:** The prehypertension was positively associated with higher serum uric acid level and it was in a dose-dependent manner with increased quartile of serum uric acid. Further research on serum uric acid in subjects with prehypertension should focus on inflammation and oxidative stress indicators.

Key words: uric acid, prehypertension.

Resumen

Objetivo: Evaluar si existe asociación entre los niveles de ácido úrico sérico y prehipertensión en la población del estado de Zulia, Venezuela. **Diseño y método:** El estudio fue llevado a cabo en 3590 sujetos (1115 hombres y 2475 mujeres), ≥ 20 años [media= 39 (rango 20-97), hombres =40 (20-97) y mujeres=39 (20-94). Los datos incluyeron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo, nivel de educación, historia de diabetes e hipertensión. La prehipertensión fue definida como una presión sistólica de 120 a 139 mmHg y/o presión diastólica de 80 a 89 mmHg. El odds ratio (OR) para prehipertensión fue calculado usando modelos de regresión logística multivariado. El nivel alfa fue fijado en 0,05. **Resultados:** Del total de la muestra, solo 2482 sujetos no eran hipertensos, de cuales el 42,9% (n=1066) tenían prehipertensión. Niveles elevados de ácido úrico sérico fueron asociados con un mayor riesgo de prehipertensión independientemente de la edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, colesterol total, nivel de educación y diabetes. La prevalencia de prehipertensión por cuartil de ácido úrico fue: cuartil 1 (≤ 3.8 mg/dl) 32.4%, cuartil 2 (3.81- 4.8 mg/dl) 38.5%, cuartil 3 (4.81-5.9 mg/dl) 49.4% and cuartil 4 (> 5.91 mg/dl) 57.2%, $P < 0.0001$. Después del ajuste por edad y sexo, el odds ratio (OR) multivariado [intervalo de confianza del 95% 95% (IC)] comparando el cuartil 4 de ácido úrico (≥ 5.9 mg/dl) y el cuartil 1 (≤ 3.8 mg/dl) fue de 1.38 (1.03-1.17), $P = 0.046$. **Conclusión:** La prehipertensión es una condición común en la población adulta, asociada positivamente a niveles elevados de ácido úrico. Investigaciones adicionales sobre ácido úrico en sujetos con prehipertensión deberán centrarse en el rol de la inflamación e indicadores de estrés oxidativo.

Palabras claves: ácido úrico, prehipertensión .

El ácido úrico es el producto del metabolismo de las purinas y sus niveles varían significativamente entre los humanos como resultado de una serie de factores que incrementan su generación (tales como dietas altas en purinas, consumo de alcohol, estados con alto recambio celular, o defectos enzimáticos en el metabolismo de las purinas) o que disminuyan su excreción¹.

El ácido úrico está comúnmente asociado con hipertensión arterial, estando presente en el 25% de los sujetos hipertensos no tratados, en el 50% de los sujetos recibiendo diuréticos y en más del 75% de los sujetos con hipertensión maligna².

Este concepto de que el ácido úrico pudiese estar involucrado en la hipertensión arterial no es algo nuevo, de hecho Frederick Mohamed³ en su artículo publicado en 1879, expresó la hipótesis de que el ácido úrico podría estar integrado al desarrollo de la hipertensión arterial. Diez años más tarde emerge nuevamente esta hipótesis cuando Alexander Haig⁴ propuso como una medida, las dietas bajas en purina para prevenir la hipertensión y la enfermedad vascular. Durante las décadas de los años cincuenta a los ochenta esta asociación fue reportada en repetidas oportunidades, pero recibieron relativamente poca atención debido a la carencia de mecanismos que la explicaran.

En los momentos actuales, existen evidencias que apoyan un papel causal del ácido úrico en el desarrollo de la hipertensión y se ha asociado positivamente a la incidencia de hipertensión arterial⁵. Los estudios epidemiológicos han observado una asociación relativamente independiente^{6,7,8}. Sin embargo, no está claro si los niveles de ácido úrico están asociados independientemente a la prehipertensión, debido a que pocos han sido los estudios que han tenido la capacidad de explorarla⁹.

Numerosos mecanismos fisiopatológicos se han propuesto para explicar el daño cardiovascular, ya sea a nivel celular y/o en los tejidos producido por el ácido úrico, que incluyen proliferación de las células del músculo liso vascular, inflamación, deterioro de la función endotelial, descenso en la producción del óxido nítrico, activación local del sistema renina angiotensina (SRA), entre otros¹.

Por ser pocos los datos disponibles en relación a la asociación entre los niveles del ácido úrico y la categoría clínica denominada prehipertensión, designación ésta que permite identificar individuos en alto riesgo para desarrollar hipertensión arterial y en quienes la intervención temprana podría prevenir el desarrollo de la enfermedad, nos abocamos a evaluar la asociación entre los niveles del ácido úrico y la prehipertensión en una muestra representativa de adultos, libres de hipertensión arterial en un estudio basado en la comunidad conducido durante los años 2003 al 2005, en el estado Zulia, Venezuela.

Población del estudio:

El estado de Zulia se encuentra ubicado en el área occidental de Venezuela, con una población proyectada de alrededor de cinco millones de personas y caracterizada por poseer diversos grupos raciales localizados a lo largo del estado.

El estudio involucró un total de 3590 sujetos (1115 hombres y 2475 mujeres), ≥ 20 años [media= 39 (rango 20-97), hombres =40 (20-97) y mujeres=39 (20-94) de los cuales sólo 2482 fueron no hipertensos. La muestra fue seleccionada al azar estratificado, de cada uno de los cinco Distritos de Salud del estado; y aleatorio simple dentro de cada municipio sanitario del estudio, en las cuales las poblaciones se encuentran agrupadas según características similares. Luego de obtenido el consentimiento informado, cada participante fue evaluado en su hogar por los médicos de asistencia sanitaria entrenados según técnicas habituales.

Colección de datos:

Todos los datos fueron recogidos de un cuestionario estandarizado, obtenidos durante la visita del hogar por médicos especialmente entrenados usando métodos con niveles rigurosos de control para garantizar su calidad, los cuales incluyeron: Datos demográficos: edad, sexo, grupos raciales (blancos, negros, indígenas y mezclados). Nivel de educación: primer nivel (primaria y/o analfabeta), segundo nivel (secundaria), tercer nivel (técnico y/o universitario). Tabaquismo: donde los individuos que nunca habían fumado ó no habían fumado ≥ 100 cigarrillos en el curso de su vida fueron considerados como no fumadores y, se incluyó como fumadores a los que al momento de la visita su respuesta era afirmativa y si en el curso de su vida habían fumado ≥ 100 cigarrillos. Historia de hipertensión o de uso de medicación antihipertensiva y/o antecedentes de diabetes.

La presión arterial casual fue medida en el hogar, con los sujetos en posición sentada descansando 5 minutos entre cada toma, utilizando brazaletes adecuados según la circunferencia braquial de cada individuo a través del método oscilométrico (Dinamap. Critikon®). El promedio de dos medidas fue tomado como la presión arterial final. La prehipertensión fue definida como niveles de presión arterial sistólica de 120 a 139 mmHg y/o niveles de presión arterial diastólica de 80 a 89 mmHg basada en los criterios del Seven Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure¹⁰. La talla y el peso fueron medidos según los protocolos estándares. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como peso en kilogramos (kg) divididos por la talla en metros cuadrados (m²). Muestras de sangre venosa fueron tomadas en horas de la mañana luego de un ayuno de 8 horas para la determinación de: hematología completa, glicemia, creatinina sérica, ácido úrico y colesterol total (CT). Las muestras hematológicas se midieron utilizando

métodos enzimáticos estándares (Boehringer-Mannheim) con un analizador automático Dimensión AR. La glicemia en sangre venosa fue medida mediante la adaptación del método de la deshidrogenada de hexoquinasa-glucosa-6-fosfato; y la creatinina sérica fue medida a través de una modificación de la Reacción de Jaffe; para ambas reacciones se utilizó una técnica cinética dicromática, el ácido úrico fue medido por métodos calorimétricos y fueron procesadas con un equipo automatizado (DUPONT).

Análisis estadísticos:

Debido a que el ácido úrico no mostró una distribución normal fue transformado logarítmicamente cuando se analizó como variable continua. Los niveles de ácido úrico sérico se examinaron como cuartiles: cuartil 1 (≤ 3.8 mg/dl), cuartil 2 (3.81- 4.8 mg/dl), cuartil 3 (4.81-5.9 mg/dl) y cuartil 4 (>5.91 mg/dl). La prueba de Chi cuadrado fue utilizada para evaluar la asociación entre los cuartiles del ácido úrico sérico y la prehipertensión arterial. El cociente de las probabilidades [Odds Ratio (OR)] con un intervalo de confianza del 95% (IC) para prehipertensión fue calculado para cada nivel de ácido úrico sérico, tomando el cuartil más bajo como referencia utilizando modelos de regresión logística multivariable. El modelo multivariable fue ajustado según la edad (años), género (femenino, masculino), tabaquismo (sí o no), índice de masa corporal (Kg/m²), colesterol (mg/dl), nivel educacional (primero, segundo y tercer nivel), diabetes (si ó no). Todos los cálculos fueron realizados usando el paquete estadístico SPSS 14 versión Windows. El nivel alfa fue fijado en 0.05.

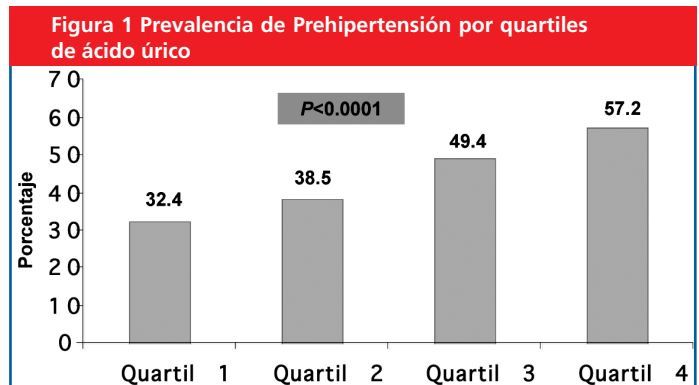
De los 2482 individuos ≥ 20 años de edad y sin hipertensión y enfermedad cardiovascular analizados, 1066 sujetos (42,9%) fueron prehipertensos, de los cuales el 60.3% (n=404) fueron del género masculino y el 36.5% (n=662) femenino.

La tabla 1 presenta las características de la población en estudio por cuartiles de ácido úrico. Evidenciándose que los sujetos con los niveles más altos de ácido úrico fueron los de mayor edad, los del sexo masculino, los fumadores y los diabéticos, así mismo, aquellos que tenían valores más altos de colesterol total y de presión arterial sistólica y diastólica.

La figura 1 muestra la prevalencia de prehipertensión por cuartiles de ácido úrico, evidenciándose un incremento progresivo y significativo en la prevalencia de prehipertensión con el incremento en los cuartiles del ácido úrico ($P < 0,001$). Así mismo al analizar el ácido úrico como variable continua, este se correlacionó significativamente con la prehipertensión ($\rho = 0,198$, $P < 0,0001$).

Tabla 1 Características de la población en estudio por categorías de ácido úrico					
Características	Serum uric acid quartiles				P
	Quartil 1 (≤ 3.8 md/dl)	Quartil 2 (3.81-4.8 mg/dl)	Quartil 3 (4.81-5.9 mg/dl)	Quartil 4 (≥ 5.91 mg/dl)	
Número en riesgo	720	711	539	512	
Edad (años), $x \pm DE$	36.16 \pm 13.0	38.88 \pm 13.8	40.89 \pm 14.9	41.53 \pm 15.6	<0.0001
Sexo masculino n(%)	48(6.7)	112(15.8)	196(36.4)	314(61.3)	<0.0001
Razas n(%)					
Blanca	99(33.9)	83(28.4)	57(19.5)	53(18.2)	0.334
Negra	47(26.6)	44(24.9)	46(26.0)	40(22.6)	
Indígena	68(29.7)	74(32.3)	48(21.0)	39(17.0)	
Mezclada	495(28.3)	501(28.7)	380(21.8)	371(21.2)	
Nivel Educativo n(%)					
Primaria	404(29.6)	387(28.3)	290(21.2)	286(20.9)	0.744
Secundaria	204(28.3)	215(29.8)	166(23.0)	136(18.9)	
Universitaria	103(29.4)	93(26.6)	76(21.7)	78(22.3)	
Tabaquismo n(%)	110(15.3)	157(22.2)	132(24.7)	138(27.1)	<0.0001
ÍMC (Kg/m ²), $x \pm DE$	24.87 \pm 6.0	26.19 \pm 5.4	26.76 \pm 5.9	28.41 \pm 5.4	<0.0001
Diabetes n(%)	29(4.0)	30(4.2)	39(7.2)	27(5.3)	0.045
Colesterol Total (mg/dL), $x \pm DE$	158.62 \pm 48.2	164.19 \pm 48.2	171.19 \pm 53.1	174.10 \pm 51.3	<0.0001
PAS (mmHg), $x \pm DE$	112.81 \pm 12.2	115.40 \pm 12.4	118.31 \pm 12.0	120.29 \pm 11.7	<0.0001
PAD (mmHg), $x \pm DE$	67.41 \pm 9.2	68.31 \pm 9.2	69.46 \pm 9.2	72.23 \pm 8.9	<0.0001

ÍMC= Índice de Masa Corporal, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.



La tabla 2 presenta los Odds Ratio para prehipertensión por incremento en los cuartiles de ácido úrico. El aumento en los cuartiles del ácido úrico sérico se asociaron positivamente con la prehipertensión y los dos modelos que se diseñaron para evaluar la tendencia de esta asociación fueron también estadísticamente significante. Cuando el ácido úrico sérico se exploró como variable continua persistió esta asociación positiva con prehipertensión.

Tabla 2 Asociación entre Ácido úrico y Prehipertensión

Quartiles de ácido úrico	Número en riesgo (n=2482)	Casos de Prehipertensión (n=1066)	Odds ratio ajustado, Modelo 1 (IC95%)	Odds ratio ajustado, Modelo 2 (IC95%)
Quartil 1 (≤3.8 mg/dl)	720	233	1 (referencia)	1 (referencia)
Quartil 2 (3.81-4.8 mg/dl)	711	274	1.15 (0.92, 1.44)	1.08 (0.85, 1.36)
Quartil 3 (4.81-5.9 mg/dl)	539	266	1.47 (1.15, 1.88)	1.32 (1.02, 1.71)
Quartil 4 (≥5.91 mg/dl)	512	293	1.69 (1.29, 2.20)	1.38 (1.04, 1.82)
P			<0.0001	0.039
Acido úrico sérico	2482	1913	1.15 (1.08, 1.22)	1.09 (1.03, 1.17)

Modelo 1: ajustado por edad (años), y sexo (masculino, femenino)

Modelo 2: ajustado por edad (años), sexo (masculino, femenino), tabaquismo (si o no), índice de masa corporal (kg/m²), colesterol (mg/dl), nivel de educación (primero, segundo y tercer nivel), diabetes (si o no).

IC95%= Intervalo de confianza del 95%

Discusión

Este estudio basado en la comunidad reveló que la prehipertensión es una condición común en la población adulta, y que los niveles elevados de ácido úrico sérico estuvieron asociados con un mayor riesgo de prehipertensión independientemente de la edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, colesterol total, nivel de educación y diabetes.

Posterior al ajuste multivariado, el análisis de regresión logística reveló que el OR para la prehipertensión se incrementó en la medida que aumentaron los niveles de ácido úrico sérico; resultados que están en consonancia con estudios previos^{2,11,12,13}, que han reportado una positiva asociación entre altos niveles de ácido úrico e hipertensión clínica y/o al temprano estadio de la prehipertensión^{9,14}. Sin embargo, también existen reportes previos^{7,15,16} donde no se observó asociación entre el ácido úrico con el desarrollo de hipertensión arterial o con el incremento del riesgo para enfermedad coronaria o muerte por enfermedad cardiovascular, dando como argumento que, aquellos estudios que indican al ácido úrico como factor independiente de riesgo no poseen el suficiente control sobre los otros factores de riesgo conocidos. Además que, si el ácido úrico fuera un factor de riesgo, entonces el mecanismo por el cual el ácido úrico podría causar enfermedad cardiovascular, debería estar manifiesto¹⁷.

Es importante señalar, que fue el desarrollo de un modelo de hiperuricemia leve en animales el que proporcionó la primera evidencia de que la elevación del ácido úrico podría conducir a la elevación de las presiones arteriales; en este modelo varias semanas después del incremento de los niveles de ácido úrico se desarrolló la hipertensión, correlacionándose entonces de manera directa las presiones arteriales con los niveles de ácido úrico, que descendieron

cuando los niveles de ácido úrico sérico fueron reducidos con algún inhibidor de la xantina oxidasa o un agente uricosúrico¹⁸. Este modelo también mostró que la hipertensión fue debida a la vasoconstricción mediada por el ácido úrico, consecutiva a una reducción de los niveles de óxido nítrico endotelial, con activación del SRA. Consistente con estas observaciones, los niveles elevados de ácido úrico en humanos también se correlacionaron con disfunción endotelial e incremento en la actividad de la renina plasmática¹⁹.

La identificación de los mecanismos biológicos por la cual el ácido úrico podría causar hipertensión en humano ha abierto un nuevo interés sobre su

rol en la hipertensión. De hecho, existen numerosos estudios que han examinado si los niveles elevados de ácido úrico predicen el desarrollo de hipertensión, y todos encontraron que constituye un factor predictivo^{20,21}.

En nuestro estudio, el incremento de los niveles de ácido úrico en sujetos con prehipertensión, pudiese reflejar alteraciones vasculares renales tempranas, con reducción del flujo sanguíneo cortical y descenso de la secreción tubular de uratos causado por la reducción en su entrega en los puntos de secreción tubular. El ácido úrico tiene efectos proinflamatorios sobre las células del músculo liso vascular que parecen ser mediadas a través de vías de potencial redox intracelular²². Ligeras hiperuricemias en ratas normales inducen a través del ácido oxónico (inhibidor de la uricasa), hipertensión, enfermedad vascular intrarenal e injuria renal. La activación del SRA y la disminución de la actividad de sintasa de óxido nítrico contribuye a la hipertensión y nefropatía mediada por el ácido úrico¹⁸. En humanos se ha confirmado la asociación de hiperuricemia con disfunción endotelial e incremento de la actividad del SRA²³. Un posible rol de la insulino-resistencia como un común precursor de hiperuricemia e hipertensión también ha sido propuesto²⁴. Nuestra data no puede probar causalidad o invocar un mecanismo en particular. Aun cuando de manera especulativa podríamos decir que el incremento del riesgo en el cuartil superior pudiese reflejar el descenso de la actividad antioxidante del ácido úrico y el rol del ácido úrico induciendo enfermedad vascular e hipertensión.

Una de las limitaciones de este estudio incluye la ausencia en la base de datos sobre características potencialmente importantes, como es la ingesta alta de purinas en la dieta la cual está asociada con altos niveles de ácido úrico, antecedentes familiares entre la población de hipertensión, peso al nacer, marcadores subclínicos de aterosclerosis (por ejemplo, ultrasonografía carotídea) y/o marcadores de inflamación.

En conclusión, el presente estudio muestra una asociación independiente entre los niveles de ácido úrico sérico y la prehipertensión en una muestra representativa de adultos

del estado Zulia. Nuestros hallazgos permiten extender las observaciones de otros estudios, e indica que el ácido úrico sérico podría ser considerado un marcador independiente de riesgo para prehipertensión.

Referencias

1. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn A, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;1:1183-1190.
2. Cannon PJ, Staton WB, Dermatin FE, Sommer SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hipertensión. *N Engl J Med*.1966;275:457-464.
3. Mohamed, FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879;1:399-401.
4. Haig, A. On uric acid and arterial tension. *British Medical Journal*. 1889;1:288-291.
5. Feig DI., Kang D-H., Johnson RJ. Uric acid an cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
6. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hipertension* 2005;45:34-38.
7. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-292.
8. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Osaka K. Serum uric acid and risk for hipertensión and Type 2 diabetes in japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19:1209-1215.
9. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007;25:1583-1589
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
11. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Human Hypertens* 2006;20:937-945.
12. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33
13. Perlstein TS, Gumieniak O, Gordon W, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, Weiss S, Litonjua A. Uric acid and the development of hypertension: The normative aging study. *Hypertension* 2006;48:1031-1036.
14. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006;47:962-967.
15. Sparrow D, Garvey AJ, Rosner B, Thomas HE Jr. Factors in predicting blood pressure change *Circulation* 1982;65:789-794.
16. Cullerton BF, Larson MG, Kannel Wb, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
17. Feig DI, Kang D-K, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21
18. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:110-116.
19. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, Nephomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Effect of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hiperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1238-1244.
20. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang D-H. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:18-20.
21. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang D-H, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431-440.
22. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan YY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-1293.
23. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncus S, Deidda M, Fini M, Rosano GM. Effect of hiperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;94:932-935.
24. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM* 2000;93:707-713.

Diabetes Internacional es una revista científica que publica las investigaciones en Nefropatía, disfunción endotelial, cirugía, trastornos psiquicos, patología cardiovascular, retinopatía, nuevas insulinas, fármacos antidiabeticos en proceso de investigación básica y clínica, de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología en el área de diabetes.

E-mail: diabetesinternacional@gmail.com

Diabetes Internacional



Fórmula obstétrica y grupo etario en el perfil hemodinámico fetal de pacientes con el diagnóstico de preeclampsia

Martínez. O, Juan. C*; Aaron's Evenou Ruth**

*Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.

Actualmente médico adjunto del servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital "Ángel Larralde" IVSS. tocologo2007@hotmail.com

**Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Actualmente médico residente del postgrado de ginecología Infanto-juvenil UCV INSALUD - Maternidad CHET. Valencia - Venezuela
E-mail: tocologo2007@hotmail.com

Recibido: 17/11/2008

Aceptado: 06/02/2009

49

Resumen

Objetivo. Determinar relación existente entre la paridad, preeclampsia y alteración de las OVF materna y fetal obtenidas mediante estudio Doppler según grupo etario.

Método. Se realiza un estudio retrospectivo, donde se revisa la historia clínica de 81 gestantes hipertensas que acudieron al Servicio de Maternidad de la ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" durante el año 1996; aquellas embarazadas que presentaron 31 o más semanas de gestación le fue realizado estudio Doppler anteparto. En el análisis estadístico se aplicó Chi².

Resultados. Se ha encontrado relación significativa entre la fórmula obstétrica y el PHF alterado obtenido de gestantes hipertensas, esto es particularmente evidente en las grandes multiparas, con $P < 0,05$.

Conclusión. Es recomendable complementar el perfil hemodinámico fetal, incluyendo el perfil biofísico en la evaluación exhaustiva del bienestar fetal en las gestantes grandes multiparas.

Palabras claves: fórmula obstétrica, preeclampsia, perfil hemodinámico feto (PHF), ondas de velocidad de flujo Doppler (OVF). Gran multipara.

Abstract

Objective: Relationships between obstetrics formulate, preeclamy, fetal - pregnancies disorder Doppler velocimetric obtained by ultrasonografic study age group.

Methods: retrospective study where 81 pregnancies went Maternity Hospital "Dr Enrique Tejera" during 1996. Pregnancies 31 gestation week was obtained FHP prenatal in several oportunity in those where the same one was pathological. Used in statistics study chi².

Results: it has demonstrated significant relationship between obstetrics formulates and disorder HFPP obtained in pregnancies clinical diagnosis preeclamy. However; it was significantly more evident in grand deliveries. The relationship was statically significant with $p > 0, 05$.

Conclusions: recommendable to complement the fetal hemodynamic profile, including the biophysical profile in pregnant the exhaustive evaluation of the fetal well-being in great deliveries.

Key words: obstetrics formulate, preeclamy, fetal hemodynamic profile (FHP), velocimetrics waveforms flow Doppler. Grand deliveries.

Introducción

La preeclampsia es una complicación médica inducida por el embarazo caracterizada por hipertensión arterial, proteinuria, la cual hace su aparición después de las 20 semanas de gestación, siendo típicamente reversible en el puerperio mediato. Afecta de preferencia a las primigesta y ocasionalmente a las múltiparas^{10,20}. Esta entidad clínica es considerada factor de alto riesgo perinatal debido a que puede condicionar la aparición de restricción del crecimiento fetal, asfixia perinatal e incluso óbito fetal^{4,7}.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías ha sido posible el estudio de los cambios hemodinámicos acontecidos durante el embarazo, es así como muchos investigadores utilizan el estudio ultrasonografico Doppler en la estimación actual de la salud fetal de forma complementaria con el perfil biofísico de Manning^{8,9,10}. En efecto, es bien conocido el valor predictivo de ambos métodos cuando se complementan en el estudio de la integridad del bienestar fetal en los casos de patologías médicas que complican el embarazo^{19,20}.

Mucho se ha descrito en la literatura sobre factores predisponentes en la preeclampsia, los cuales se han constituido en el acicate para la estimación correspondiente al enfoque sistemático de factores de riesgo^{14,22}. En tal sentido; al hacer referencia a la fórmula obstétrica, nos referimos a la paridad de las gestantes como antecedente obstétrico, a este respecto; la multiparidad implica el antecedente obstétrico de 3 a 5 partos y la gran multiparidad hace referencia al antecedente de más de 5 partos. Es así; como precisamente según la literatura la nuliparidad se ha asociado a mayor incidencia de esta entidad clínica^{14, 21,22}.

Es por ello que nuestra inquietud ha sido determinar el comportamiento del perfil hemodinámico fetal en relación a la fórmula obstétrica, teniendo en consideración los cambios defectuosos ocurridos en las arterias espirales en el lecho placentario cuando la gestación coexiste con hipertensión arterial^{1,3,4,5,11}.

Hemos realizado el presente estudio retrospectivo de Cohortes, donde se revisa la historia clínica de 81 gestantes hipertensas que cumplieron con los criterios de inclusión para preeclampsia. Es decir; aquellas gestantes que acudieron al Servicio de Maternidad de la ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" durante el año 1996. Las cuales presentaron hipertensión arterial luego de las 20 semanas de gestación concomitante a proteinuria, observándose característicamente reversión del estado hipertensivo posterior a la interrupción del embarazo en el puerperio mediano.

La evaluación Doppler ultrasonográfica se realizó en la unidad de perinatología de la Universidad de Carabobo; aquellas embarazadas que presentaron 31 o más semanas de gestación le fue realizado estudio Doppler ultrasonográfico anteparto. El mismo se fundamenta en la obtención del perfil hemodinámico fetal, lo que incluyó la estimación del índice de resistencia de las arterias: uterina, umbilical, cerebral media, así como la determinación del patrón de flujo del Ductus venoso de Arancio. En el análisis estadístico se aplicó Chi².

En el cuadro N° 1, observamos que del total de gestantes con diagnóstico de preeclampsia y perfil hemodinámico fetal alterado. En el grupo de las paciente primigesta, el mayor porcentaje 54% registró perfil hemodinámico fetal alterado (PHF); mientras que el 46% restante se correspondió con PHF normal. El grupo gran multipara registro en su mayoría PHF alterado correspondiendo a 67%; no obstante, el

33% registró PHF normal. En contraste; en el grupo multipara el mayor porcentaje 67% se correspondió con PHF normal y solo 33% registró PHF alterado. Este resultado fue significativamente estadístico con $p < 0,05$.

En la cuadro N° 2, podemos apreciar que del total de gestantes según grupo etario con el diagnóstico de preeclampsia y perfil hemodinámico fetal normal. El mayor porcentaje 75% correspondió a las gestantes atempata, el 15% al grupo adolescente y el 10% añosa. No obstante; en los grupos adolescente y añosa la mayoría reporto PHF alterado, correspondiendo a un 63% y 73% respectivamente. La distribución de las frecuencias no favoreció el análisis estadístico.

Cuadro I. Formula obstétrica y perfil hemodinámico fetal en gestantes con preeclampsia. Maternidad Chet. Insalud. Valencia - Edo Carabobo 1996
Perfil Hemodinámico Fetal

	Alterado	Normal	Total
Primigesta	21	18	39
Multipara	08	16	24
Gran Multipara	12	06	18
total	41	40	81

Fuente: historias clínicas
 $X^2 = 6,05 > X^2_c = 5,99$
 $P < 0,05$

Cuadro II. Grupo etario y perfil hemodinámico fetal en gestantes con preeclampsia. Maternidad Chet. Insalud. Valencia - Edo Carabobo 1996
Perfil Hemodinámico Fetal

	Alterado	Normal	Total
Adolescente	10	06	16
Atempata	20	30	50
Añosa	11	04	15
Total	41	40	81

Fuente: historias clínicas

Figura 1

PERFIL HEMODINAMICO FETAL NORMAL EN GESTANTES CON EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA. CHET, "Maternidad" 1996

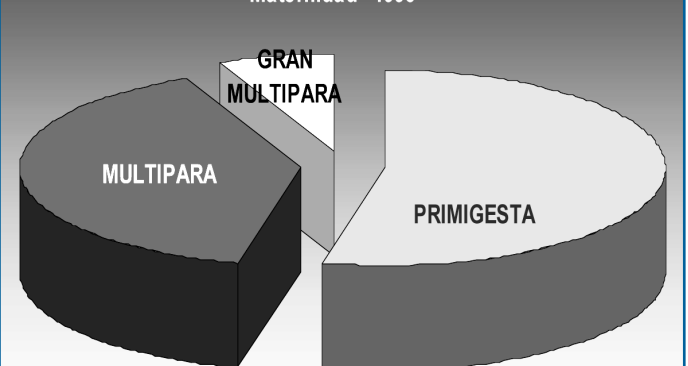
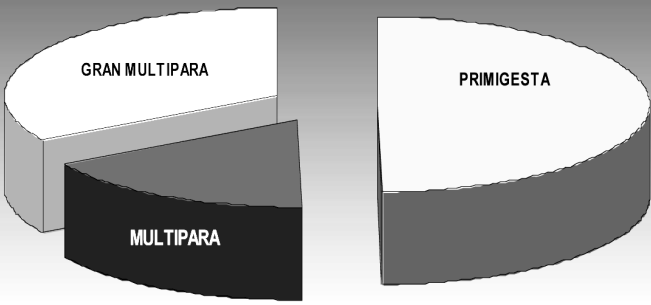


Figura 2

PERFIL HEMODINAMICO FETAL ALTERADO EN GESTANTES CON EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA. CHET, "Maternidad" 1996



Discusión

Algunos autores han descrito cambios a nivel de la arquitectura vascular placentaria en embarazos sucesivos^{1,3,4,11}.

Por lo que; estas modificaciones son mucho mas evidentes cuando la gran multiparidad coexiste con algún estado hipertensivo del embarazo, resultando en la alteración del OVF materno fetal, lo cual es un hecho mensurable mediante la obtención del PHF anteparto^{15,16}. Es bien sabido, la mayor predisposición de preeclampsia en los grupos etarios extremos de la vida²². Sin embargo; no encontramos relación estadísticamente significativa entre tales grupos y aquellos que presentaron PHF alterado con diagnóstico de preeclampsia.

Al igual que otros estudios precedentes, hemos encontrado en este trabajo relación significativa entre el PHF alterado y el diagnóstico de preeclampsia, lo cual es mucho más evidente cuando la misma coexiste con multiparidad, independientemente del grupo etario. En tal sentido; resulta de interés particular que se incluya el estudio histológico de la arquitectura vascular placentaria en próximos estudios.

Conclusión

El perfil hemodinámico fetal se encuentra alterado en aquellos casos con el diagnóstico de preeclampsia, este hecho es más evidente cuando la misma coexiste con gran multiparidad, por lo que este método de estudio es de gran utilidad en la estimación de salud fetal en gestantes gran multíparas que cursen con esta entidad clínica En consecuencia; es recomendable complementar el perfil hemodinámico, incluyendo el perfil biofísico en la evaluación exhaustiva del bienestar fetal.

Referencias

1. ADAMSON, SL; MORROW, RJ; ROSCOME, PAJ; MOLYL, RITCHIE, JWK. Effect of Placental Resistance Arterial Diametral, and Blood Preassure on the uterine Arterial velocity Waveform. *Ultrasound Med. Biol.* 15:437. 1989
2. ALVAREZ, H; BENEDETTI, W. La placenta humana. Cap III. En Pérez Sánchez. *Obstetricia.* 38 – 42. Santiago de Chile. Mediterráneo. 1985.
3. BROSENS, I; A study of the spiral arteries of decidua basal in normotensive and hypertensive pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of British Commonwealth.* 71, 222 – 226. 1964.
4. BROSENS, Y. DIXON, HG; W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *British journal of Obstetrics and Gynaecology.* 84. 656-663. 1977.
5. DI CASTRO, P; LÓPEZ, R. Hallazgo macroscópico en la placenta normal. *Perinatal. Refrod Hum.* 3:10. 1989.
6. DUCEY,J; SCHULMAN,H; FARMAKIDES,G; ROCHELSON,B; BRACERO L; FLEISCHER, A; GUZMAN, E; WINTER, D PENNY, B. A classification of hypertension in pregnancy based on Doppler velocimetry. *Am.J.Obstet Gynecol.* 157:680. 1987
7. GILES, WB; TRUDINGER, B.J; BAIRD, P.J Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Pathological correlation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 92, 31 – 38. 1985.
8. GOMEZ, MO. GALLO, M. CHALA, JM Doppler en la arteria umbilical. *Curvas de normalidad durante el embarazo. Clínica e investigación en ginecología y obstetricia.* 20, 347 – 354. 1993
9. GUERRERO MOISÉS HUAMÁN, ZAPATA SÁNCHEZ JOSUÉ. Ultrasonografía Doppler color en preeclampsia severa como marcador de severidad. *Acta Médica Peruana Vol.XVIII N.º 3 Septiembre – Diciembre.* 2001
10. HARRETY, K.P; WHITE, MJ; RUBIN, PC. Doppler Uteroplacental waveforms un Pregnancy – Induced Hypertension: A reappraisal. *Lancet* 1: 850. 2006.
11. HODDICK, WK.MAHONY B.S; CALLEN P.W. FILLY RA. Placental Thickness. *Journal Ultrasound Medicine.* 4:479. 1985
12. JACKSON, MR; WALSH, AJ; MORROW, R.J; MULLEN, J.B; LYE, S.J; KNOW,J.K. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: Relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *American journal of Obstetrics and Gynaecology,* 172,518 – 525. 1995
13. MAIGAARD, S; FORMAN, A ANDERSSON,K.E. Relaxant and contractile effects of some amines and prostaids in miometrial and vascular smooth muscle within the human uterus placental unit. *Acta Physiological Scandinavian.* 128, 33-40.
14. MAC GILLIVRAY I; CAMPBELL, DM. The relevance of hypertension and oedema in pregnancy. *Clin. Exp. Hypertens* 2: 297; 1980
15. Mc FADYN, IR; PRICE, A.B; GEIRSSON, R.T. The relation of birth weight to histological appearances in vassals of the placental bed. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 93, 476 – 481. 1986
16. PIJENBORG, R; ANTONY, J; DAVEY, D.A; REES, A; TILTMAN,A; VERCRUYSE, L; VAN ASSCHE A. Diacentral bed spiral arteries in the hypertensive disorders pregnancy. *British journal of Obstetrics and Gynaecology.* 98, 648 – 655.
17. PIJENBORG, R; DIXON, G; ROBERTSON, W.B; BROSENS, Trofhoblastic invaction
18. ROBERTSON, WB; KHONG, T; BROSENS, Y; SHEPARD B.L; BONNARD,J. The placental bed biopsy: review from three European center. *American Journal Obstetrics and Gynecology.* 115; 401-412. 1986
19. SOSA OLAVARRIA, A. (1995). Perfiles de ondas de velocidad de flujo Doppler. *Exploración Doppler en Obstetricia* (pp. 15-33. Valencia – Venezuela: Tatum.
20. SOSA OLAVARRIA, A. Perfil hemodinámico fetal mediante OVF Doppler. *Exploración Doppler en Obstetricia* Valencia- Venezuela. pp. 145 – 150. 1995
21. MARTINEZ OJEDA, J. Perfil hemodinámico fetal en la preeclampsia durante el último trimestre de embarazo: Estudio macromorfometrico placentario. Tesis de grado. Universidad de Carabobo. INSALUD-CHET; Valencia – Venezuela. 1996
22. VALDES, G; OYARZUM,E. Síndromes hipertensivos del embarazo I. En Pérez Sánchez. *Obstetricia.* 535 – 555. Santiago de Chile. Mediterráneo. 1985

Índice placentario en la preeclampsia durante el último trimestre del embarazo: perfil hemodinámico fetal

Martínez. O, Juan. C*; Aaron's Evenou Ruth**

*Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.

Actualmente médico adjunto del servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital "Ángel Larralde" IVSS. tocologo2007@hotmail.com

**Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Actualmente médico residente del postgrado de ginecología Infanto-juvenil UCV

INSALUD – Maternidad CHET. Valencia - Venezuela

E-mail: tocologo2007@hotmail.com

Recibido: 17/11/2008

Aceptado: 31/01/2009

Resumen

Objetivo: Cuantificar el índice placentario mediante el registro del peso de la placenta y neonato procedente de aquellas gestantes que fueron estudiadas mediante ultrasonografía Doppler anteparto.

Método: Se realiza un estudio retrospectivo de Cohortes: donde se estudian 56 gestantes que acudieron al Servicio de Maternidad de la ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera durante el año 1996 en las cuales se revisó historia clínica perinatal. Se revisaron dos grupos de gestantes a las cuales se les realizó estudio Doppler ultrasonográfico.

Resultados. Las gestantes que presentaron un índice comprendido entre 0,09 y 0,14; registraron en su mayoría un PHF alterado, mientras que aquellas cuyo PHFP fue normal presentaron un índice placentario que osciló entre 0,15 y 0,20.

Conclusiones: El estudio ecoplacentométrico debería ser considerado de manera más acuciosa en los estudios ultrasonográficos obstétricos, ya que el mismo pudiera constituirse en un parámetro útil en la estimación de la salud fetal.

Palabras claves: Perfil hemodinámico fetal (PHF), Preeclampsia, gestante

Summary

Objective: To quantify the placental index by means of the registry weight newborn and placental coming from those pregnant ones that was studied by means of ultrasonographic Doppler fetal.

Method: A retrospective study of Cohorts is realized: where 56 pregnant that went to the Service of Maternity of the Hospitable city "Dr. Enrique Tejera" during the year 1996 in which clinical history was reviewed. Two groups of pregnant reviewed themselves to which Doppler study was realized to them ultrasonographic.

Results: The pregnant ones that presented/displayed an index between 0.09 and 0,14; they registered in its majority an altered FHP, whereas those whose FHP was normal presented/displayed a placental index that oscillated between 0.15 and 0,20.

Conclusion: The ecoplacentometric study would have to be considered of more diligent way in the obstetrical ultrasonographic studies, since the same could be constituted in a useful parameter in the estimation of the fetal health.

Key words: Fetal hemodynamic profile (FHP), Preeclamy, Pregnancy

Introducción

La preeclampsia es considerada una entidad clínica de alto riesgo perinatal, debido a que condiciona restricción del crecimiento fetal, con todas las consecuencias desfavorables que ello implica para el producto de la concepción^{2,6,22}.

Se ha descrito en estudios precedentes que el índice de resistencia en la arteria umbilical es un parámetro de resistencia vascular placentaria; evidenciándose un índice de velocidad diastólica ligeramente elevado durante la preeclampsia; no obstante en los pequeños para su edad ges-

tacional este índice se ha encontrado reducido, ausente o en los casos más graves en reversa^{3,4,7,8}.

En el presente estudio hemos encontrado relación significativa entre el perfil hemodinámico fetal alterado y las gestantes con el diagnóstico clínico de preeclampsia; es importante resaltar que las diferencias encontradas entre los índices de los grupos patológico y control fueron significativas.

Ello sugiere la necesidad de realizar estudios ecoplacentográficos con la finalidad de correlacionarlos con el perfil

Material y métodos

hemodinámico fetal e incluso el perfil biofísico a objetos de tener una estimación de salud fetal en aquellos casos donde solo se disponga de un equipo ecosonográfico convencional para tal fin.

Se realiza un estudio retrospectivo de Cohortes: donde se estudian 56 gestantes que acudieron al Servicio de Maternidad de la ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera durante el año 1996 en las cuales se revisó historia clínica perinatal. Se revisaron dos grupos de gestantes a las cuales se les realizó estudio Doppler ultrasonográfico.

El grupo con la patología en estudio lo integraron 25 gestantes que coincidieron con los criterios clínicos de preeclampsia; los grupos control y patológico presentaron 31 o más semanas de gestación; se efectuó el PHFP anteparto en mas de una oportunidad en aquellas gestantes donde el mismo resultaba patológico. Posteriormente se determinó el peso placentario y el peso fetal; el índice placentario se estableció como el cociente de los parámetros anteriormente citados. En el análisis estadístico se aplicó Chi² observándose diferencias significativas entre los grupos control y patológico.

Resultados

En el cuadro Nº 1. Podemos observar que del índice placentario comprendido entre 0,09 – 0,14; el mayor porcentaje 53,3% correspondió con el perfil hemodinámico fetal alterado, mientras que el 46,2% del mismo se correspondió con un perfil hemodinámico fetal normal. En relación a las gestantes con un índice placentario comprendido entre 0,15 y 0,20 el mayor porcentaje 96,7% se correspondió al grupo sin la patología en estudio. La relación resultó significativa desde el punto de vista estadístico con valor para Chi cuadrado corregido igual a 15,64; p < 0,01.

Cuadro I. Relacion entre perfil hemodinámico fetal e índice placentario. Maternidad Chet. Insalud. Valencia - Edo Carabobo 1996
Perfil Hemodinámico Fetal

Índice placentario	Alterado	Normal	Total
0,09 – 0,14	14	12	26
0,15 – 0,20	01	29	30
Total	15	41	56

Fuente: historias clínicas
 X² = 15,64
 P < 0,01

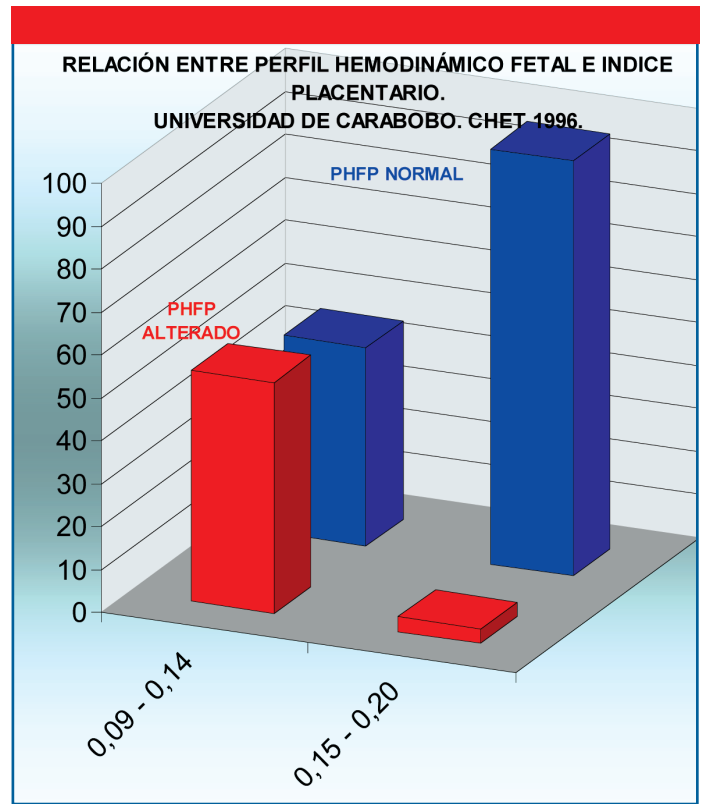
Discusión

Con el advenimiento del estudio ultrasonográfico Doppler, se puede evaluar en forma prometedora e inocua a todas aquellas gestantes consideradas de alto riesgo obstétrico, particularmente aquellas que cursan con preeclampsia. En efecto; el alto índice de resistencia vascular es sugestivo de lesión placentaria por lo que esta descrito alteraciones en la arquitectura vascular placentaria obtenida de gestantes hipertensas^{1,2,12,13}.

Recientemente se han correlacionado los cambios morfológicos placentarios con la reducción significativa del flujo diastólico en la arteria umbilical^{7,17,22}. La velocidad de flujo Doppler es un indicador de lesión placentaria, lo que traduce alteraciones morfométricas en la misma, las cuales incluyen disminución significativa del grosor y peso placentario evidenciándose este último mediante el uso del índice placentario (peso placentario / peso fetal) incidiendo estos parámetros en la estimación de la ponderación neonatal^{14,16,20,21}.

En nuestro estudio hemos encontrado una relación significativa entre las gestantes, en las que se obtuvo perfil hemodinámico fetal anteparto y los casos con el diagnostico de preeclampsia, hasta el punto que estas pacientes presentan ocho veces mayor riesgo de presentar un PHF alterado que los correspondientes del grupo no expuesto.

Las gestantes que presentaron índice placentario (peso placentario/peso fetal) entre 0,09 y 0,04; el cual hemos



considerado patológico; registraron en su mayoría, un perfil hemodinámico feto placentario alterado, mientras que aquellas con índice placentario comprendido entre 0,15 y 0,20 presentaron un perfil hemodinámico fetal normal. Este parámetro placentario, puede constituir en el futuro una variable importante a considerar en la estimación de salud fetal, ello si consideramos que actualmente el peso fetal anteparto puede estimarse mediante ultrasonido. Aunque no ocurre lo mismo con el peso placentario por limitación tecnológica, tal vez; en un futuro próximo esto ya no sea un obstáculo con el devenir de nuevas tecnologías.

El índice placentario obtenido de gestantes con preeclampsia presenta marcadas modificaciones con respecto a las gestantes sin esta patología, como consecuencia de ello, tanto el perfil hemodinámico fetal, como las condiciones de salud fetal muestran diferencias entre los grupos estudiados; el PHF permitió discernir hasta que punto la salud fetal estuvo comprometida.

El estudio ecoplacentométrico debería ser considerado de manera más acuciosa en los estudios ultrasonográficos obstétricos, ya que el mismo pudiera constituirse en un parámetro útil en la estimación de la salud fetal.

Referencias

- ADAMSON, SL; MORROW, RJ; ROSCOME, PAJ; MOLYL, RITCHIE, JWK. Effect of Placental Resistance Arterial Diametral, and Blood Pressure on the uterine Arterial velocity Waveform. *Ultrasound Med. Biol.* 15:437. 1989
- ALVAREZ, H; BENEDETTI, W. La placenta humana. Cap III. En Pérez Sánchez. *Obstetricia.* 38 – 42. Santiago de Chile. Mediterráneo. 1985.
- BROSENS, I; A study of the spiral arteries of decidua basal in normotensive and hypertensive pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of British Commonwealth.* 71, 222 – 226. 1964.
- BROSENS, Y. DIXON, HG; W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *British journal of Obstetrics and Gynaecology.* 84. 656-663. 1977.
- DI CASTRO, P; LÓPEZ, R. Hallazgo macroscópico en la placenta normal. *Perinatal. Refrod Hum.* 3:10. 1989.
- DUCEY, J; SCHULMAN, H; FARMAKIDES, G; ROCHELSON, B; BRACERO L; FLEISCHER, A; GUZMAN, E; WINTER, D PENNY, B. A classification of hypertension in pregnancy based on Doppler velocimetry. *Am.J.Obstet Gynecol.* 157:680. 1987
- EIKNES, O; AURE, J; ULSTEIN, M. Ultrasound Screening in Pregnancy. A Randomized Controlled Trial. *Lancet.* 1:1347. 2004
- GILES, WB; TRUDINGER, B.J; BAIRD, P.J Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Pathological correlation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 92, 31 – 38. 1985
- GOMEZ, MO. GALLO, M. CHALA, JM Doppler en la arteria umbilical. Curvas de normalidad durante el embarazo. *Clínica e investigación en ginecología y obstetricia.* 20, 347 – 354. 1993
- GUERRERO MOISÉS HUAMÁN, ZAPATA SÁNCHEZ JOSUÉ. Ultrasonografía Doppler color en preeclampsia severa como marcador de severidad. *Acta Médica Peruana Vol.XVIII N.º 3 Septiembre – Diciembre.* 2001
- HARRETY, K.P; WHITTE, MJ; RUBIN, PC. Doppler Uteroplacental waveforms un Pregnancy – Induced Hypertension: A reappraisal. *Lancet* 1: 850. 2006.
- HODDICK, WK.MAHONY B.S; CALLEN P.W. FILLY RA. Placental Thickness. *Journal Ultrasound Medicine.* 4:479. 1985
- JACKSON, MR; WALSH, AJ; MORROW, R.J; MULLEN, J.B; LYE, S.J; KNOW, J.K. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: Relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *American journal of Obstetrics and Gynecology,* 172,518 – 525. 1995
- MAIGAARD, S; FORMAN, A ANDERSSON, K.E. Relaxant and contractile effects of some amines and prostoids in miometrial and vascular smooth muscle within the human uterus placental unit. *Acta Physiological Scandinavian.* 128, 33-40.
- MAC GILLIVRAY I; CAMPBELL, DM. The relevance of hypertension and oedema in pregnancy. *Clin. Exp. Hypertens* 2: 297; 1980
- Mc FADYN, IR; PRICE, A.B; GEIRSSON, R.T. The relation of birth weight to histological appearances in vessel of the placental bed. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 93, 476 – 481. 1986
- PIJNENBORG, R; ANTONY, J; DAVEY, D.A; REES, A; TILTMAN, A; VERCRUYSE, L; VAN ASSCHE A. Diacentral bed spiral arteries in the hypertensive disorders pregnancy. *British journal of Obstetrics and Gynaecology.* 98, 648 – 655.
- PIJNENBORG, R; DIXON, G; ROBERTSON, W.B; BROSENS, Trophoblastic invaction
- ROBERTSON, WB; KHONG, T; BROSENS, Y; SHEPARD B.L; BONNARD, J. The placental bed biopsy: review from three European center. *American Journal Obstetrics and Gynecology.* 115; 401-412. 1986
- SOSA OLAVARRIA, A. (1995). Perfiles de ondas de velocidad de flujo Doppler. *Exploración Doppler en Obstetricia* (pp. 15-33. Valencia – Venezuela: Tatum.
- SOSA OLAVARRIA, A. Perfil hemodinámico fetal mediante OVF Doppler. *Exploración Doppler en Obstetricia Valencia- Venezuela.* pp. 145 – 150. 1995
- MARTINEZ OJEDA, J. Perfil hemodinámico fetal en la preeclampsia durante el último trimestre de embarazo: Estudio macromorfométrico placentario. Tesis de grado. Universidad de Carabobo. INSALUD-CHET; Valencia – Venezuela. 1996
- VALDES, G; OYARZUM, E. Síndromes hipertensivos del embarazo I. En Pérez Sánchez. *Obstetricia.* 535 – 555. Santiago de Chile. Mediterráneo. 1985

C Cardiovascular risk factors during hiv infection treated with antiretroviral therapy. An ultrasound assessment study of carotid atherosclerosis

ROBERTO MANFREDI, MD

Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Infectious Diseases, "Alma Mater Studiorum" University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

Correspondence: Prof. Roberto Manfredi

Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Infectious Diseases, "Alma Mater Studiorum" University of Bologna S.Orsola-Malpighi Hospital, via G. Massarenti 11, 40138 Bologna (Italy).

Telephone: +39 051 6363355 / Telefax: +39 051 343500 / E-mail: Roberto.manfredi@unibo.it

Recibido: 16/03/2009

Aceptado: 20/04/2009

Abstract

Background. There is controversy over whether or not HIV infection and antiretroviral therapy contribute to early atherosclerosis. Ultrasonographic evaluation of carotid intima-media thickness is considered a reliable surrogate marker of subclinical atherosclerosis and may be employed in the setting of a cardiovascular risk assessment in HIV-infected patients.

Patients and methods. A cross-sectional study evaluating classical risk factors for cardiovascular diseases, parameters of HIV infection, antiretroviral therapy and subclinical atherosclerosis in HIV-positive subjects naïve or treated with antiretroviral agents was performed. The enrolled patients underwent ultrasonography of the epi-aortic vessels using a Philips HDI 5000 power color-Doppler with 7.5-MHz probes. The 10-year risk of coronary heart disease was calculated by the Framingham equation.

Results. A total of 27 patients (19 males and 8 females; mean age 44 ± 13 years; range 32-59 years) were enrolled into the study: 11 subjects were naïve to all antiretroviral agents (group A) and 16 patients were treated with antiretroviral therapy for ≥ 36 months (group B). Mean

duration of known HIV infection was significantly longer in group B than in group A, such as frequency of dyslipidaemia and lipodystrophy syndrome. Prevalence of carotid plaques was significantly higher in group B than in group A (43.7% versus 0; $p=0.012$). In group B, patients with high 10-year risk of coronary heart disease ($\geq 10\%$) showed a significantly higher intima-media thickness and prevalence of carotid lesions than those with low risk ($<10\%$). Moreover, carotid plaques presented structural features comparable to those of classical atherosclerotic plaques observed in general population, with isohyperchonegic aspects and irregular surfaces.

Conclusions. Prevalence of carotid atherosclerosis is higher in HIV-infected experienced patients than in those naïve to antiretroviral therapy and seems mostly associated with a longer duration of HIV infection, more severe lipid metabolism alterations, presence of lipodystrophy syndrome, and a more elevated 10-year risk of cardiovascular diseases.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, atherosclerosis, carotid artery, ultrasonography

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in clinical practice has resulted in a dramatic reduction of morbidity and mortality associated with the human immunodeficiency virus (HIV) infection in the developed world¹. However, long-term toxicity of antiretroviral drugs is becoming recognized and widely assessed, therefore detecting a wide range of side effects including lipodystrophy and metabolic alterations, which have frequently been associated with new combination therapies, particularly when they are based on protease inhibitors (PIs)².

Since new PI-containing antiretroviral regimens have led to a notable extension of life expectancy in HIV-positive patients, prolonged lipid and glucose metabolism abnormalities could significantly act on the long-term prognosis and outcome of HIV-infected persons. In the post-HAART era, long-term cardiovascular complications, including myocardial infarction, peripheral vascular diseases, and stroke have been frequently reported, and an increasing concern is mounting particularly about the increased risk of acute coronary syndromes associated with new potent antiretroviral combinations³. In particular, some studies have demonstrated a correlation between antiretroviral therapy and increased risk of coronary heart disease⁴⁻⁷, while the association between HIV infection, PI therapy and premature atherosclerosis has inconsistently been reported in the literature during the last years⁸⁻¹⁰.

However, the relationship between coronary heart disease and the use of HAART in HIV-infected patients is still a matter of debate. Several studies have investigated a possible association between antiretroviral treatment and cardiovascular disease using various statistical approaches, but they often reported inconsistent and not comparable results. Classical vascular risk factors (male gender, age, family history of coronary heart diseases, smoking, arterial hypertension, diabetes, dyslipidaemia) obviously contribute to an increased risk of cardiovascular complications in HIV-infected patients¹¹. On the other hand, recent data have highlighted systemic inflammation as a crucial factor in the pathogenesis of carotid lesions in HIV-positive subjects¹², and Maggi et al. have evidenced that the ultrasonographic structure of the carotid lesions in HIV-infected individuals substantially differ from those of classical atherosclerotic plaques and share similar features with patients affected by arteritis¹³.

Because a remarkable limitation of clinical trials evaluating the incidence of cardiovascular complications in HIV-infected patients is the low event rate, surrogate markers may be helpful to predict cardiovascular risk in this population. Measurement of carotid intima-media thickness by high-resolution ultrasonography is a well-accepted, non-invasive method of evaluating subclinical atherosclerosis, and is a potent predictor of myocardial infarction and stroke¹⁴.

The aim of our cross-sectional study is to investigate the relationship among HIV infection, antiretroviral drug history, classical cardiovascular risk factors and ultrasound evidence of carotid artery atherosclerosis. Moreover, in this study we aimed to provide a precise description of structural features characterizing carotid lesions in HIV-positive population.

Patients and methods

HIV-infected patients referring to our tertiary care outpatient centre between 1 and 31 May 2007 and who fulfilled inclusion and exclusion criteria were included into the present study.

Inclusion criteria were: age 18-60 years, proven HIV-1 infection, and receiving antiretroviral therapy for ≥ 36 months or being naïve to all antiretroviral agents. Exclusion criteria were: clinical history of coronary heart disease, cerebro-vascular disease, or peripheral vascular disease; diabetes mellitus (diagnosed with fasting serum glucose levels ≥ 126 mg/dL or use of hypoglycaemic drugs); known alcohol abuse or drug addict; lipid-lowering medication; medication for arterial hypertension; pregnancy or lactation.

All subjects underwent laboratory examinations, including haematology testing, measurement of plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, CD4 lymphocyte count, and HIV-1 RNA viral load. Plasma HIV viral load was evaluated using the bDNA Quantiplex HIV-RNA-3 assay (Chiron Corporation, Emeryville, CA, USA), according to the manufacturer's instructions, with a lower limit of detection placed at 50 bDNA copies/mL. Physical examination included evaluation of body mass index (BMI), waist circumference, and blood pressure. Traditional risk factors for coronary artery disease, and presence of lipodystrophy syndrome and/or metabolic syndrome, were carefully evaluated. The 10-year risk for myocardial infarction in all considered patients was estimate by the Framingham equation (available at the following on-line address: <http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>).

Traditional risk factors for coronary heart disease were defined as follows: age (men > 45 years and women > 55 years), family history of premature coronary heart disease (men < 55 years and women < 65 years), active cigarette smoking (≥ 1 cigarette smoking in the past month), hypercholesterolaemia (fasting serum total cholesterol level > 200 mg/dL or fasting serum LDL cholesterol level > 130 mg/dL), decreased HDL cholesterol (fasting serum levels < 40 mg/dL), hypertriglyceridaemia (fasting serum triglyceride levels > 150 mg/dL), arterial hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg), and obesity (BMI ≥ 30 Kg/m²).

A lipodystrophy syndrome was diagnosed in patients with peripheral fat loss, central fat accumulation or a mixed form (peripheral lipoatrophy and central lipohypertrophy),

as assessed at physical examination. Metabolic syndrome was defined as the occurrence of 3 or more of the following abnormalities: abdominal obesity (waist circumference > 102 cm for men and > 88 cm for women), hypertriglyceridaemia (fasting serum triglyceride levels > 150 mg/dL), decreased HDL cholesterol (fasting serum levels < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women), arterial hypertension (systolic blood pressure > 130 mg/dL and/or diastolic blood pressure > 85 mmHg), and hyperglycaemia (fasting glucose levels ≥ 100 mg/dL).

The enrolled patients were subjected to ultrasonography of the epi-aortic vessels using a Philips HDI 5000 power color-Doppler with 7.5-MHz probes (Koninklijke Philips Electronics, Eindhoven, the Netherlands). Ultrasonography was performed by a physician specifically trained on carotid vessels, and with more of 15 years of experience with the ultrasound color-Doppler technique. He was blinded to the patients' treatment history and status.

The patients were placed in a supine position after at least 10 minutes of acclimatization in a comfortable room. The common carotid, the bifurcation and at least the first 2 cm of the internal and external carotid arteries were evaluated in the short and long axis during the tele-diastolic phase. During the investigation, the head of the patient was hyper-extended and extra-rotated from the opposite side. The morphological investigation of the carotid lesions (or plaques) was performed using both ultrasonography and the ultrasound power color-Doppler to better characterize the profile of the plaque and the intima-media thickness (IMT). Particularly, the following ultrasound color-Doppler features of the carotid lesions were examined: IMT, presence of carotid plaque (defined when IMT was above 1,2 mm), echogenicity of the lesion with respect to the vessel wall (anechogenic, isoechogenic, hypoechogenic, or hyperechogenic), and features of endoluminal and parietal portions of the plaque (whether homogeneous or not). In detail, we considered isoechogenic, hypoechogenic, and iso-hypoechogenic lesions as "iso-hypoechogenic", and iso-hyperechogenic and hyperechogenic lesions as "iso-hyperechogenic".

Data are presented as mean ± standard deviation (SD) for descriptive data, while comparisons between groups were performed by Student t test or Fisher exact test (where appropriate), with significance levels placed at p<0.05. The study was approved by the ethics committee of the hospital and written informed consent was obtained from all the participants.

mological, clinical, laboratory and ultrasonographic characteristics of the enrolled patients are depicted in Table 1.

Table 1. Demographic, epidemiological, clinical, laboratory, and ultrasonographic characteristics of our study population

	Group A (naïve)	Group B (experienced)	P
N. of patients	11	16	n.s.
Males/females ratio	8/3	12/4	n.s.
Mean age ± SD (years)	42 ± 18	44 ± 21	n.s.
Homosexuals/heterosexuals/i.v. drug addicts	5/4/2	8/6/2	n.s.
N. of patients (%) with			
- current cigarette smoking	5 (45.4)	7 (43.7)	n.s.
- arterial hypertension	0	2 (12.5)	n.s.
- family history of coronary heart disease	1 (8.3)	1 (6.2)	n.s.
Mean duration of HIV infection ± SD (years)	4.7 ± 2.2	9.5 ± 4.3	0.009
N. of patients (%) with AIDS diagnosis	0	3 (18.7)	n.s.
Mean CD4 lymphocyte count ± SD (cells/mm ³)	530 ± 211	635 ± 299	n.s.
N. of patients (%) with undetectable HIV viral load (HIV RNA < 50 copies/mL)	0	12 (75)	0.021
Mean HIV RNA ± SD (log ₁₀ copies/mL) in patients with detectable HIV viral load	3.7 ± 1.6	2.8 ± 1.2	n.s.
Mean duration of HAART ± SD (months)	0	74 ± 35	0.007
Mean concentration of total cholesterol ± SD (mg/dL)	178 ± 82	219 ± 125	0.005
Mean concentration of LDL cholesterol ± SD (mg/dL)	108 ± 59	138 ± 78	0.017
Mean concentration of HDL cholesterol ± SD (mg/dL)	46 ± 21	53 ± 29	n.s.
Mean concentration of triglycerides ± SD (mg/dL)	112 ± 61	167 ± 95	0.031
Mean concentration of glucose ± SD (mg/dL)	69 ± 25	74 ± 28	n.s.
Mean waist circumference ± SD (cm)	89 ± 41	92 ± 44	n.s.
Mean BMI ± SD (Kg/m ²)	23.9 ± 11.2	24.4 ± 10.8	n.s.
N. of patients (%) with metabolic syndrome	0	2 (12.5)	n.s.
N. of patients (%) with lipodystrophy syndrome		8 (50)	
- lipoatrophy	0	3 (18.7)	0.021
- lipohypertrophy		2 (12.5)	
- mixed form		3 (18.7)	
Mean 10-year risk of MI ± SD (%)	4.4 ± 1.9	7.3 ± 2.9	n.s.
Mean IMT ± SD (mm)			
- right common carotid artery	0.86 ± 0.45	1.38 ± 0.64	n.s.
- left common carotid artery	0.82 ± 0.47	1.59 ± 0.73	n.s.
- right carotid bifurcation	0.95 ± 0.56	1.42 ± 0.59	n.s.
- left carotid bifurcation	1.02 ± 0.51	1.44 ± 0.62	n.s.
- right internal carotid artery	0.89 ± 0.49	1.27 ± 0.55	n.s.
- left internal carotid artery	0.92 ± 0.53	1.33 ± 0.75	n.s.
N. of patients (%) with carotid plaques	0	7 (43.7)	0.012

n.s., no significant; SD, standard deviation; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral therapy; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; IMT, intima-media thickness

Results

A

A total of 27 patients (19 males and 8 females; mean age 44 ± 13 years; range 32-59 years) were enrolled into

the study: 11 subjects were naïve to all antiretroviral agents (group A) and 16 patients were treated with antiretroviral therapy for ≥36 months (group B). Demographic, epide-

Male/females ratio, mean age, frequency of classical risk factors for coronary heart disease (cigarette smoking, arterial hypertension, family history of coronary heart disease), and mean CD4 lymphocyte count were comparable in group A and B. Mean duration of known HIV infection was significantly longer in group B than in group A (9.5 and 4.7 years, respectively), such as frequency of lipodystrophy syndrome (50% and 0, respectively). Current antiretroviral therapy in group B included two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in all 16 patients associated with one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs) in 7 subjects and one protease inhibitor (PI) in the remaining 9 patients. NRTI-therapy included zidovudine in 5 subjects, tenofovir in 4, stavudine in 3, abacavir in 3, didanosine in 1, lamivudine in 11, and emtricitabine in 5. NNRTI-therapy included efavirenz in 5 patients and nevirapine in 2. PI-treatment included lopinavir-ritonavir in 4 individuals, atazanavir-ritonavir in 2, fosamprenavir-ritonavir in 2, and saquinavir-ritonavir in one patient.

With regard to lipid metabolism alterations, dyslipidaemia was significantly more frequent among experienced subjects than among naïve ones. Particularly, mean serum concentrations of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides were significantly greater in group B (219, 138, and 167 mg/dL, respectively) than in group A (178, 108, and 112 mg/dL, respectively). On the other hand, no significant differences between the two compared groups were observed with regard to mean serum HDL cholesterol and glucose levels, morphological parameters (mean waist circumference and body mass index), and prevalence of metabolic syndrome. The overall 10-year risk of myocardial infarction (estimated by the Framingham equation) was significantly higher in group B (7.3%) than in group A (4.4%).

Mean values of IMT in the right and left common carotid arteries, carotid bifurcations, and internal carotid arteries of groups A and B are reported in Table 1. The mean IMT \pm standard deviation (SD) in the common carotid arteries (calculated as the mean IMT of the right and left common carotid arteries) was 0.85 ± 0.46 in group A and 1.45 ± 0.69 in group B ($p=0.065$). The mean IMT \pm SD in the carotid bifurcations (calculated as the mean IMT of the right and left carotid bifurcations) was 0.98 ± 0.51 in group A and 1.42 ± 0.65 in group B ($p=0.082$). The mean IMT \pm SD in the internal carotid arteries (calculated as the mean IMT of the right and left internal carotid arteries) was 0.9 ± 0.52 in group A and 1.29 ± 0.72 in group B ($p=0.059$). Therefore, mean values of carotid IMT in experienced patients were evidently higher than in naïve subjects, even though they did not reach the statistical significance. At the same time, prevalence of carotid plaques was greater in group B than in group A (43.7% and 0, respectively), with statistical significance ($p=0.012$).

Patients belonging to group B were divided into two subgroups with regard to their 10-year risk of myocardial infarction calculated by the Framingham equation: low risk (<10%) and high risk ($\geq 10\%$). Mean cardiovascular risk \pm SD in the "low risk" and "high risk" subgroups was $3.4 \pm 1.3\%$ and $18.9 \pm 9.5\%$, respectively. Demographic, epidemiological, clinical, laboratory and ultrasonographic features of the two subgroups are summarized in Table 2.

Table 2. Demographic, epidemiological, clinical, laboratory, and ultrasonographic characteristics of patients included in the group B and divided according to the ten-year risk of myocardial infarction: low risk (<10%) and high risk ($\geq 10\%$).

	Low risk (<10%)	High risk ($\geq 10\%$)	p
N. of patients	12	4	n.s.
Males/females ratio	9/3	3/1	n.s.
Mean age \pm SD (years)	41 ± 16	46 ± 22	n.s.
N. of patients (%) with			
- current cigarette smoking	5 (41.6)	2 (50)	n.s.
- arterial hypertension	2 (16.6)	0	n.s.
- family history of coronary heart disease	0	1 (25)	n.s.
Mean duration of HIV infection \pm SD (years)	9.1 ± 4.2	9.8 ± 4.7	n.s.
N. of patients (%) with AIDS diagnosis	2 (16.6)	1 (25)	n.s.
Mean CD4 lymphocyte count \pm SD (cells/mm ³)	611 ± 279	649 ± 302	n.s.
N. of patients (%) with undetectable HIV viral load (HIV RNA < 50 copies/mL)	9 (75)	3 (75)	n.s.
Mean duration of HAART \pm SD (months)	73 ± 35	78 ± 39	n.s.
N. of patients (%) currently treated with			
- NNRTIs	5 (41.7)	2 (50)	n.s.
- PIs	7 (58.3)	2 (50)	n.s.
Mean concentration of total cholesterol \pm SD (mg/dL)	205 ± 102	259 ± 135	0.006
Mean concentration of LDL cholesterol \pm SD (mg/dL)	123 ± 65	180 ± 92	0.002
Mean concentration of HDL cholesterol \pm SD (mg/dL)	54 ± 20	47 ± 19	n.s.
Mean concentration of triglycerides \pm SD (mg/dL)	132 ± 69	268 ± 144	0.003
Mean concentration of glucose \pm SD (mg/dL)	75 ± 33	71 ± 27	n.s.
Mean waist circumference \pm SD (cm)	90 ± 46	94 ± 49	n.s.
Mean BMI \pm SD (Kg/m ²)	23.6 ± 11.1	24.8 ± 11.4	n.s.
N. of patients (%) with metabolic syndrome	0	2 (50)	n.s.
N. of patients (%) with lipodystrophy syndrome	4 (33.3)	4 (100)	0.001
- lipotrophy	1 (8.3)	2 (50)	
- lipohypertrophy	2 (16.6)	0	
- mixed form	1 (8.3)	2 (50)	
Mean 10-year risk of MI \pm SD (%)	3.4 ± 1.3	18.9 ± 9.5	<0.001
Mean IMT \pm SD (mm)			
- right common carotid artery	0.75 ± 0.32	1.44 ± 0.81	0.007
- left common carotid artery	0.72 ± 0.33	1.51 ± 0.86	0.005
- right carotid bifurcation	0.92 ± 0.56	1.48 ± 0.77	0.004
- left carotid bifurcation	0.89 ± 0.52	1.46 ± 0.69	0.004
- right internal carotid artery	0.95 ± 0.56	1.52 ± 0.64	0.002
- left internal carotid artery	0.99 ± 0.59	1.49 ± 0.61	0.004
N. of patients (%) with carotid plaques	4 (33.3)	3 (75)	0.047
N. of carotid plaques (%)			
- iso-hypoechoic	0	0	n.s.
- iso-hyperechoic	4 (100)	3 (100)	n.s.
N. of carotid plaques (%) with parietal and endoluminal portions			
- homogeneous	0	0	n.s.
- irregular	4 (100)	3 (100)	n.s.

n.s., no significant; SD, standard deviation; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral therapy; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs, protease inhibitors; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; IMT, intima-media thickness

Male/females ratio, mean age, frequency of classical risk factors for cardiovascular disease, mean duration of known HIV infection, mean duration of antiretroviral therapy, type of current antiretroviral drugs, and immuno-virological variables were comparable in the two subgroups. On the contrary, lipid metabolism parameters were remarkably worse in "high risk" patients than in "low risk" ones: mean serum concentrations of total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were significantly higher in the "high risk" subgroup (259, 180, and 268 mg/dL, respectively) than in the "low risk" one (205, 123, and 132 mg/dL, respectively). Mean values of serum glucose levels, waist circumference, body mass index, and prevalence of metabolic syndrome did not significantly differ in the two subgroups, while prevalence of lipodystrophy was significantly higher among the "high risk" patients (100%) than among the "low risk" ones (33.3%).

Mean values of IMT in the right and left common carotid arteries, carotid bifurcations, and internal carotid arteries of both subgroups are reported in Table 2. The mean IMT \pm SD in the common carotid arteries (calculated as the mean IMT of the right and left common carotid arteries) was 0.74 ± 0.32 among "low risk" patients and 1.48 ± 0.89 among "high risk" ones ($p=0.006$). The mean IMT \pm SD in the carotid bifurcations (calculated as the mean IMT of the right and left carotid bifurcations) was 0.91 ± 0.54 among "low risk" subjects and 1.47 ± 0.75 among "high risk" ones ($p=0.004$). The mean IMT \pm SD in the internal carotid arteries (calculated as the mean IMT of the right and left internal carotid arteries) was 0.97 ± 0.57 among "low risk" individuals and 1.49 ± 0.63 among "high risk" ones ($p=0.003$). Therefore, mean values of carotid IMT were significantly higher in "high risk" than in "low risk" patients, such as the prevalence of carotid plaques (75% versus 33.3%, respectively; $p=0.047$).

The ultrasonographic and structural description of the carotid plaques in patients of the group B evidenced that both in "low risk" and in "high risk" subjects the lesions appeared mostly iso-hyperechogenic and irregular both in their parietal and endoluminal portions in the 100% of cases (Figure 1).

Figure 1. Lesion of the common carotid artery in a patient of the group B. Hyperechogenic structure is associated with irregular endoluminal and parietal surfaces.



If patients of the group B are divided in those with lipodystrophy (8 subjects) and those without lipodystrophy (8 subjects), higher cardiovascular risk and subclinical carotid atherosclerosis were found to be associated with presence of fat redistribution syndrome. Particularly, mean 10-year risk \pm SD of myocardial infarction was $10.8 \pm 4.2\%$ and $3.8 \pm 1.4\%$ in lipodystrophic and non lipodystrophic patients, respectively. The mean IMT \pm SD in the common carotid arteries (calculated as the mean IMT of the right and left common carotid arteries) was 0.67 ± 0.32 among non lipodystrophic patients and 1.09 ± 0.59 among lipodystrophic ones ($p=0.014$). The mean IMT \pm SD in the carotid bifurcation (calculated as the mean IMT of the right and left carotid bifurcation) was 0.73 ± 0.35 among non lipodystrophic patients and 1.14 ± 0.66 among lipodystrophic ones ($p=0.011$). The mean IMT \pm SD in the internal carotid arteries (calculated as the mean IMT of the right and left internal carotid arteries) was 0.81 ± 0.48 among non lipodystrophic patients and 1.19 ± 0.72 among lipodystrophic ones ($p=0.025$). Presence of lipodystrophy was also associated with a longer mean duration \pm SD of antiretroviral therapy than absence of lipodystrophy (95 ± 42 and 58 ± 26 months, respectively; $p=0.031$).

Discussion

The ability of potent combination antiretroviral regimens (particularly those including PIs) to accelerate atherosclerosis and increase the risk of cardiovascular diseases has been controversial in that some studies have found an association and other studies have not found an association. Much of this controversial stems from the fact that HIV-infected patients often have multiple concomitant risk factors for coronary heart disease (including cigarette smoking, arterial hypertension, alcohol abuse, active drug addiction, sedentary life, hyperlipidaemia, insulin resistance and hyperglycaemia), so that to distinguish the real pathogenetic role of HIV infection and antiretroviral drugs is very difficult^{15,16}.

In a large retrospective study using the Veterans' Affairs Database (which included 36,766 patients followed up for an average of 40 months, between years 1993 and 2001), Bozzette et al.¹⁷ showed that PI therapy was not associated with an increased risk of coronary heart disease. In contrast, Mary-Krause et al.⁴ showed that exposure to PIs was associated with a higher risk of cardiovascular disease, and the myocardial infarction rates increased in relation to duration of PI therapy (10.8 events per 10,000 person-years in men with <18 months PI use; 33.8 events per 10,000 person-years in those with >30 months PI use).

Moreover, recent prospective studies involving large cohorts of HIV-infected patients have documented an increased incidence of myocardial infarction and cerebrovascular diseases in association with a prolonged exposure to combination antiretroviral therapies, even if the absolute risk of cardiovascular events remains low, and should

be balanced against the remarkable benefits from HAART in terms of improvement in immune function and related morbidity and mortality.

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study^{5,18} is a prospective, observational study of 11 previously established cohorts comprising 23,468 HIV-infected patients followed in 21 countries in Europe, United States and Australia. During this study, a total of 126 episodes of myocardial infarction were diagnosed, leading to a crude incidence rate of 3.5 per 1,000 patient-years. The authors showed that the incidence of myocardial infarction increased significantly with increasing exposure to combination antiretroviral therapy, and the adjusted risk rate per year of exposure ranged from 0.32 for no HAART use to 2.93 for ≥ 6 years of HAART use. This suggested that during the first four to six years of combination antiretroviral treatment there was approximately a 26% increase in the relative risk of suffering from a myocardial infarction, but the absolute risk of coronary events was low and must be balanced against the remarkable benefits from antiretroviral therapy.

Contradictory reports have been published concluding that antiretroviral agents, and particularly PIs, do or do not promote premature atherosclerosis in HIV-infected patients. PI-based HAART frequently induce remarkable alterations in lipid and glucose metabolism (including hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, insulin resistance, hyperglycaemia, and visceral fat accumulation), that are established risk factors for premature atherosclerotic disease. However, these metabolic factors do not fully account for the premature atherosclerotic lesions observed in these patients, suggesting that other mechanisms or mediators might be involved.

To investigate possible correlation between HIV disease and subclinical atherosclerosis, ultrasonographic evaluation of epi-aortic vessels has recently employed by several authors. A study performed by de Saint-Martin et al.⁹ assessed 154 HIV-infected subjects and showed an association between treatment with PIs and increased IMT as measured by ultrasonography. Johnsen et al.¹⁹ examined the impact of HIV infection and PIs on 183 women and demonstrated that both HIV infection and PI-based treatment increased metabolic abnormalities. These authors pointed out that global metabolic changes rather than a direct effect of antiretroviral agents were responsible for the increased cardiovascular risk in this population.

Lorenz et al. [20] conducted a case-control study involving 292 HIV-positive subjects and 1168 HIV-negative controls, assessing vascular risk factors and carotid IMT in both populations. In this study, HIV infection and HAART were found to be independent risk factors for early carotid atherosclerosis, and the observed IMT elevation suggested that vascular risk was 4-14% greater and the "vascular age" was 4-5 years higher in HIV-positive individuals than in HIV-negative controls.

Maggi et al.⁸ evidenced a relationship between use of PIs and premature atherosclerotic lesions in HIV-positive pa-

tients, and observed that structure of carotid lesions in subjects receiving HAART may be different than that of classical atherosclerotic plaques described in HIV-negative persons. A study including 61 HIV-infected patients and 47 HIV-uninfected controls showed a significantly higher proportion of iso-hypoechoic lesions in HIV-positive subjects compared with HIV-negative atherosclerotic patients. Moreover, carotid lesions associated with HIV infection were mostly homogeneous both in their parietal and endoluminal portions, with a smooth or slightly irregular surface. Therefore, in this study epi-aortic lesions observed in HIV-positive patients had a structure substantially different from that of the plaques in atherosclerotic subjects, although they showed similar features with patients affected by arteritis¹³.

In contrast to the above-mentioned studies, other authors have failed to demonstrate a direct effect of antiretroviral agents on the arterial wall disease. Currier et al.¹¹ evaluated 45 patients and did not find an association between HIV infection or PI use with increased carotid IMT. These authors observed that PIs may increase the risk of cardiovascular diseases indirectly by promoting changes in lipid metabolism or body fat composition.

In a cross-sectional analysis of 242 men and 85 women with HIV infection who underwent carotid ultrasonography and coronary computed tomography, Mangili et al.¹⁰ found more abnormal surrogate markers than expected at a relative young age. However, increased carotid IMT and coronary artery calcium scores were not associated with use of HAART and PIs, but the positive associations were primarily with traditional and novel cardiovascular risk factors (such as age, waist circumference, systolic blood pressure, apolipoprotein B level, and C-reactive protein level).

Lebech et al.²¹ evaluated risk factors for premature atherosclerosis in 25 HIV-positive and 14 HIV-negative non-smoking patients with high or low serum cholesterol concentrations. In non-smoking HIV-infected subjects receiving HAART no signs of early atherosclerosis were found, even not in patients with hypercholesterolaemia. Increased carotid IMT correlated only with reduced HDL cholesterol levels, but not with increased LDL cholesterol levels or PI therapy.

The activation of the endothelium induced by either HIV infection itself or by a leucocyte-mediated inflammatory cascade triggered by the same virus leads to the increased expression of endothelial cellular adhesion molecules, such as intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular adhesion molecule 1 (VCAM-1), E-selectin, P-selectin, thrombomodulin, tissue plasminogen activator (tPA), and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). A significant association between increasing serum concentrations of adhesion molecules and risk of future myocardial infarction has been shown in apparently healthy men and women, and these molecules are now considered as soluble biomarkers of endothelial inflammation and early atherosclerosis^{22,23}.

Increased serum levels of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and thrombomodulin were demonstrated in patients with

advanced HIV infection and opportunistic diseases, and a correlation between ICAM-1 concentrations and the progression of disease as well as the reduction of CD4 lymphocyte count was also reported. If circulating adhesion molecules indicate vascular endothelium injury, it seems clear that endothelium injury is associated with the progression and severity of HIV disease. Moreover, the available evidence demonstrates that certain PIs could induce endothelial dysfunction, including a decrease of endothelium-dependent vasorelaxation, inhibition of the nitric oxide synthase system, increase of oxidative stress, and activation of mitogen-activated protein kinases²³⁻²⁵. Moreover, the course of atherosclerosis in patients with HIV infection seems also influenced by polymorphisms in the SDF1 and CX3C1 genes by metabolic variables and by the CD4 lymphocyte count²⁶.

In our study, the prevalence of carotid plaques were significantly higher in HIV-infected patients receiving HAART than in those naïve to antiretroviral agents, and atherosclerosis was significantly associated with longer mean duration of known HIV infection, greater prevalence of hyperlipidaemia (particularly higher mean concentrations of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides), and higher frequency of lipodystrophy syndrome. Mean 10-year risk of coronary heart disease and mean values of carotid IMT were more elevated in experienced than in naïve subjects, but without a statistical significance.

With regard to antiretroviral-experienced patients, mean values of carotid IMT and prevalence of carotid plaques were significantly higher among subjects with high ten-year risk ($\geq 10\%$) of coronary events than among those with low risk ($< 10\%$), so that carotid IMT evaluated by ultrasonography seems a reliable surrogate marker predictive of cardiovascular risk. In detail, "high risk" patients differed from "low risk" patients because of worse lipid metabolism alterations and a greater prevalence of lipodystrophy syndrome.

Contrary to previous results obtained by Maggi et al.¹³, in our study carotid lesions observed in experienced patients were comparable to classical atherosclerotic plaques described in general population, with iso-hyperechogenic structure and irregular endoluminal and parietal surfaces in all reported cases.

To conclude, the association between HIV disease and premature atherosclerosis is debated still today, but owing to the notable extension of life expectancy in HIV-positive subjects, cardiovascular complications are expected to become significantly more frequent, and require a routine and appropriate monitoring and management of the broad spectrum of risk factors supporting cardiovascular complications. In this setting, ultrasonographic assessment of carotid intima-media thickness is a reliable surrogate marker of the long-term cardiovascular risk and should be employed in a complete clinical evaluation of HIV-infected patients. Further, enlarged studies are certainly requested in order to better clarify the relationship between HIV infection and atherosclerosis.

References

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Out-patient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. Calza L, Manfredi R, Chiodo F: Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:10-14.
3. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS: Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-1748.
4. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D: Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
5. DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356:1723-1735.
6. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Kirk O, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD: The use of Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Medicine* 2006; 7:218-230.
7. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, Wood KC, Moore RD: Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2005; 6:37-44.
8. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A: Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18: 1023-8.
9. de Saint-Martin L, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bressollette L, Roudaut N, Amaral A, Pasquier E: Premature atherosclerosis in HIV-positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006; 185:361-367.
10. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, Gorbach SL, Wanke CA: Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1482-1489.
11. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Schouten J, Mickelberg K, Li Y, Hodis HN: Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; 19:927-933.
12. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE: Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185:1-11.
13. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Carito V, Epifani G, Bellicosa C, Pastore G, Regina G: An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coronary Artery Disease* 2007; 18:23-29.
14. Kablak-Ziemicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M: Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:1286-1290.
15. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Serensen HT, Gerstoft J: Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1625-1631.

16. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett R, Li X, Lazar J, Tien PC, Mack WJ, Cohen MH, Jacobson L, Gange SJ: Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1074-1081.
17. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA: Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-710.
18. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group: Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
19. Johnsen S, Dolan SE, Ficht KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, Lee H, Grinspoon S: Carotid intima-media thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4916-4924.
20. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, von Kegler S, Ruhkamp D, Steinmetz H, Sitzer M: Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196:720-726.
21. Lebec AM, Wiinberg N, Kristoffersen US, Hesse B, Petersen CL, Gerstoft J, Kjaer A: Carotid intima-media thickness in HIV patients treated with antiretroviral therapy. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27:173-179.
22. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M: Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002; 185:456-462.
23. De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Tumbarello M, Tacconelli E, Amore C, Cauda R, Lacoviello L: Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:765-768.
24. Galea P, Vermot-Desroches C, Le Contel C, Wijdenes J, Chermann JC: Circulating cell adhesion molecules in HIV-1-infected patients as indicator markers for AIDS progression. *Res Immunol* 1997;148:109-117.
25. Thomas CM, Smart EJ: How HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation. *Current Opin Lipidol* 2007; 18:561-565.
26. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, Aragonés G, Montero M, Camps J, Joven J, Masana L: The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke* 2007; 38:2477-2484.

La Revista Latinoamericana de Hipertensión indexada en:

- 1) SCIENCES CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS

Solicítela a través del e-mail:

latinoamericanadehipertension@gmail.com



www.lash-hipertension.org