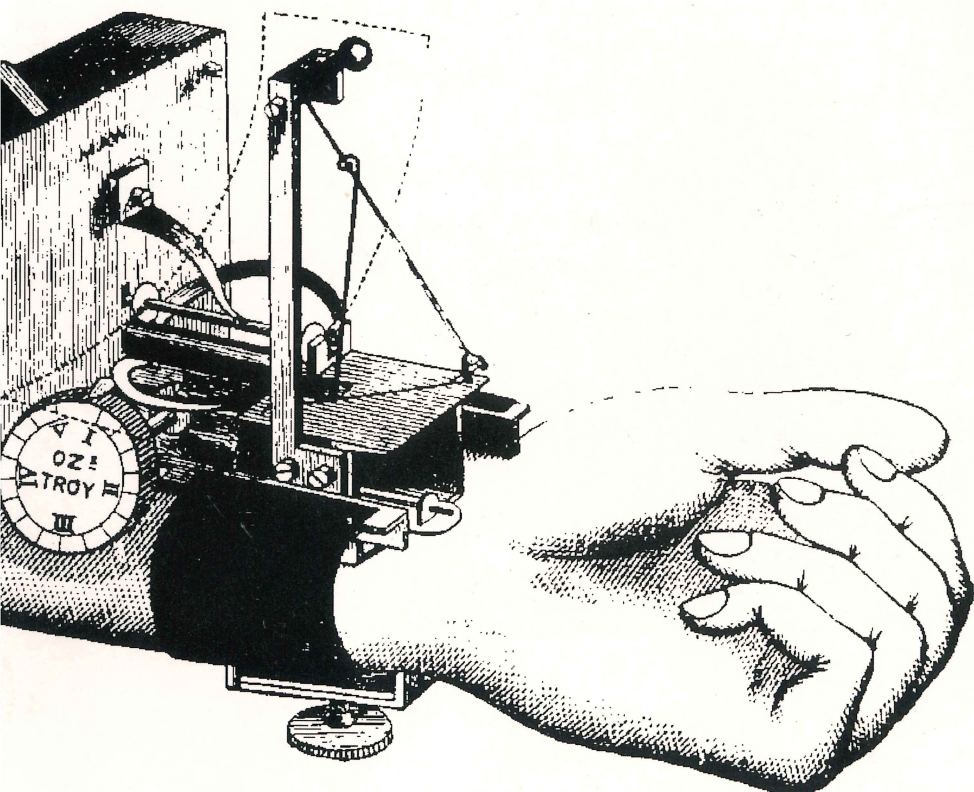


FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

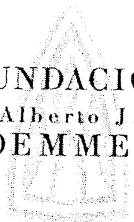
Hipertensión arterial



Buenos Aires, 2004

HIPERTENSIÓN ARTERIAL





FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Hipertensión Arterial

Actas del Simposio sobre
Avances en Hipertensión Arterial
Organizado por la Fundación Alberto J. Roemmers
El día 13 de Abril de 2004
en el Aula Magna de la
Academia Nacional de Medicina

Editores:

Dr. Manuel Luis Martí

Dr. Ricardo J. Esper

Buenos Aires

2004

Libro de edición argentina de distribución gratuita.

Es propiedad.

Derechos reservados.

© por la Fundación Alberto J. Roemmers.

Buenos Aires, Argentina.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723.

Impreso en Argentina.

Printed in Argentina.

Índice

Introducción

El Compromiso vascular precoz en la Hipertensión arterial.
Su repercusión sobre el órgano blanco

Dr. Hugo P. Baglivo

Endotelio e Hipertensión arterial

Dr. Ricardo J. Esper

Cardiopatía hipertensiva. Su incidencia en el riesgo
cardiovascular a mediano plazo

Dr. Daniel Piskorz

El paciente diabético hipertenso

Dr. Guillermo Burlando.

Tratamiento actual de la Hipertensión Arterial.
Algunos aspectos basados en resultados de trials

Dr. Mario Bendersky.

FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Fundación Alberto J. Roemmers

Creada en 1975 por

Doña Candelaria N. Wolter de Roemmers e hijos

Presidente

Dr. Rodolfo Federico Hess

Vicepresidente

Dr. Manuel Luis Martí

Secretario

Dr. Julio Andrés Bellomo

Vocales

Sr. Alberto Roemmers

Sr. Alejandro Guillermo Roemmers

Sr. Alfredo Pablo Roemmers

Dr. Miguel de Tezanos Pinto

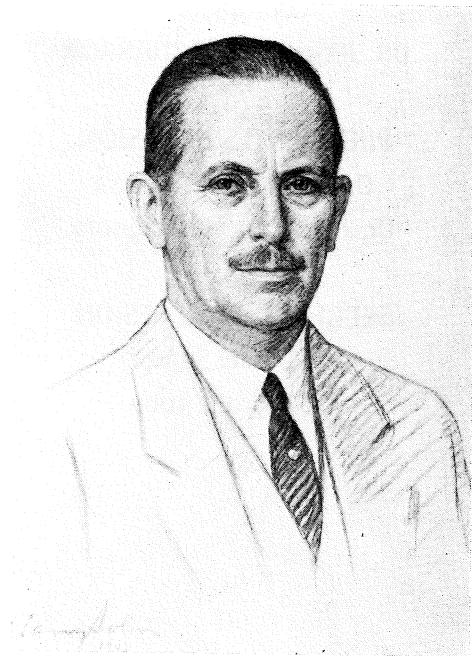
Sr. Eduardo Machiavello

Fiscalizador

Dr. Eduardo L. Billinghurst

Fiscalizador suplente

Dr. Carlos Montero



ALBERTO J. ROEMMERS
1890 - 1974

Simposio sobre Avances en Hipertensión Arterial

Presidente

DR. RICARDO J. ESPER

Coordinador

DR. JOSÉ LUIS CACHARRÓN

PRESIDENTES DE SESIÓN

Dra. Mercedes Traversa

Dr. Julio César Bragagnolo

SECRETARIOS DE SESIÓN

Dr. Daniel Suárez

Dr. Pedro E. Lobo

RELATORES

Dr. Hugo P. Baglivo

Sub-Jefe de la Sección Hipertensión Arterial del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favaloro. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología (1990). Co-Director de la Maestría en Hipertensión Arterial de la Universidad Favaloro.

Dr. Ricardo J. Esper

Profesor Titular de Medicina. U.B.A. Profesor Titular de Cardiología. USAL. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. Ex Presidente de la Interamerican Heart Foundation, Dallas, Texas, U.S.A.

Dr. Daniel Piskorz

Médico del Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico. Rosario. Jefe de Sección. Ecocardiografía. Servicio de Cardiología Hospital de Emergencias de Rosario "Dr. Clemente Alvarez". Ex Presidente del Comité de Hipertensión Arterial de la FAC y de la Sociedad de Hipertensión Arterial de Rosario.

Dr. Guillermo Burlando

Profesor Adjunto de Nutrición UBA.
Jefe del Departamento de Medicina. Hospital E. Tornú.
Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Dr. Mario Bendersky

Profesor de Farmacología. Universidad Nacional de Córdoba.
Jefe de Unidad Hipertensión. Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba.

Introducción

La Hipertensión Arterial es una de las patologías cardiovasculares que más ha crecido en el último siglo y promete convertirse en una de las enfermedades con mayor influencia en la morbilidad y la mortalidad de la población.

La Hipertensión actúa "per se" y, además, como factor de riesgo que potencia en forma significativa otros cuadros patológicos vinculados, como las dislipidemias, la Diabetes mellitus, la cardiopatía coronaria, la arterioesclerosis cerebral, etc.

Su incidencia aumenta en relación con las condiciones estresantes de la civilización y su prevalencia es una de las de mayor magnitud, en especial en las edades provecas de la vida.

Al constituir un factor tan preponderante de morbilidad y de mortalidad, existen en el mundo una gran cantidad de grupos de trabajo que se encuentran investigando en temas tales como: etiopatogenia y fisiopatología, historia natural, clínica y tratamiento.

Esta es una de las razones por las cuales el conocimiento de la hipertensión arterial se incrementa en forma notable y resulta difícil la actualización del tema.

La Fundación Alberto J. Roemmers, teniendo en cuenta la relevancia de la enfermedad ha convocado a reconocidos especialistas para que diserten sobre los Avances en el conocimiento del cuadro patológico, las complicaciones causadas en los órganos blanco, su importancia como factor de riesgo cardiovascular, la combinación con Diabetes y los puntos sobresalientes acerca de su tratamiento.



*El Dr. Rodolfo F. Hess, presidente de la Fundación
Alberto J. Roemmers, inaugura el Simposio.*



*El Dr. Ricardo J. Esper
y el Sr. Alejandro Guillermo Roemmers*



Dr. Hugo P. Baglivo

El compromiso vascular precoz en la hipertensión arterial. Su repercusión sobre el órgano "blanco".

Dr. Hugo P. Baglivo

La evolución de la hipertensión arterial (HTA) lleva a la aparición de compromisos en los llamados órganos "blanco" de la enfermedad: corazón (hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca), grandes vasos (aneurismas, disección), cerebro (isquemia, trombosis, hemorragia) y riñón (nefroesclerosis, insuficiencia renal). Todas estas afecciones tienen un común denominador que es el daño primario vascular, de aparición precoz, subclínica y origen de graves cuadros clínicos.

La alteración inicial se localiza en el endotelio arterial, del cual hoy se sabe que tiene participación preponderante en el mantenimiento del tono vascular a través de la secreción de vasodilatadores y vasoconstrictores en permanente equilibrio en condiciones fisiológicas. Además, la integridad endotelial evita la agresión de productos de oxígeno (estrés oxidativo) y de sustancias proaterogénicas y protrombóticas.

Existen métodos que permiten identificar alteraciones subclínicas del endotelio a través de la cuantificación de elementos vincu-

lados a la producción y degradación de óxido nítrico, citoquinas, sustancias de adhesión molecular, endotelina, etc. Estas técnicas, según las guías publicadas en 2003 por las Sociedades Europeas de Hipertensión Arterial y Cardiología, son simples y confiables para emplear como predictores de disfunción endotelial en la clínica.

La función endotelial puede evaluarse, también, de acuerdo a la respuesta a vasodilatadores arteriales como la acetilcolina o maniobras de isquemia transitoria. La acetilcolina fue el primer indicador utilizado, midiéndose el aumento del flujo antebrachial con pletismografía luego de la inyección intraarterial de la droga. Otro método es la medición del diámetro de la arteria humeral antes y después de la inyección de acetilcolina mediante ecografía en modo B, con cristales adecuados. En ambos casos, la identificación de disfunción endotelial se obtiene comparando la alteración de la dilatación arterial con la respuesta normal a vasodilatadores de acción directa muscular como el dinitrato de isosorbide o la nitroglicerina.

Otro indicador de disfunción endotelial es la hiperemia post oclusión del antebrazo con un manguito inflado a presión suprasistémica. Esta técnica se está imponiendo en el uso clínico por omitir la inyección intraarterial. Se mide el diámetro humeral antes y 5 min. después de la isquemia. El vaso dilatación debe superar el 10% de incremento del diámetro humeral para indicar norma función endotelial. En caso contrario, se confirma el compromiso endotelial mediante la reiteración de la medición luego de inhalar nitroglicerina.

Numerosos autores han demostrado correlación entre la disfunción endotelial y otros indicadores de daño orgánico, tales como

la microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular. La disfunción endotelial puede mejorar con el uso de algunas drogas antihipertensivas. En un trabajo de nuestro grupo se evidenció mejor vasodilatación postisquémica en hipertensos medicados con un inhibidor de la ECA (IECA) comparado con otros que tomaban un antagonista de AII a pesar de un similar descenso de la presión arterial y una mejoría comparable de la función mecánica arterial. Este efecto correlacionó con disminución de la viscosidad parietal humeral que expresa un menor grado de remodelamiento arterial.

El remodelamiento arterial secundario a un aumento de la presión arterial y de la resistencia vascular puede medirse utilizando eco-Doppler en modo B. Una de las técnicas útiles en nuestros días es el análisis del espesor intima-media (EIM). Para ese fin utilizamos en nuestro Servicio un sistema computarizado que permite discernir entre 255 tonos de grises las interfases luz: endotelio y capa muscular: adventicia (Fig. 1). El método permite hasta 100 mediciones consecutivas en 10 mm de longitud de la pared y obtiene automáticamente el promedio. Puede identificar placas ateromatosas y medir su área, así como dejar una señal de localización que permite reubicar la placa tiempo después para evaluar su evolución. En nuestras manos el valor normal de EIM es inferior a 0-7 mm a nivel de la carótida y la comparación con una población hipertensa demostró el incremento significativo del EIM. El mismo se asoció a mayor viscosidad parietal. (Tabla 1)

Existen numerosas evidencias de que el aumento del EIM es predictor de la presencia de placas ateromatosas. Hemos mostrado pre-

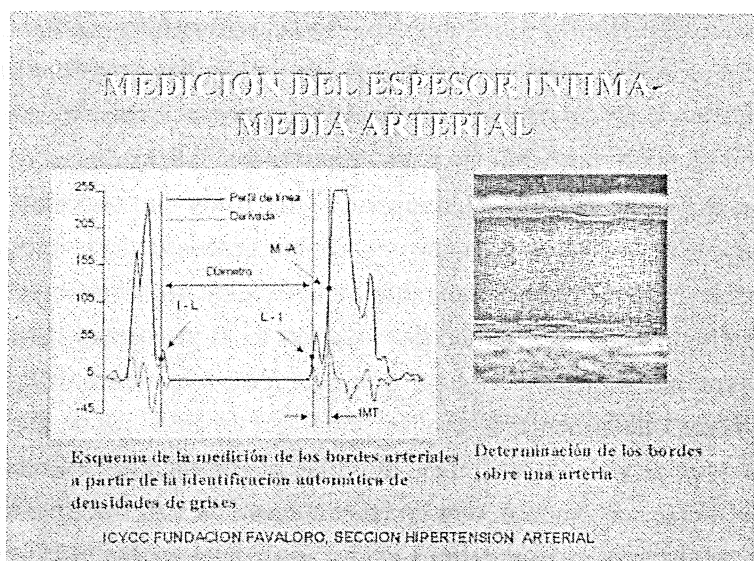


Figura 1

EIM y viscosidad carotídea en normotensos e hipertensos

	Normotensos (n = 11)	Hipertensos (n = 11)
Diámetro sistólico carotídeo (mm)	6.15 (0.74)	6.88* (0.72)
EIM (mm)	0.58 (0.08)	0.70* (0.12)
Índice de Viscosidad (mmHg s/cm)	2.73 (1.66)	5.91* (2.34)

*: $p < 0.025$

Armentano R y col, 1998

Tabla 1

viamente su asociación con el aumento de viscosidad paretal. También hemos comprobado un aumento del EIM carotideo en sujetos con bajo riesgo según el score de Framingham. El uso de antihipertensivos puede mejorar el EIM tal como verificamos en una población de hipertensos tratados con un IECA durante 6 meses acompañando a la disminución de la presión arterial.

El estudio no invasivo de la mecánica arterial arroja información importante sobre la distensibilidad de las arterias elásticas y musculares, en su estructura la pared arterial tiene un elemento viscoso (capa muscular) que genera la contracción y relajación. Los haces de miofibrillas están rodeados por fibras elásticas que le otorgan la posibilidad de distenderse durante la sístole y retraerse en diástole. Así cumple la función de amortiguamiento de la pulsatilidad del flujo sanguíneo. Existen dos tipos de tejido elástico: las fibras de elastina que son las más flexibles y el colágeno que impiden, por su resistencia, la distensión excesiva en sístole y contribuyen a mantener la arquitectura normal de los haces musculares. La morfología de la onda de pulso arterial no se altera cualitativamente si se produce un aumento de la resistencia vascular periférica. En ese caso se observa un aumento de los valores sistólico y diastólico, sin afectar la presión de pulso. Cuando aumenta la rigidez de los grandes vasos, de mayor contenido elástico, aumenta la velocidad de ascenso y descenso de la onda de pulso así como el pico sistólico, con mantenimiento o caída de la presión diastólica. Por lo tanto aumenta la presión de pulso. Esto se observa habitualmente en el individuo añoso, pero en el hipertenso puede ocurrir a

menor edad como consecuencia del daño vascular. El aumento del pico sistólico y de la presión de pulso aumenta la poscarga ventricular izquierda y predispone a la hipertrofia ventricular. La caída de la presión diastólica puede disminuir la perfusión coronaria a nivel de la aorta suprasigmoidea, contribuyendo a la disfunción ventricular, la pérdida de reserva coronaria y la progresión hacia la insuficiencia cardíaca.

El método más simple para evaluar la rigidez arterial es la medición de la velocidad de la onda de pulso (VOP) mediante dos detectores aplicados sobre arterias accesibles (carótida-humeral, carótida-femoral) y relacionando la demora en la aparición de los pies de ambas ondas de pulso con la distancia entre los dos vasos empleados. Pudo comprobarse que la VOP aumenta en hipertensos. Es un dato fácil de obtener y excepcionalmente útil en pacientes menores de 55 años.

La medición de la compliance arterial (CA) exige mayor tecnología, siendo necesario medir el diámetro vascular y la presión arterial en forma simultánea (tonometría). La correlación entre las variaciones del diámetro carotideo (D) y la presión tonométrica (P) durante un ciclo cardíaco, apareados a partir de la onda R del ECG permite obtener un rulo P-D que gira en sentido antihorario. La validación de este método no invasivo se efectuó con estudios experimentales mediante el uso de microcristales suturados a las paredes arteriales. La CA es significativamente inferior en los hipertensos. Pero esta medición es dependiente de la presión arterial. La curva que representa la modificación de la CA en función de la pre-

sión arterial es similar en hipertensos y normotensos, existiendo sólo diferencias cuantitativas. Es posible discernir si un valor de CA es normal para un nivel de presión arterial determinado cuando se corrige por un valor fijo de presión arterial (isobárico). De esta manera, la compliance isobárica (CI) expresa el valor de esta variable independizada de la influencia de la presión arterial (figura 2)

El otro componente de la impedancia arterial es la onda refleja generada en lugares donde ocurre un brusco cambio del diámetro arterial. En el sujeto normal la onda refleja nace en la aorta en la bifurcación iliaca y corre en sentido inverso al de la onda de pulso. Su ubicación temporal dentro de la onda de pulso es al final de

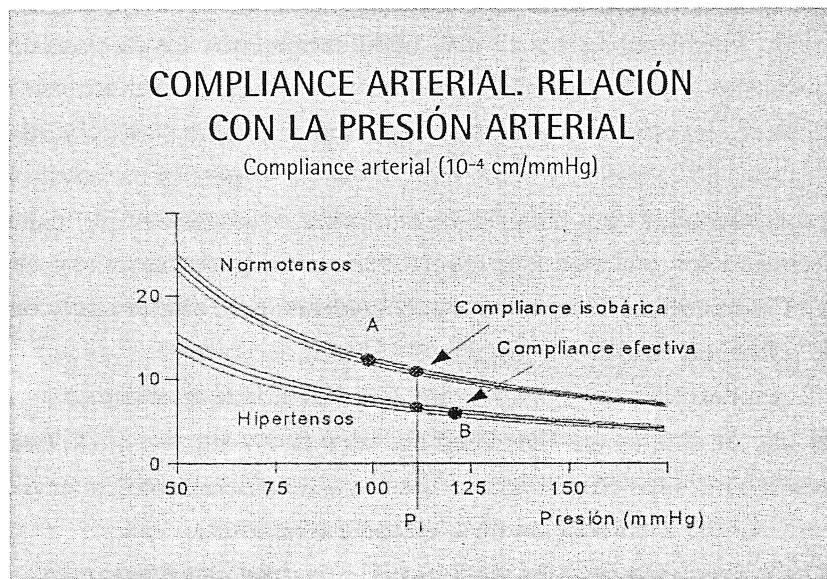


Figura 2

la diástole, contribuyendo a mantener el valor normal de la presión diastólica. La pérdida de elasticidad arterial adelanta su origen y desplaza su ubicación hacia la izquierda. En situación extrema genera un pico sistólico tardío y caída de la presión diastólica. Puede cuantificarse mediante el índice de aumentación (IA), descrito por O'Rourke y col. Se ha demostrado que existe correlación entre el IA y la masa ventricular izquierda, expresión del aumento de la pos-carga ventricular y la pérdida de reserva coronaria.

Por último, el rulo P-D permite analizar la estructura de la pared vascular. Este rulo es generado por la histéresis originada por la arquitectura viscoelástica de la pared arterial. El componente viscoso (músculo liso vascular) impide un comportamiento genuinamente elástico al introducir una modificación entre los caminos de distensión y contracción de la pared en cada ciclo cardíaco. Mediante la transformación de la presión real en presión elástica y utilizando un algoritmo matemático validado por comprobación experimental, es posible calcular un índice de viscosidad (IV) cuya iteración sobre el rulo P-D reduce su área hasta transformarla en una línea curva que representa el comportamiento elástico puro de la pared arterial (figura 3)

La mecánica arterial alterada en la HTA puede modificarse con el uso de drogas antihipertensivas tales como algunos IECA que pueden no solamente reducir la presión arterial sino también mejorar la CI por modificación de la estructura parietal.

La aplicación de estas técnicas no invasivas en las últimas décadas ha permitido no sólo un mayor conocimiento de la fisiopatolo-

gía arterial sino también empezar a interpretar los diferentes mecanismos de acción de algunos fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento antihipertensivo. Además, la posibilidad de descubrir predictores de alteración vascular permite mejorar la prevención del daño orgánico no solamente en la enfermedad hipertensiva sino también en otras patologías tales como la diabetes o la aterosclerosis que afectan al árbol vascular.

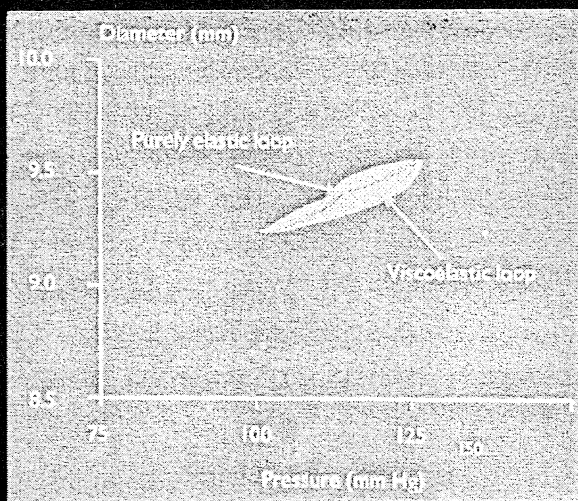


Figura 3



Dr. Ricardo J. Esper

Endotelio & hipertensión arterial

Dr. Ricardo J. Esper

EL ENDOTELIO VASCULAR. FISIOPATOLOGÍA

Desde un principio, se consideró al endotelio como una cubierta endovascular cuya única función era impedir la coagulación intravascular. Sin embargo, en los últimos años, el reconocimiento de sus múltiples funciones lo destacan como un verdadero regulador del flujo sanguíneo y de la homeostasis humoral-tisular. Está constituido por una delgada capa unicelular pero, si se lo considera en su totalidad, pesa más que un hígado, tiene una masa semejante a la de varios corazones y, extendido en superficie, puede llegar a cubrir algunos courts de tennis. Por estas razones, se ha llegado a postular que el endotelio es la glándula más grande e importante del organismo (Fig. 1).¹⁻²

Cada célula posee múltiples receptores específicos diferentes que reaccionan ante los estímulos físicos y químicos liberando las sustancias adecuadas para mantener la homeostasis del medio. Por ser células nucleadas, son capaces de producir un sinnúmero de

moléculas, incluso con funciones agónicas y antagónicas, de modo de equilibrar los fenómenos en ambas direcciones. Produce sustancias vasodilatorias y vasoconstrictoras, procoagulantes y anticoagulantes, inflamatorias y antiinflamatorias, fibrinolíticas y antifibrinolíticas, oxidantes y antioxidantes, y muchas otras, algunas de las cuales están expuestas en la Tabla 1.^{1,2} Cuando el endotelio reduce su capacidad de mantener este delicado equilibrio, se crean las condiciones que facilitan su penetración por los lípidos y los leucocitos (monocitos y linfocitos-T), se encienden los mecanismos inflamatorios y se inicia la instalación de las células espumosas, matriz de la estría grasa, constituyendo el primer paso de la formación de la placa aterosclerosa. Si su incapacidad persiste, permite la progresión de la enfermedad, desprotege las placas que se tornan vulnerables a la ruptura, favorece la trombogénesis y reduce la fibrinólisis, y aumenta la resistencia periférica, todos aspectos que conducen a la enfermedad vascular y el accidente oclusivo agudo.

ÓXIDO NÍTRICO Y ENDOTELIO

La mayoría de los estímulos que producen vasodilatación lo hacen a través de la liberación de óxido nítrico (ON), un gas volátil, biológicamente activo, presente en casi todas las células del organismo, y gracias a su bajo peso molecular y su naturaleza lipofílica difunde fácilmente a través de las membranas celulares. El ON

atraviesa la íntima endotelial hasta alcanzar el tejido muscular liso de la pared arterial y, a través de la nitrosilación del hemo de la enzima guadenilciclase, degrada el trifosfato cíclico de guanosina (GTP) liberando monofosfato cíclico de guanosina (GMP), molécula que reduce la concentración del Ca^{2+} citosólico y provoca la relajación de la fibra muscular lisa que conduce a la vasodilatación.³ Cuando cesa el efecto del ON una fosfodiesterasa recicla el GMP a su estado original de GTP y cesa la vasodilatación (Fig. 2)^{4,5}

El ON se genera por la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) sobre el aminoácido L-arginina, produciendo ON y L-citrulina, requiriéndose además O_2 y nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato/fosfato reducido (NADP/PH), coenzima primordial en los procesos de óxido reducción. La tetra-hidro-biopterina acelera esta síntesis, y la favorecen otros cofactores como el de nucleótido flavina-adenina y algunos grupos tioles, como la cisteína y el glutatión reducido. Se conocen tres isoenzimas ONS, dos constitutivas de baja producción, la ONS-I del tejido neurológico y la ONS-III de la célula endotelial, que responden a los agonistas que elevan el Ca^{2+} intracelular y la ONS-II inducible, de alta producción y a nivel transcripcional. Esta última se expresa especialmente en los macrófagos por la acción de citocinas proinflamatorias, y puede llegar a producir varias veces más ON que las constitutivas. Ambas ONS, la ONS-III constitutiva y la ONS-II inducible coexisten en la célula endotelial. La constitutiva sintetiza ON por períodos breves cuando es estimulada por sustancias vasodilatadoras, como acetilcolina, bradiquinina o sustancia P, y la inducible sintetiza ON en forma sostenida y prolonga-

da cuando el estímulo parte de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α).³⁻⁶

El estímulo físico de mayor envergadura para la liberación de ON es la presión de rozamiento o fuerza tangencial sobre la pared del vaso (shear stress), que se genera por el aumento de la velocidad del flujo dentro de la arteria y que determina una vasodilatación cuya magnitud es directamente proporcional a la cantidad de ON liberado por el endotelio, razón por la cual se nomina vasodilatación "endotelio dependiente" mediada por el flujo.⁷ La presión de rozamiento provoca la apertura de un tipo especial de canales de K⁺ activados por Ca²⁺ que se encuentran en la membrana celular y provocan la hiperpolarización celular, posibilitando la entrada masiva de Ca²⁺ al citoplasma que estimula directamente la ONS constitutiva generando mayor cantidad de ON.⁸ El shear stress genera una producción persistente de ON que mantiene un tono vasodilatador constante. Los nitritos, sean por vía sublingual, oral, parenteral o transdérmica, son dadores de grupos nitro que liberan ON en la circulación, activan directamente la guadenilciclase liberando cGMP en la célula muscular lisa y provocan una vasodilatación independiente de la acción del endotelio, es decir "endotelio independiente" y sin relación con el flujo.⁹

El shear stress explica la importancia del factor hemodinámico en la localización, formación y accidente de la placa aterosclerosa. Esta suele desarrollarse en áreas vasculares en las que el shear stress es bajo (<6 dinas/cm²), oscilatorio o retrógrado, donde al reducirse la liberación de ON se favorece la producción de molécu-

las de adhesión, factores quimiotácticos y de crecimiento, generando una atmósfera proinflamatoria. Por otra parte, el shear stress alto (>70 dinas/cm²) puede provocar daño endotelial y hasta posibilitar la remoción del endotelio con la consecuente exteriorización de la íntima arterial, lo cual promueve el agregado plaquetario y la trombosis. Es decir, un shear stress bajo y reverso facilita la instalación y progresión de la lesión aterosclerótica, mientras que demasiado alto posibilita el despulimiento endotelial y la trombosis. Esto explica las diferentes fisiopatogenias de los accidentes trombóticos según el territorio vascular afectado. Los niveles fisiológicos de shear stress protectores del endotelio se encontrarían entre estos dos extremos (6 a 70 dinas/cm²).¹⁰⁻¹³

El ON, además de ser vasodilatador, reduce la permeabilidad vascular, la síntesis de moléculas de adhesión leucocitaria, la agregación plaquetaria, la oxidación tisular, el crecimiento, proliferación y migración celular, inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias y los mecanismos inflamatorios, deprime los factores trombogénicos, favorece la fibrinólisis y, además, incrementa la expresión del factor inhibitorio del factor nuclear kappa-B (FN-κB), el I-κB, elementos todos que impiden la aterogénesis y sus complicaciones. Por esa razón, se considera al ON la molécula antiaterogénica por excelencia.¹⁴⁻²⁰

Entre los antagonistas del ON que la célula endotelial produce, se encuentra la angiotensina II (A_{II}) como consecuencia de la hidrólisis de la angiotensina I por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). A través de los receptores AT₁, la A_{II}

provoca vasoconstricción y tiene acciones protrombogénicas, oxidantes, antifibrinolíticas, favorece la expresión de moléculas de adherencia leucocitaria, promueve los factores de crecimiento y proliferación celular, activa la inflamación y estimula la expresión de citocinas proinflamatorias, todas acciones que facilitan la instalación de la aterosclerosis, su progresión y complicaciones. Además, estimula la enzima convertidora de la endotelina que degrada la proendotelina (big-endothelina) liberando endotelina-1, el vasoconstrictor más poderoso de la economía (Fig. 3).²¹⁻²³

De acuerdo hacia donde se incline el equilibrio entre ON y A_{II}, prevalecerá una acción vasodilatadora y antiaterogénica o vasoconstrictora y proaterogénica. No hace falta mayor producción de una de ellas, simplemente la menor síntesis de una permite la prevalencia de cantidades habituales de la opuesta. El endotelio es el encargado de mantener una homeostasis que impida la instalación de la enfermedad y ello depende de su capacidad de producir las sustancias protectoras (Fig. 4). Cuando pierde esta capacidad o se activa por estímulos inflamatorios, se dice que existe *disfunción endotelial*. Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, obesidad, sedentarismo, etc.), y los llamados nuevos factores de riesgo, como hiperhomocisteinemia, lipoproteína Lp(a), las infecciones bacterianas o vírales, etc., tienen todos un común denominador: la producción de un estado de stress oxidativo que directamente, o a través de las proteínas calentadoras (HSP-60), inhiben el I- κ B y se desbloquea la replicación del factor de transcripción NF- κ B, el cual

regula varias decenas de genes involucrados con la inflamaci3n y que conducen a la liberaci3n de citocinas inflamatorias como el TNF- α , las Interleuquinas IL-1, IL-6, mol3culas de adhesi3n leucocitarias, quimoquinas, quimiotactinas, sustancias que provocan inhibici3n de la actividad de la ONS-III y con ello de la liberaci3n de ON, mientras favorecen la s3ntesis y la actividad de la A_{II}.²⁴⁻²⁸ A su vez, muchas de las citocinas proinflamatorias inducen la replicaci3n del NF- κ B y, de esta manera, retroalimentan el circuito inflamatorio (Fig. 5).²⁹

Existen otros mecanismos de vasodilataci3n que funcionan como alternativos y cobran significaci3n en diversas circunstancias, principalmente como compensaci3n sustitutiva del d3ficit de ON, pero no manifiestan la eficacia de esta v3a. La principal es la cascada de las prostaglandinas que terminan en prostaciclina, la cual estimula la adenilciclasa para degradar el trifosfato c3clico de adenosina (ATP) liberando monofostato c3clico de adenosina (cAMP), que regula el Ca²⁺ citos3lico como el cGMP y provoca relajaci3n muscular lisa y vasodilataci3n. Este mecanismo es el principal vasodilatador en las arteriolas cutaneas (Fig. 3). Se aceptan otros mecanismos vasodilatadores, como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) que aumenta la concentraci3n de potasio intracelular con el compromiso de citocromo CP450, y el p3ptido natriur3tico-C. Recientemente, se ha postulado que algunos inhibidores de la ECA estimular3an la actividad del factor hiperpolarizante del endotelio, acci3n que justificari3a algunos efectos beneficiosos de estos agentes no totalmente explicables por la sola inhibici3n de la ECA.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y ENDOTELIO

El sistema renina-angiotensina consiste en una cascada de reacciones enzimáticas que culminan con la formación de A_{II} . La renina, producida por el riñón, actúa sobre el angiotensinógeno que se genera en el hígado degradándolo a A_I , la cual por la acción de la ECA humoral o tisular se hidroliza transformándose en A_{II} . La A_{II} también puede ser generada a partir de A_I por otras enzimas independientes de la ECA, como quimostatina y catepsina-G, o directamente desde el angiotensinógeno con enzimas no renínicas, como el activador tisular del plasminógeno (t-AP), la catepsina-G y la tonina. Por similitud estructural, la ECA también degrada otros péptidos que son sustratos de esta enzima, como la substancia P, la taquinina y la quinasa, esta última responsable de la génesis de bradiquinina. La bradiquinina estimula la ONS-III induciendo la síntesis de ON y estimula la producción de prostaciclina, que genera cAMP, provocando efectos antagónicos a la A_{II} . Como se puede apreciar, la interrelación de agonistas y antagonistas es muy compleja, y requiere de un delicado equilibrio que es la función primordial del endotelio.²¹⁻²³

Existen dos sistemas renina-angiotensina, uno humoral y otro tisular; este último, a nivel celular, desarrolla aproximadamente el 90% de la actividad del sistema. Las células endoteliales, las musculares lisas de la pared arterial o integrantes de las placas ateroscleróticas, como los macrófagos, disponen del sistema renina-angiotensina completo y pueden generar A_{II} .

La A_{II} actúa en el organismo estimulando receptores específicos. En el humano se reconocen dos variantes de receptores de angiotensina: AT_1 y AT_2 . El primero es el responsable de las respuestas conocidas de la A_{II} : vasoconstricción, producción de Endotelina-1, incremento de la producción y liberación de aldosterona, hipertrofia miocárdica, proliferación del músculo liso de la pared arterial, reabsorción de Na^+ por los túbulos renales, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, liberación de vasopresina, estimulación de la actividad nerviosa simpática, reducción del flujo renal, etc. Del receptor AT_2 no se conocen totalmente sus funciones, pero experiencias en el animal de experimentación y en humanos permiten adjudicarle franca actividad antiproliferativa, inductor de apoptosis, estimulador de neogénesis endotelial vascular y vasodilatación, todos efectos antagónicos del AT_1 . El receptor AT_2 se desarrolla primordialmente en los últimos tres meses de la vida fetal y en las primeras tres semanas del recién nacido. Se encuentra en el cerebro y las adrenales, y en menor grado en el resto del organismo. Se expresa cuando se genera daño vascular.^{30,31}

Existen distintos péptidos angiotensina: A_{II} (2-8), A_{IV} (3-8), $A_{II}(1-7)$, capaces de estimular el receptor AT_1 con diversas intensidades. Este hecho y las diferentes respuestas de cada uno de ellos ante bloqueadores específicos de los receptores, indujeron a suponer la existencia de otros tipos de receptores específicos y sensibles para cada uno de estos péptidos. Por otra parte, en animales de experimentación se consiguieron aislar y hasta clonar variantes de los receptores específicos, como en la rata el AT_{1A} , AT_{1B} y AT_{1C} . Sin

embargo, salvo los receptores AT_1 y AT_2 aún no ha sido posible identificar otros receptores de la A_{II} en el humano. La A_{II} (1-7) tiene efectos antagónicos a la clásica A_{II} , produciendo vasodilatación, inhibición de la proliferación, de la hipertrofia miocárdica, de la hiperplasia del músculo liso de la pared vascular, etc., y sería poco probable que actuase a través de los receptores clásicos AT_1 y AT_2 , lo cual ha conducido a suponer la existencia de receptores específicos para ella. Recientemente se ha comunicado su reconocimiento, aunque aún no se ha podido aún lograr su clonación.³²

LA OXIDACIÓN HUMORAL-TISULAR

La combustión química del metabolismo aeróbico normal produce sustancias oxidantes altamente reactivas como el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical oxidrilo (HO), el ácido hipocloroso (HOCl) y radicales lipídicos (lipohidroperóxidos, lisofosfolípidos, lipocarbonilos), además de enzimas que promueven la oxidación.³¹ Para prevenir el daño oxidativo, habitualmente el organismo los neutraliza con enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras de menor cuantía que degradan los reactivos oxidantes en oxígeno y agua. Otros sistemas antioxidantes agregados incluyen sustancias liposolubles como vitamina E y β -carotenos, e hidrosolubles como vitamina C, la cual además protege los lípidos plasmáticos de la peroxidación, neutraliza radicales libres e interviene en el reci-

claje de la vitamina E.³³ Cuando la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada, se instala un estado de stress oxidativo (Tabla 2). Como se recuerda, anteriormente se dijo que los factores de riesgo cardiovascular generan stress oxidativo.

El estado de stress oxidativo facilita la oxidación de las moléculas de colesterol LDL, especialmente las pequeñas y densas. Las LDL nativas son inocuas, no provocan reacción inflamatoria, y su fagocitosis por los receptores específicos de los macrófagos no producen células espumosas. Las LDL oxidadas (LDL-ox) son altamente inmunogénicas, se encuentran en todas las lesiones ateroscleróticas y generan anticuerpos plasmáticos capaces de neutralizarlas. La LDL-ox induce la producción de moléculas de adhesión celular-endotelial y quimotácticas de atracción monocitaria,³⁴ tiene funciones citotóxicas para el endotelio, incrementa la actividad de los genes proinflamatorios y los factores de crecimiento celular, provoca disfunción endotelial, agregación plaquetaria, estimula la expresión de metaloproteinasas y favorece la trombogénesis.³⁵ Las LDL-ox se ubican en el espacio subendotelial y contribuyen a la activación de los monocitos que devienen en macrófagos, hiperregulan sus receptores carroñeros (scavengers) que las fagocitan e internalizan. Con la acumulación progresiva de LDL-ox los macrófagos se modulan fenotípicamente convirtiéndose en células espumosas (foam cells). Las células espumosas son el principal componente de las estrías grasas, primer paso en la formación de la placa ateromatosa, y desatan reacción antigénica en los linfocitos-T que inician o incrementan la respuesta inmunológica.³⁶ Además, las

LDL-ox activan el TNF- α , inducen apoptosis de las células endoteliales,³⁷ y sus niveles séricos guardan estrecha relación con la severidad de los síndromes isquémicos agudos.^{34,38}

El colesterol HDL y la apolipoproteína A-1 ejercen francos efectos antioxidantes, probablemente por ligarse a metales de transición y por la presencia de paraoxonasa, una enzima antioxidante transportada por las apolipoproteínas A-1 y J, componentes habituales de las partículas HDL. Además, las HDL ejercen actividad antiinflamatoria, transportan fosfolípidos tóxicos, tienen efectos antitrombóticos y profibrinolíticos, favorecen el transporte reverso del colesterol de las partículas LDL y atenúan la disfunción endotelial.³⁹

El exceso de radicales libres, en especial el radical superóxido, puede oxidar al ON transformándolo en peroxinitrito (ONOO), molécula inactiva que, a su vez, conduce a mayor oxidación. Este hecho suele observarse cuando se activa la ONS-II inducida por las altas concentraciones de ON que genera. También se produce con altos niveles séricos de LDL-ox, especialmente las moléculas pequeñas y densas proclives a la oxidación. La dimetil-amino-arginina-asimétrica (ADMA) existe normalmente en el organismo e inhibe la síntesis de ON por competir con la L-arginina. De esta manera, reduce la concentración tisular de ON con todas las consecuencias perniciosas que ello conlleva, al extremo que muchos investigadores la consideran como un nuevo factor de riesgo de aterosclerosis. Su nivel sérico guarda estrecha relación con la concentración de LDL-ox y viceversa.^{40,41} Por otra parte, el ON oxidado y transforma-

do en peroxinitrito oxida la tetra-hidro-biopterina, cofactor crítico para la activación de la ONS.⁴²

La administración prolongada de fármacos dadores de ON (nitritos) provocan activación de la NADPH oxidasa vascular con incremento consecuente de radicales superóxido (O_2^-), los cuales se combinan con el ON para formar peroxinitrito (ONOO).⁴³ Además, cuando los depósitos de tetra-hidro-biopterina están carenciados, situaciones en la que está involucrado el déficit de ácido fólico, se produce disfunción de la ONS-III que genera radicales superóxidos en lugar de ON.⁴⁴

Estos hechos podrían explicar el deterioro de la vasodilatación endotelio dependiente que se observa con la administración de nitritos a largo plazo.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL. TÉCNICAS CRUENTAS E INCRUENTAS

La disfunción endotelial, es decir la reducción o anulación de la capacidad de protección ante los factores proaterogénicos, se puede considerar evaluando cualquiera de sus funciones. Por ejemplo, el dosaje de las moléculas de adhesión circulante, la consideración de las sustancias proaterogénicas y antifibrinolíticas, la evaluación de los marcadores séricos de inflamación, etc, son todos elementos que indican, directamente o indirectamente, si el endotelio está ejerciendo una adecuada protección contra la instalación de las

lesiones aterosclerosas o, al menos, si está en condiciones de proteger a las lesiones existentes para evitar sus accidentes. Todas son formas de evaluar lo que se ha dado en llamar la "función endotelial". Indudablemente, por la facilidad de su determinación y la certeza de su evaluación, el marcador del estado funcional endotelial más utilizado en investigación básica y clínica es la vasodilatación endotelio dependiente modulada por el flujo, considerada en el momento actual como el "metro patrón" de la función endotelial.⁴⁵

Las primeras experiencias para evaluar la vasodilatación arterial endotelio dependiente se realizaron con métodos cruentos a través de la *cateterización de las coronarias*. Consistían en la administración de sustancias vasodilatadoras en la circulación coronaria que indujeran la liberación de ON, como acetilcolina, metacolina, papaverina, sustancia P, etc. y la medición posterior del porcentaje de vasodilatación. Ludmer y col.⁹ empleando esta técnica, comprobaron que la inyección de dosis crecientes de acetilcolina en arterias coronarias normales provocaba vasodilatación endotelio dependiente, mientras que en arterias coronarias con obstrucciones moderadas o severas se producía vasoconstricción paradójal, indicando el grado de disfunción endotelial.⁴⁶ En cambio, si inyectaban nitroglicerina, donante exógeno de ON, se observaba siempre vasodilatación, en este caso endotelio independiente. La vasoconstricción paradójal se debió a la estimulación de los receptores muscarínicos del músculo liso por acción directa de la acetilcolina. Vita y col.⁴⁷ utilizando la misma metodología, comunicaron que el grado de vasodilatación coronaria provocada por la acetilcolina disminuía

en razón inversa al aumento de la concentración plasmática de colesterol total y su fracción LDL. Observaron también, que la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, sólo y con mayor razón asociados, guardaban una relación linear inversa con la respuesta vasodilatadora endotelio dependiente, evidenciando la capacidad de generar disfunción endotelial y con efectos aditivos.⁴⁷

Posteriormente, se utilizó la *pletismografía del antebrazo*. Esta técnica se puede considerar parcialmente cruenta. Consiste en colocar el antebrazo en un pletismógrafo de impedancia venosa e inyectar en la arteria humeral del mismo el fármaco a investigar, por lo general acetilcolina o metacolina. Panza y col.⁴⁸⁻⁵⁰ estudiaron pacientes hipertensos y comprobaron en los mismos una menor respuesta vasodilatadora en comparación a los controles. Además, los hipertensos mostraban un aumento de la resistencia periférica en comparación a los normotensos, que sería facilitada por la disfunción endotelial. Como el endotelio mantiene un tono vasodilatador constante provocado por el ON, se supuso que en la hipertensión arterial existía una disfunción que reducía la liberación de ON y, con ello, del tono vasodilatador basal. Ello los condujo a postular que la disfunción endotelial podría ser uno de los factores que provocara la hipertensión arterial. Posteriormente, otros grupos de trabajo concluyeron que probablemente fuera la consecuencia de la hipertensión arterial y no su causa.⁴⁸⁻⁵⁰ Esta técnica evalúa principalmente la respuesta de las arterias de resistencia.

En la última década, Celermajer y col,⁵¹ que habían comenzado sus experiencias con pletismografía, concibieron la posibilidad de

medir el grado de vasodilatación por *ultrasonografía*. De esta manera, crearon una técnica incruenta, repetible, y que a través de los cambios que se producen en el tiempo permite conocer la evolución natural del padecimiento o evaluar las modificaciones que provocan las diferentes terapéuticas. Consiste en producir isquemia del antebrazo y observar el grado de vasodilatación post isquémica de las arterias de conductancia. La isquemia se provoca comprimiendo el brazo con un manguito de tensiómetro convencional insuflado a una presión superior en unos 30 mmHg a la sistólica arterial durante 5 minutos. Durante la isquemia, en el lecho vascular comprometido se liberan diversas sustancias vasodilatadoras como adenosina, factores miogénicos, reducción del pH y del O_2 , aumento del CO_2 , apertura de los canales ATP-sensibles del K^+ , prostaglandinas, etc, que al desuflar el manguito provocan una hiperemia reactiva con un marcado aumento del flujo hacia las arterias periféricas que genera un incremento de la presión de rozamiento (shear stress) en la arteria humeral, factor que estimula la liberación de ON que produce su vasodilatación.^{52,53} El grado de vasodilatación es directamente proporcional al monto de ON que libera el endotelio y permite evaluar la función endotelial (Fig. 6). El aumento de flujo y el grado de vasodilatación se miden con ultrasonografía de la arteria humeral, y se expresan como porcentaje de incremento respecto de los valores basales.⁵³ También se puede realizar sobre la arteria radial o en el miembro inferior sobre la arteria femoral.⁵¹⁻⁵³ Esta técnica evalúa primordialmente el comportamiento de los vasos de conductancia, diferenciándola de la

pletismografía que considera en especial los vasos de resistencia, pero ambas valoran la liberación de ON.

Con esta técnica se ha descrito reducción gradual de la respuesta endotelio dependiente con la edad, por pérdida progresiva de la capacidad de producción de ON de las células endoteliales a través de los años (Fig. 7).⁵⁴⁻⁵⁶ También en los que presentan aterosclerosis de cierta magnitud sintomáticos o asintomáticos.^{57,58} De igual manera, en las mujeres menopáusicas por el déficit estrogénico,^{59,60} y en presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia,⁶¹ hipertensión arterial,⁵ tabaquismo activo^{62,63} o pasivo,⁶⁴ obesidad,⁶⁵ diabetes,⁶⁶ sedentarismo,⁶⁷ hiperhomocisteinemia,⁶⁸ y la mejora de la respuesta luego de la supresión o el control del defecto (Fig. 8). Así la disminución de la hipercolesterolemia,^{69,70} el control de la hipertensión arterial,^{5,71} la eliminación del tabaco,⁶²⁻⁶⁴ la adecuación del peso corporal,⁶⁵ el control de la glucemia en el diabético,⁷² y el ejercicio físico,⁷⁵ incrementan la respuesta vasodilatadora endotelio dependiente, indicando una mayor producción de ON o, lo que es más apropiado, una mejor función endotelial. Además, la administración de L-arginina, precursor del ON, mejora la vasodilatación en pacientes hipercolesterolémicos, coronarios y en insuficiencia cardíaca.⁷⁶⁻⁷⁹ Como se comentó anteriormente, todos estos factores de riesgo actúan con un mecanismo común, la producción de un stress oxidativo tisular y celular, con una mayor producción de radicales peróxidos y superóxidos,⁷⁹⁻⁸¹ habiéndose observado mejoría con la administración de las vitaminas antioxidantes C y E,⁸²⁻⁸⁴ incluso administradas antes de una comida grasa copiosa para evitar la

acción oxidante de los ácidos grasos y triglicéricos posprandiales,⁸⁵ y antes del acto de fumar.⁸⁶ Recientemente, se comunicó la capacidad de generar efectos aditivos favorables por la acción conjunta de una estatina y un inhibidor de la ECA en pacientes coronarios e hipercolesterolémicos (Fig. 9).⁸⁷

El programa nacional de educación de USA (NECP) recomienda valores límites de colesterol LDL de 160 mg/dl en los sujetos sanos que no presentan factores de riesgo, 130 mg/dl para los de bajo riesgo y 100 mg/dl en los de alto riesgo. Sin embargo Steinberg y *col*,⁸⁸ realizaron estudios de evaluación de la función endotelial con esta técnica en jóvenes sanos, sin factores de riesgo y con cifras de colesterol total entre 146 y 195 mg/dl y colesterol-LDL entre 87 mg/dl y 119 mg/dl, observando que cuanto más bajo es el colesterol total o la fracción LDL, mayor es la repuesta vasodilatadora, indicando mejor función endotelial, lo que conduce a la presunción que cuanto más se reduce el colesterol mejor es la respuesta endotelial.⁷¹

El método de evaluación de la función endotelial por la medición de la arteria humeral, si bien es incruento y fácilmente repetible sin ningún riesgo para el paciente, es una técnica muy delicada y que requiere de habilidad y paciencia por parte del operador.⁴⁵ Baste un desplazamiento milimétrico del transductor de su posición original para que se alteren los resultados. Se ha intentado perfeccionarla incluyendo un sistema automático de medición que demostró reducir la variabilidad interobservador.⁸⁹⁻⁹⁰ Otros autores confeccionaron diversos aparatos para mantener en posición el transductor. Además, es conocida la diferencia de respuesta según

se coloque el manguito provocador de la isquemia en el brazo o el antebrazo. Recientemente, los investigadores que utilizan esta técnica han publicado sus consejos para su normatización.⁵²

Buscando simplificar aún más esta técnica, se procedió a medir el grado de vasodilatación con laser-Doppler. Esta técnica considera no solo la vasodilatación sino el aumento de flujo, evaluando en realidad la perfusión de los tejidos. Mide la perfusión de los pequeños vasos de la piel en una pequeña área de aproximadamente 1 mm², asignándole un valor numérico de un sistema de unidades arbitrarias y considera el porcentaje de su variación. Tiene como ventajas su simpleza, con los resultados inmediatamente transmitidos por computadora y la no necesidad de personal altamente especializado en ultrasonografía.⁹¹⁻⁹⁴ El sistema primordial de vasodilatación de la piel no lo constituye el ON sino la prostaciclina (PGI₂), liberada por el mismo mecanismo que el ON pero por acción de la adenil-ciclasa, y con igual respuesta ante los factores de riesgo y los mecanismos aterogénicos.⁹⁵

VALOR PRONÓSTICO DEL TEST DE VASODILATACIÓN POST ISQUÉMICA

Mucho se ha publicado sobre el test de vasodilatación post isquémica para valorar la función endotelial, pero siempre subsistieron las mismas dudas: ¿Es comparable la respuesta de la arteria humeral a la de las arterias coronarias?, ¿Tiene valor pronóstico esta técnica?

La medición de la función endotelial de la arteria humeral ha demostrado estrecha correlación con las coronarias en el mismo paciente y en el mismo momento, tanto con la respuesta a la acetilcolina como con otros métodos, lo que ha llevado a considerar a la arteria humeral "subrogante" de las coronarias.⁹⁶⁻⁹⁷ Además, en estudios necrópsicos se ha observado que pacientes con lesiones en la arteria coronaria descendente anterior grados I a III, tenían lesiones del mismo tipo y calidad en la arteria humeral, confirmando la certeza de su utilización.⁹⁷ En cuanto a la sensibilidad del método, utilizando transductores de 7,5 o más Mhz, pueden ser medidos con confiabilidad cambios tan modestos como de 0,1 mm, y además ha probado ser reproducible.⁹⁸ Inclusive, las diferencias de mediciones entre observadores independientes familiarizados con esta metodología ha sido 0,1 mm.⁵³

En cuanto a su valor pronóstico, por ser una técnica reciente no ha habido tiempo suficiente para su evaluación. Sin embargo, se ha observado que tiene valor pronóstico y guarda una estrecha relación con la severidad de las lesiones vasculares, aún siendo asintomáticas y no detectables por los medios clínicos habituales. Se ha comunicado que pacientes sin enfermedad cardiovascular y con factores de riesgo, tenían una respuesta vasodilatadora de la arteria humeral disminuida en relación a la población normal, pero si además padecían de enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente) mostraban una respuesta vasodilatadora más deprimida en relación al grupo anterior, lo que lleva a suponer que a medida que aumenta la severidad de las lesiones vasculares mayor es el grado de disfunción endotelial.⁹⁸

Otros autores relacionaron la masa ventricular izquierda con la función endotelial, y observaron que los pacientes con geometría ventricular normal tenían una función endotelial aceptable como normal, mientras que pacientes con remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo mostraban una depresión de la función endotelial mayor que los controles, y en los que tenían hipertrofia concéntrica o excéntrica la depresión era aún mayor.⁹⁹ La capacidad funcional considerada por ergometría también está relacionada con la función endotelial en los pacientes coronarios. Aquellos con test ergométrico con una capacidad funcional que permitía alcanzar 100-150 watts tenían una respuesta vasodilatadora endotelio dependiente semejante a los controles, pero cuando la capacidad funcional era <75 watts, la respuesta vasodilatadora endotelial se encontraba deprimida. Por el contrario, la respuesta vasodilatadora endotelio independiente, es decir bajo los efectos de la nitroglicerina, mostraba una respuesta similar en ambos grupos de pacientes.

Schachinger y *col*,¹⁰⁰ en un seguimiento promedio de 82 meses, documentaron 14 eventos cardiovasculares mayores. (muerte súbita, IAM, angina inestable, AEV o procedimientos de revascularización) en los pacientes situados en el tercilo inferior de respuesta vasodilatadora, y 5 eventos en el grupo con respuesta vasodilatadora en el tercilo superior. Ambas respuestas, la vasodilatación dependiente como la independiente del endotelio y la relación entre ambas (VDE/VIE) estaban fuertemente relacionadas con eventos cardiovasculares futuros.

Neunteufl y *col*,¹⁰¹ en un seguimiento a largo plazo, observaron que la respuesta vasodilatadora deprimida predice el riesgo de eventos cardiovasculares a 5 años de evolución. Entre los pacientes con respuesta vasodilatadora normal vs anormal, con una línea de corte fijada entre $>10\%$ en los "normales" y $<10\%$ en los pacientes con disfunción endotelial, la necesidad de angioplastia coronaria o cirugía de revascularización coronaria difería significativamente, con mayor tendencia al IAM entre los que exhibían pobre respuesta vasodilatadora. Teniendo en cuenta los eventos totales, el test de vasodilatación post isquémica con ultrasonografía de la arteria humeral mostró una sensibilidad del 86% y una especificidad del 51%, con un muy importante valor predictivo negativo de 93 % (Fig. 10).

Al Suwaidi y *col*,¹⁰² estudiaron pacientes con enfermedad coronaria leve ($<30\%$ de estenosis) con cinecoronariografía cuantitativa y un seguimiento de 8 meses, y observaron que los pacientes con disfunción endotelial severa con el test de acetilcolina tenían un significativo incremento de eventos (0% en los pacientes con respuesta vasodilatadora normal o levemente deprimida y 14% en los pacientes con respuesta vasoconstrictora marcada, indicando disfunción endotelial (Fig. 3.11).

Schoeder y *col*,¹⁰³ compararon la vasodilatación post isquémica de la arteria humeral con el valor predictivo de la angina, la ergometría y la perfusión miocárdica radioisotópica. Observaron que el test mostró sensibilidad del 71%, especificidad del 81% y valor predictivo positivo del 95%, con valores similares a los otros 3 elementos diagnósticos.

Esper y col.¹⁰⁴ observaron que la respuesta vasodilatadora endotelio dependiente durante la angina inestable es prácticamente nula, creando el interrogante de "si la disfunción endotelial es producto del accidente de placa o existía previamente y desprotegió una placa de alto riesgo posibilitando el accidente isquémico agudo". En base a este estudio y remedando lo que sucede en el miocardio isquémico, crearon el concepto de endotelio "atontado" para explicar la baja respuesta vasodilatadora en los cuadros agudos y de endotelio "hibernado", cuando la baja respuesta vasodilatadora es consecuencia de un padecimiento crónico, como se observa en la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo (Fig 12).¹⁰⁴ Por otra parte, se ha comprobado que micropartículas celulares resultantes de la necrosis de miocardio, inhiben la producción de ON por el endotelio y pueden contribuir a la reducción de la vasodilatación que se observa en los IAM, incluso con arterias coronariográficamente permeables.¹⁰⁵

Cohen y col,¹⁰⁶ en un subgrupo de pacientes que participaron en el estudio CARE, estudiaron la respuesta vasodilatadora humeral con ultrasonido y hallaron que pacientes post IAM medicados con estatinas y con valores de colesterol aceptados como "normales", tenían una respuesta significativamente mayor que un grupo control medicado con placebo. La magnitud de la respuesta vasodilatadora se correlacionó con la reducción de la fracción de colesterol LDL. Se interpretó que esta mejora de la respuesta vasodilatadora puede ser el mecanismo principal de la reducción de recurrencia de eventos demostrada en el estudio CARE.

Recientemente, se ha comunicado la capacidad predictiva del test de función endotelial por la respuesta vasodilatadora humeral en los pacientes sometidos a cirugía vascular.¹⁰⁷ Por otra parte, en 1479 sujetos de un subestudio del estudio Framingham, se observó una fuerte relación entre la disfunción endotelial, el avance de la edad y la presión arterial sistólica.¹⁰⁸ Halcox y col, valorando la respuesta vasodilatadora con angiografía, encontraron valor predictivo luego de 4 años de seguimiento de los pacientes.^{109,110}

La lesión aterosclerosa comienza siempre con disfunción endotelial y progresa en razón de la persistencia de dicha disfunción.^{45,111-113} A los fines prácticos, la observación de imágenes de lesión aterosclerosa establecida tanto por cinecoronariografía como por ultrasonografía intravascular, resonancia magnética nuclear, tomografía computarizada helicoidal, ultrasonografía carotídea, etc., podría considerarse como la lectura del electrocardiograma en la cardiopatía isquémica, mientras que las técnicas de evaluación de la función endotelial semejarían a las conclusiones de una prueba ergométrica, reafirmando la hipótesis que las alteraciones funcionales preceden a las anatómicas en la evolución de la aterosclerosis y la cascada isquémica.¹¹⁴ Este concepto se fortalece con la relación entre disfunción endotelial y microalbuminuria, otro marcador de riesgo no siempre debidamente considerado.¹¹⁵

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La célula endotelial soporta diversos tipos de presión:

- 1) la presión intravascular, que se regula de acuerdo a la ley de Laplace relacionando en forma inversa diámetro y espesor parietal, y conduce a la contracción de la membrana cortical del esqueleto muscular de la célula endotelial para evitar su deformación. Cuando más alta la presión, mayor el diámetro del vaso y más delgada su pared, mayor el stress parietal. El núcleo lipídico se deforma fácilmente y deriva todo el esfuerzo a la capa fibrosa, razón por la cual las estenosis leves con cubiertas delgadas sufren más la presión que una estenosis severa con gruesa capa fibrosa.
- 2) la presión de la onda de pulso, que cobra jerarquía en los seniles por la reducción de la complacencia de las paredes y la depresión de la función endotelial propia de la edad.
- 3) la presión ejercida por los movimientos de vasoconstricción-vasodilatación.
- 4) la presión que puede significar los cambios de forma y enderezamiento del vaso en cada latido.
- 5) la presión de los movimientos del corazón. Estas 4 últimas formas de presión se exageran con los estímulos adrenérgicos y se atenúan con la utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos, y podría ser este uno de los mecanismos de protección de este tipo de drogas.
- 6) la presión de frotamiento (shear stress) que regula la liberación de ON.

Al hecho meramente mecánico, la hipertensión genera un aumento de producción de radicales libres, aniones peróxidos y superóxidos, que provocan un stress oxidativo y contribuyen a la disfunción endotelial con depresión de la producción/liberación de ON. Todos los estudios de evaluación de la función endotelial en base a vasodilatación inducida por drogas y controlada con pletismografía, o por vasodilatación dependiente del endotelio mediada por flujo y evaluada con ultrasonografía, mostraron una disminución de la respuesta vasodilatadora en los individuos hipertensos, al extremo de llegarse a proponer como uno de los mecanismos que podrían originar la hipertensión arterial.¹¹⁶ Hoy se sabe que solo es una respuesta a la injuria que supone la hipertensión.

Por otra parte, el aumento del tono del músculo liso de la pared arterial que se observa en los individuos hipertensos, requiere de una mayor producción de ON para mantener la homeostasis, factor que contribuye a evidenciar la disfunción endotelial. Se calcula que la hipertensión arterial de grado moderado (estado II) genera un riesgo relativo de cardiopatía isquémica de 1.92 para el hombre y 2.19 para la mujer,¹¹⁷ y que la hipertensión duplica el riesgo de la dislipidemia.¹¹⁷

La mayoría de los tratamientos de la hipertensión arterial mostraron recuperación de diversas magnitudes de la función endotelial,⁸⁷ en especial con aquellas drogas que reducen la génesis o los efectos de la angiotensina-II, que se comentarán posteriormente. Además, se considera que la hipertensión arterial tiene potencialidad protrombótica, con un aumento de la relación inhibidor del

activador tisular del plasminógeno-1 /activador tisular del plasminógeno (PAI-1/tPA) de hasta 50/1, que explica en parte su nexo con lesiones ateroscleróticas complicadas con trombosis.¹¹⁸

Vasan y cols, estudiaron el impacto de la presión sanguínea normal-alta sobre el riesgo cardiovascular, y observaron que existe una relación lineal de incremento de eventos en razón del aumento de la presión arterial, tanto en hombres como en mujeres e independiente de la edad.¹¹⁹ La incidencia se duplica con el paso de presión óptima a normal y se triplica en normal-alta, y bastaría con descender la presión de normal a óptima a 28 hombres o 41 mujeres para evitar un accidente vascular mayor.¹²⁰ El beneficio del descenso de la presión arterial a los valores más bajos posibles sin el efecto J de la curva, podría ser debido a la atenuación de las consecuencias hemodinámicas de la presión sobre la pared arterial, la minimización de la actividad simpática y de la activación del sistema renina-angiotensina, a lo que debe agregarse la mejora de la función endotelial, hecho que se observa aún en los estadios iniciales de la hipertensión o, simplemente, de la presión normal-alta, situaciones que pueden ser revertidas por numerosos fármacos.¹²⁰

El tratamiento en sí de la hipertensión arterial no está contemplado en este capítulo, y se remite al lector a los tratados especializados.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El endotelio es una delgada capa monocelular que cubre la superficie interna de los vasos sanguíneos separando la sangre circulante del intersticio tisular. No es un órgano inerte y, por el contrario, funciona como receptor efector y ante cada estímulo físico o químico responde con la liberación de la sustancia adecuada para mantener el equilibrio vasomotor y la homeostasis vascular-tisular. Presenta la característica de producir independientemente sustancias agónicas o antagónicas que contribuyen al equilibrio y su función no es sólo autócrina, sino parácrina y endócrina. De esta manera, modula el tono de las células musculares lisas de la pared vascular provocando su relajación o contracción, condicionando vasodilatación o vasoconstricción, regula la hemostasia controlando la producción de protrombógenos o antitrombógenos, y de fibrinolíticos y antifibrinolíticos, interviene en la proliferación y migración celular, en la adhesión y activación leucocitaria y en los procesos inflamatorios e inmunitarios. Los factores de riesgo cardiovascular provocan un stress oxidativo que altera la capacidad de la célula endotelial y conduce a la llamada "disfunción endotelial", reduciendo su capacidad de mantener la homeostasis humoral tisular y termina con el desarrollo de procesos inflamatorios patológicos que instalarán la enfermedad vascular.

Existen diversas técnicas para la evaluación de su capacidad funcional. Estas se basan en la magnitud de producción de ON y la consiguiente vasodilatación. El porcentaje de vasodilatación res-

pecto de los valores basales indica la capacidad funcional endotelial. Teniendo en cuenta que la presión de rozamiento (shear stress) es uno de los estímulos más importantes para la producción/liberación de ON, la técnica incruenta más empleada es la consideración de la vasodilatación post-isquémica modulada por flujo, realizada por lo general sobre arterias de conductancia accesibles al examen físico como la humeral, radial o femoral. Como esa vasodilatación depende de la capacidad del endotelio de liberar ON se ha nominado "endotelio dependiente". Esta vasodilatación se confronta con la provocada por la administración de fármacos dadores de grupos nitro, como la nitroglicerina, a la que se denomina "endotelio independiente". La magnitud de vasodilatación se considera por la medición del diámetro arterial por medio de ultrasonografía de alta resolución. También se ha empezado a utilizar técnicas de laser-Doppler que consideran perfusión tisular.

En el momento actual, se cuenta con suficientes comprobaciones vinculadas a la disfunción endotelial como para asumir que su evaluación tiene valor diagnóstico y significación pronóstica a largo plazo. Además, indica que la función endotelial alterada contribuye indiscutiblemente a la iniciación y progresión de la enfermedad aterosclerótica, y hasta podría ser considerada como un factor de riesgo independiente de enfermedad arterial coronaria. Aunque son necesarios estudios clínicos randomizados y suficientemente extensos para tener evidencia científica indiscutible, todo apunta a considerar que los métodos de valoración de la disfunción endotelial son altamente útiles en la práctica clínica y que han superado

la etapa de la experimentación, con el valor agregado de su característica de incruentos, que facilita el seguimiento de la enfermedad natural y la consideración de los efectos de la terapéutica.

Referencias

1. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 4): S1 -S 14
2. Ettenson DS, Gotlieb AI. Role of endothelial cells in vascular integrity and repair in atherosclerosis. In: Weinstein RS, ed. *Advances in Pathology and Laboratory Medicine*. Vol 6. St. Louis (MO), Mosby-Year Book, Inc. 1993: 285-309
3. Vanhoutte PM. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J Hypertension* 1999; 17: 1047-1058
4. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 87-104
5. Panza JA, Cannon III RO (Eds): *Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis*. New York, Futura Publishing Inc, 1999
6. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, et al. Role of nitric oxide in coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation* 1996; 91: 1807-1813
7. Cooke JP, Tsao PS. Go with the flow. *Circulation* 2001; 103: 2773-2775
8. Miura H, Watchel RE, Liu Y, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca^{2+} -activated K^{+} channels. *Circulation* 2001; 103: 1992-1998
9. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051

10. Asakura K, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerosis lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; 66: 1045-1066
11. Makek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035-2042
12. Jabali S, Li YS, Soutedeth M. Shear stress activates p60src-Ras-MAPK signalling pathways in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 227-234
13. Feldman CL, Stone PH. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Curr Opin in Cardiol* 2000; 15: 430-440
14. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 753-759
15. Baldwin A. The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 3-6
16. Tak P, Firestein G. NF- κ B. A key role in inflammatory disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 7-11
17. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. *Circulation* 2001; 104: 365-372
18. Thurberg B, Collins T. The nuclear factor-kappa B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 387-396.
19. Marx N, Sukhova GK, Collins T. PPAR α activators inhibitor cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999; 99: 3125-3131.

20. Marx N, Mackman N, Schoenbeck U. PPAR α activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation* 2001; 103: 213-219
21. Dzau VJ. Vascular angiotensin pathways: a new therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 7): S9-S16
22. Johnston CJ. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl B): S1-S5
23. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. *Circulation* 2000; 101: 1130-1137
24. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*.1996;94: 874-877
25. Kacimi R., Long CS, Karliner JS. Chronic hypoxia modulates the interleukin-1 β -stimulated inducible nitric oxide synthase pathway in cardiac myocytes. *Circulation*. 1997; 96: 1937-1943
26. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995; 92: 1487-1493
27. Smith SC, Allen PM. Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ Res* 1992; 70: 856-863
28. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 561-566

29. Valen G, Yan Z, Hansson GK. Nuclear factor Kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 307-314
30. Siragy H. Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics. *Am J Cardiol* 1999; 84(Suppl): 3-8
31. Nickening G, Harrison DG. The AT 1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393-396
32. Benter IF, Ferrario CM, Morris M, Diz DI. Antihypertensive actions of angiotensin(1-7) in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1995; 269: H313-1-H319
33. Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility. Illuminating the "dark side" of β -adrenergic receptor activation. *Circulation* 2001; 103: 782-783
34. Li D, Mehta JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2000; 101: 2889-2895.
35. Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001; 103: 1930-1932
36. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850
37. Li D, Mehta JL. Up-regulation of endothelial receptor for oxidized LDL (LOX 1) by oxidized and implications in apoptosis of human coronary artery endothelial cells: evidence from

- use of antisense LOX-1 mRNA and chemical inhibitors. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1116-1122.
38. Kadokami T, Frye C, Lemster B, Wagner CL, Feldman AM, McTiernan CF. Anti-Tumor necrosis factor- α antibody limits heart failure in a transgenic model. *Circulation* 2001; 104: 1094-1097
 39. Shah P, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of highdensity lipoprotein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming. Part I. *Circulation* 2001; 104: 2376-2383
 40. Böger R, Bode-Böger S, Szuba A, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA). A novel risk factor for endothelial Dysfunction. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
 41. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1955-1960
 42. Landmesser U, Harrison DG. Oxidant stress and marker for cardiovascular events. Ox marks the spots. *Circulation* 2001; 104: 2638-2640
 43. Sage PR, de la Lande IS, Stafford I, Bennett CL, Phillipov G, Stubberfield J, Horowitz JD. Nitroglycerin tolerance in human vessels. Evidence for impaired nitroglycerin bioconversion. *Circulation* 2000; 102: 2810-2815
 44. Gori T, Burstein JM, Ahmed S, Miner SES, Al-Hesayen A, Kelly S, Parker JD. Folic acid prevents nitroglycerin-induced nitric

- oxide synthase dysfunction and nitrate tolerance. A human in vivo study. *Circulation* 2001; 104: 1119-1123
45. Esper RJ. Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 429-439
 46. Esper RJ. Detección de la placa de alto riesgo. *Intercontinental Cardiology* 2001; 10: 63-70
 47. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG. Coronary vasomotor response to acetylcholine relate to risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-498.
 48. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27
 49. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Role of the endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-1474
 50. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, et al. Effect of antihypertensive treatment of endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1145-1151
 51. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115
 52. Corretti MC, Plotnik GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: H1397-1-11404

53. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265
54. Zeiher AM, Drexler H, Saurier B, et al. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effect of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-662
55. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Ageing is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476
56. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suarez DH, et al. Evaluación de la función endotelial por ecoDoppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 523-532
57. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, et al. Atherosclerosis and endothelial function influence the coronary vasomotor response to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-1952
58. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fail in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 349-356
59. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-1687

60. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936-941
61. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234
62. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88 (part 1): 2149-2155
63. Zeiher A, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-1100
64. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150-154
65. Mark AL, Correia M, Morgan DA, et al. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33(part II): 537-541
66. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516
67. Snell PG, Mitchell JH. Physical inactivity. An easily modified risk factor? *Circulation* 1999; 100: 2-4

68. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-858
69. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524
70. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487
71. Waters D. Cholesterol lowering. Should it continue to be the last thing we do. *Circulation* 1999; 99: 3215-3217
72. Esper RJ. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998; 56(Suppl 1): 1-7
73. Webb D, Vallance P (Eds). *Endothelial function in hypertension*. Berlin, Springer-Verlag, 1997
74. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92-94
75. Horning B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214
76. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, et al. L-Arginine impro-

- ves endothelium dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-1253
77. Drexler H, Zeiher AM, Meinertz T, et al. Correcting endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550
 78. Clarkson D, Adams MR, Powe A, et al. Oral L-arginine improves endothelium dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989-1994
 79. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265
 80. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979
 81. Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence? *Circulation* 1998; 96: 1671-1674
 82. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107-1113
 83. Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 3234-3240
 84. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, et al. Vitamin C improves endothelial dysfunction epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997; 96: 1513-1519.
 85. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vita-

- mins on the transient impairment of endothelial-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997; 278: 1682-1686
86. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6-9
87. Esper RJ, Machado R, Vilariño J, et al. Endothelium-dependent response in hypercholesterolemic coronary artery disease patients under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J* 2000; 140: 684-689
88. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-3293
89. Hijmering ML, Strokes ES, Pasterkamp G. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis* 2001; 157: 369-373.
90. Kuvin JT, Patel AP, Karas RH. Need for standardization of noninvasive assessment of vascular endothelial function. *Am Heart J* 2001; 141: 158
91. Pergola PE, Kellogg DL, Johnson JM, Kosiba WA, Salomon DE. Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin. *Am J Physiol* 1993; 265: H785-H792.
92. Rauch U, Osende JJ, Chesebro JH, Badimon JJ. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 2000; 153: 181-189.

93. Binggeli C, Spieker LE, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D, Luscher TF, Noll G. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 71-77
94. Celermajer DS. Statins, skin, and the search for a test of endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 78-80
95. Anderson TJ, Uehata A, Gerard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241
96. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 318-322
97. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible?. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 325-333
98. Yatacco R, Corretti M, Garder A, et al. Endothelial reactivity an cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 754-758
99. Perticone F, Maio R, Ceravolo P, et al, Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Circulation* 1999; 99: 1991-1996.
100. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899
101. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolfl G. Late prognostic value of flowmediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86. 207-210.

102. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954
103. Schroeder SC, Enderle M, Ossen R, et al. Influence of vessel size on the flow mediated dilation (FMD%) of the brachial artery. *Circulation* 1999; 100 (Suppl I): I-102 (Abstract)
104. Esper RJ, Vilariño JO, Cacharron JL, et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. *Clin. Cardiol* 1999; 22: 699-703.
105. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, Mallat Z. Circulating microparticules from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 2649-2652
106. Cohen JD, Drury JH, Ostdiek J, et al. Benefits of lipid-lowering on vascular reactivity in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels: A mechanism for reducing clinical events. *Am Heart J* 2000; 139: 734-738.
107. Gokce N, Keaney JF, Menozian J, Watkins M, Kahn D, Hunter L, Duffy S, Vita JA. Impaired brachial artery endothelial function predicts perioperative cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery. *Circulation* 2001; 104(Suppl II): II-328 (Abstract)
108. Benjamin EJ, Larson MG, Kupka MJ, Mitchell GF, Keaney JF, Vasan RS, Lehman B, Fan S, O'Seaghdha E, Vita JA. Cross-section-

- nal correlates of brachial artery endothelial function in the community: The NHLBI'S Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 104(Suppl II): II-152 (Abstract)
109. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KRA, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-658
 110. Vita JA, Keaney Jr JF. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk?. *Circulation* 2002; 106: 640-642
 111. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 316: 1371-1375
 112. Stehouwer CDA. Is measurement of endothelial dysfunction clinically useful?. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 459-61
 113. Sica D. Endothelial cell function. New considerations. *Eur Heart J* 2000; 21(Suppl B): B13-B21
 114. Pederson SD, Pederson EM, Ringgard S, Falk E. Coronary artery disease: plaque vulnerability, disruption, and thrombosis. In: Fuster V (Ed). *The vulnerable atherosclerotic plaque*. New York, Futura publishing Co. 1999; p: 1-24
 115. Paredos P, Kek A. Relation of blunted dilation of the brachial artery in insulin-dependent diabetes mellitus to microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2000; 86: 364-367
 116. Panza JA, Cannon RO (eds). *Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis*. New York, Futura Publishing Co, 1999
 117. Johnston CJ. Renin-angiotensin system: a dual tissue and

- hormonal system for cardiovascular control. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl B): S1-S5
118. Dzau VJ. Angiotensin-converting enzyme as a multimechanistic factor in CAD. *J Myocard Ischemia* 1995; 7(Suppl 1): 6-14
119. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell JO, Levy D. Impact of High-Normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
120. Panza JA. High-Normal Blood Pressure, more "high" than "normal". *N Engl J Med* 2001; 345: 1337-1340

Tabla 1: Algunas de las sustancias que libera la célula endotelial.

* En diferentes circunstancias

SUBSTANCIAS VASOACTIVAS**Vasodilatadores**

Óxido Nítrico

Factor Hiperpolarizante

derivado del endotelio, (EDHF)

Prostaciclina

Bradiquinina

Acetilcolina

Serotonina*

Histamina

Substancia P

Vasoconstrictores

Endotelina

Angiotensina II

Tromboxane A₂

Ácido araquidónico

Prostaglandina H₂

Trombina

Acetilcolina*

Nicotina

Serotonina*

MODULADORES / MEDIADORES DEL CRECIMIENTO**Estimulantes del crecimiento**

Factor de crecimiento derivado

de las plaquetas (PDGF)

Factor básico de crecimiento fibroblástico

Factor de crecimiento insulinoide-1

Interleucina L-1

Endotelina

Angiotensina II

Inhibidores del crecimiento

Sulfato de Heparan

Factor de transformación del
crecimiento B

Óxido nítrico

Prostaciclina

Bradiquinina

MODULADORES / MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Adhesión molecular

Moléculas de adhesión leucocito-endotelial (ELAM)

Moléculas de adhesión intercelular (ICAM)

Moléculas de adhesión celular (VCAM)

Citocinas proinflamatorias

TNF- α , IL-1, IL-6, NF- κ B, Interferón γ^*

Citocinas antiinflamatorias

IL-10, IF- κ B, Interferón γ^*

Antígenos

Complejos mayores de histocompatibilidad II (MHC-II)

FACTORES HEMOSTÁTICOS Y TROMBOLÍTICOS

Activador tisular del plasminógeno (t-PA)

Inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1 (PAI-1)

Trombina

Factor tisular

Factor de von Willebrand

Trombomodulina

CITOCINAS

Proaterogénicas

Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)

Factor nuclear κ B (NF- κ B)

Interleukinas IL-1, IL-6, IL-8

Interferón γ^*

Antiaterogénicas

Inhibidor del FNT- α

Inhibidor del NF- κ B (IF κ -B)

Interleukinas IL-4, IL-10

Interferón γ^*

MODULACIÓN DEL SISTEMA REDOX

Tabla 2: Sistemas oxidantes y antioxidantes del metabolismo aeróbico normal.

SISTEMAS OXIDANTES

Reactivos Oxidantes

Anión superóxido (O_2^-)

Peróxido, de Hidrógeno (H_2O_2)

Radical oxidrilo (OH)

Acido hipoclorídrico (HOCl)

Radicales lipídicos

Lipo-hidroperóxidos

Lisofosfolípidos

Lipo-carbonilos

Enzimas oxidantes

Xantina dehidrogenasa

NADPH oxidasa

Mieloperoxidasa

Monoamino oxidasa

ON sintetasa II-A

SISTEMAS ANTIOXIDANTES

Enzimático

Superóxido dismutasa

Catalasa

Glutation peroxidasa

Substancias Liposolubles

Vitamina E

β Carotenos

Substancias Hidrosolubles

Vitamina C

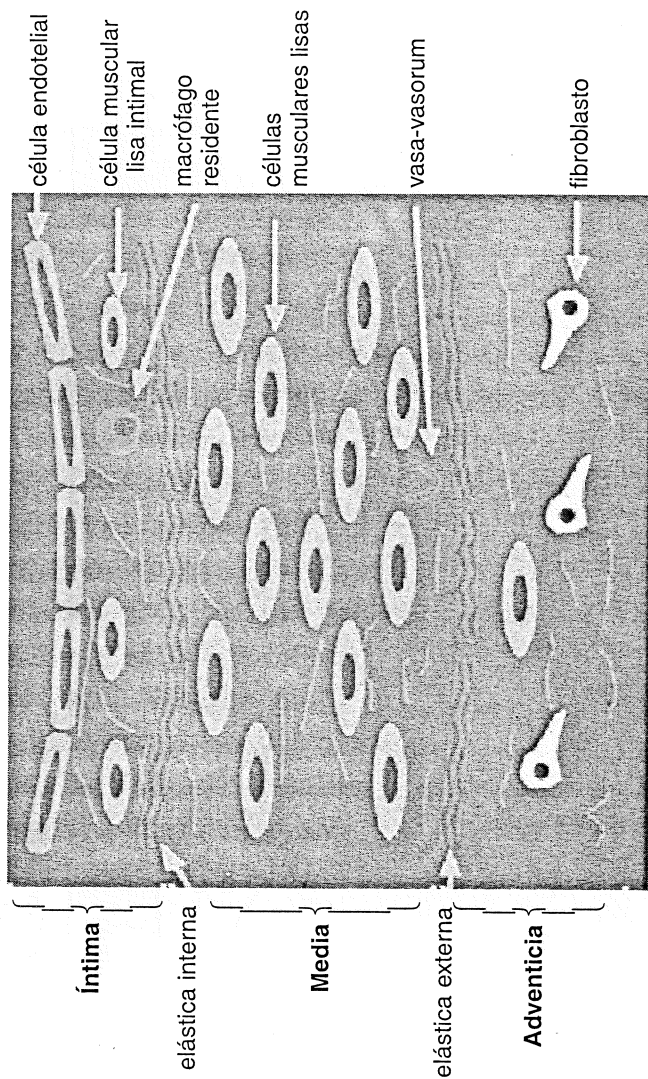


Figura 1. Representación esquemática de la pared arterial. Modificado de Ettenson DS, Gotlieb AI.²

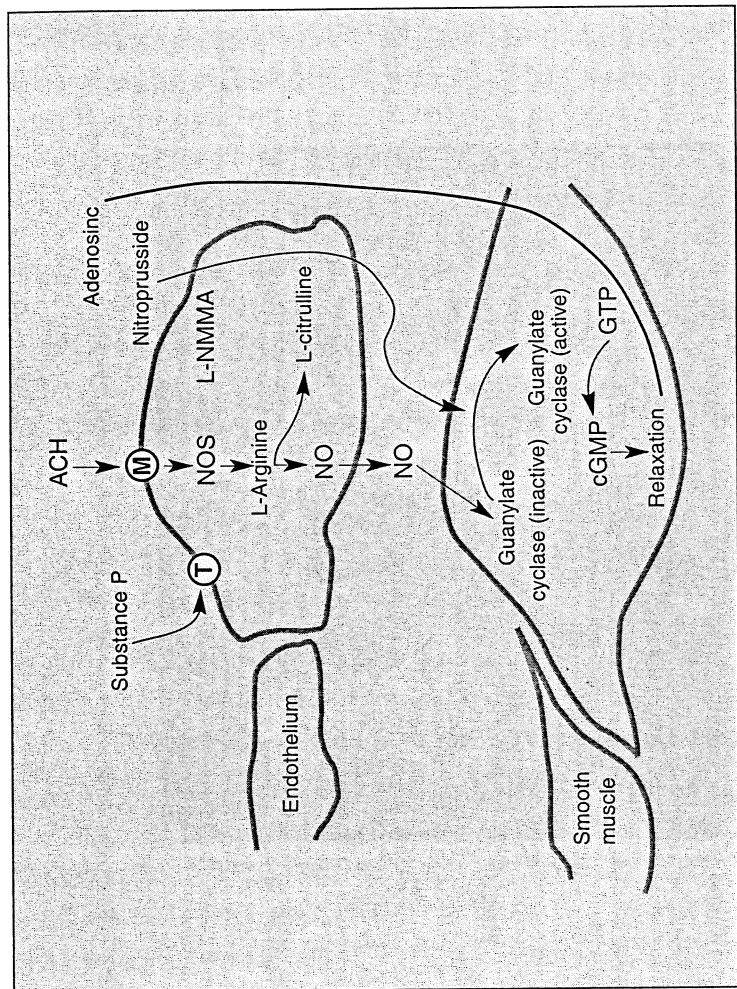


Figura 2. Ciclo del óxido Nítrico en las arterias coronarias y periféricas. Tomado de Panza JA, Cannon III RO.⁵

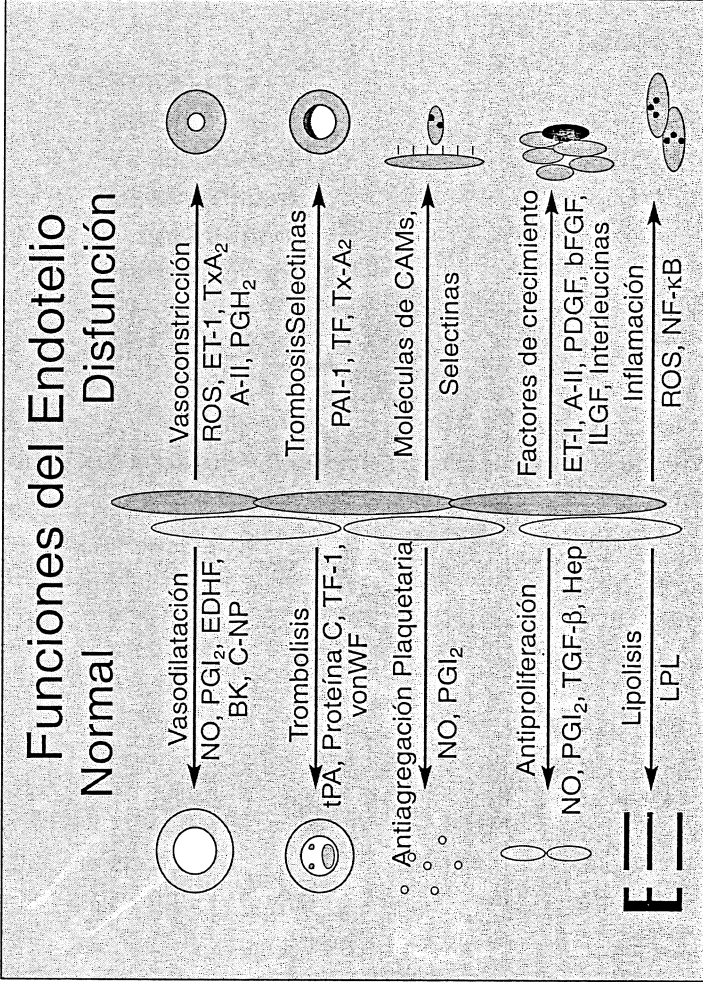


Figura 3. Funciones del endotelio. La disfunción endotelial se produce cuando no puede mantener la homeostasis del medio. Nótese como libera sustancias antagonistas para cada una de sus funciones.

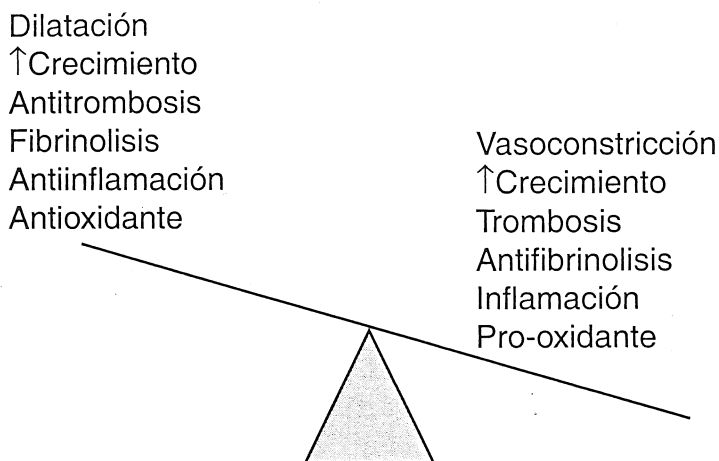


Figura 5. El endotelio mantiene el equilibrio homeostático del medio. Su disfunción reduce su capacidad protectora de la integridad arterial.

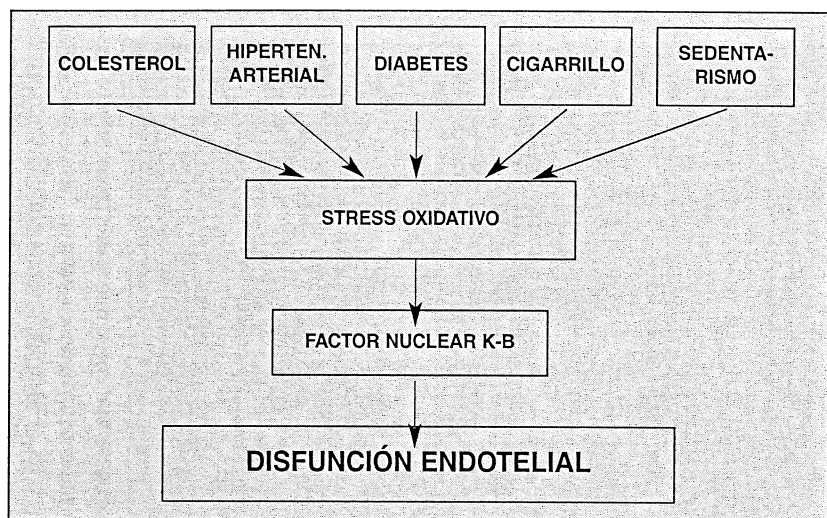
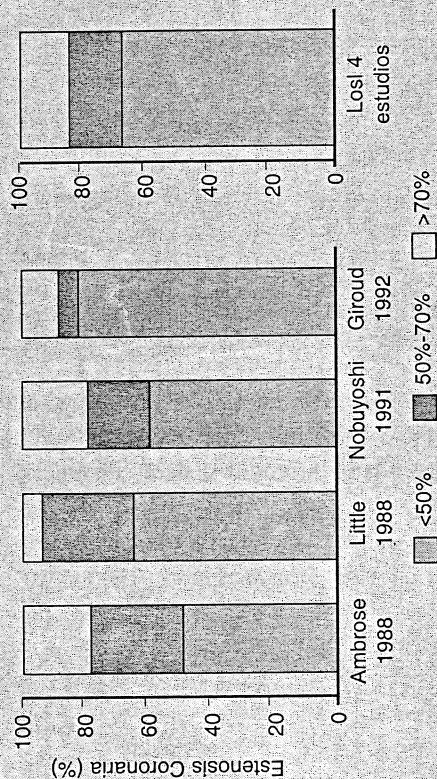


Figura 5. Los factores de riesgo producen stress oxidativo que replica el factor nuclear kappa B (NF- κ B) en las células endoteliales, el cual provoca la liberación de proteínas inflamatorias que generan disfunción endotelial.

Angiografía en las coronarias "culpables"

Severidad de la estenosis coronaria previa al IAM



Falk E, et al. *Circulation*. 1995; 92:657-671

Figura 6. Resumen de revisión de estudios angiográficos de pacientes que padecieron infarto de miocardio. Nótese que el 68% de los infartos de miocardio ocurrieron en arterias "culpables" con obstrucciones menores del 50% del diámetro arterial, y en el 86% de arterias con obstrucciones menores del 70%. Tomado de Falk E, y cols.

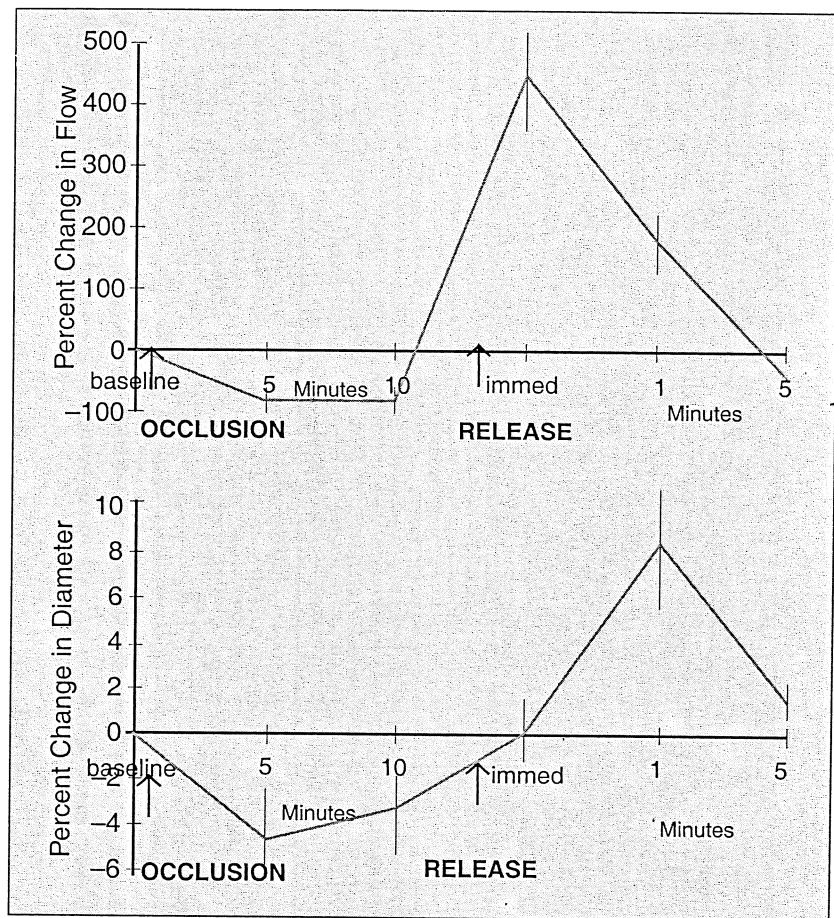


Figura 7. Vasodilatación posisquémica modulada por flujo. *Arriba*: Una vez desuflado el manguito provocador de la isquemia, el flujo comienza a aumentar inmediatamente y alcanza su pico máximo a los 30 seg. *Abajo*: La vasodilatación se inicia alrededor de los 30 seg. de desuflado el manguito, coincidiendo con el pico máximo de flujo, y alcanza su máxima expresión aproximadamente al minuto del inicio de la desuflación del manguito. Tomado de Corretti MC, y cols.⁸⁷

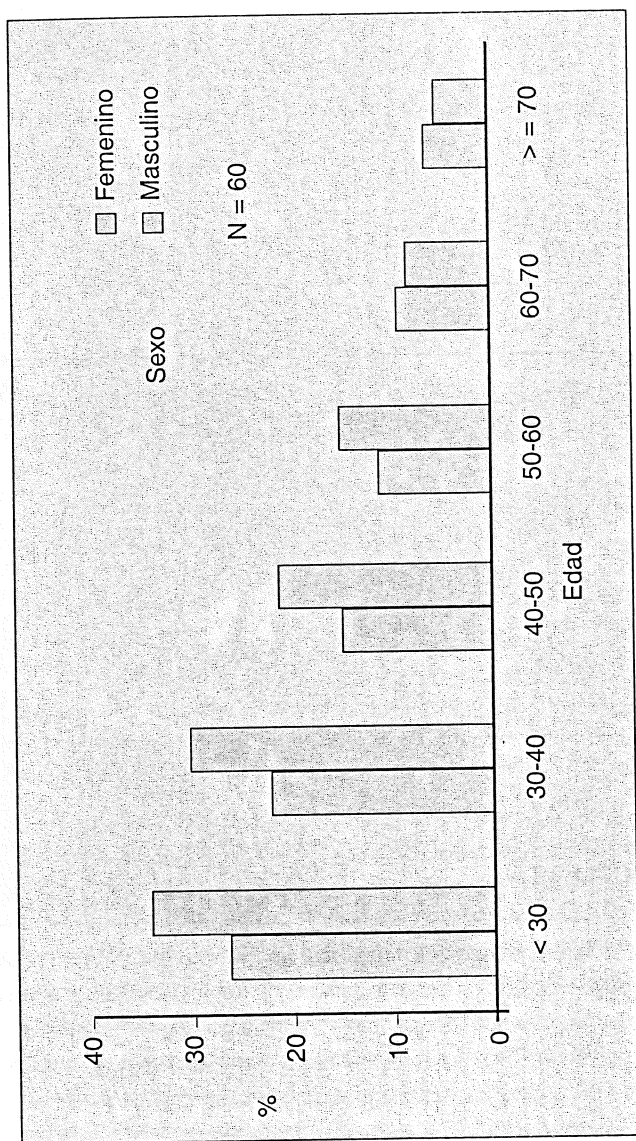


Figura 8. Respuesta vasodilatadora endotelio dependiente mediada por flujo en hombres y mujeres de diferentes edades. Nótese la depresión de la respuesta con el avance de la edad de los sujetos. Tomado de Vilariño JO. y cols.⁹¹

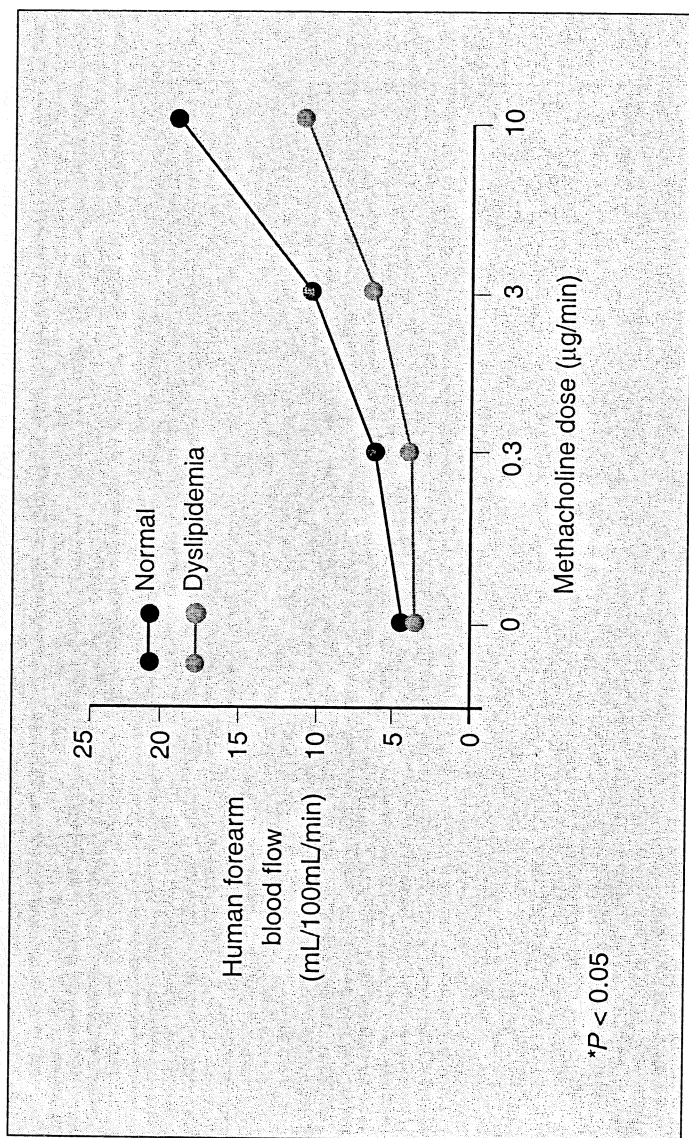


Figura 9. Vasodilatación provocada por la inyección intraarterial de metacolina en sujetos normales y dislipidémicos. Obsérvese la depresión de la respuesta en los dislipidémicos. Tomado de Creager M.A. y cols.⁹⁶

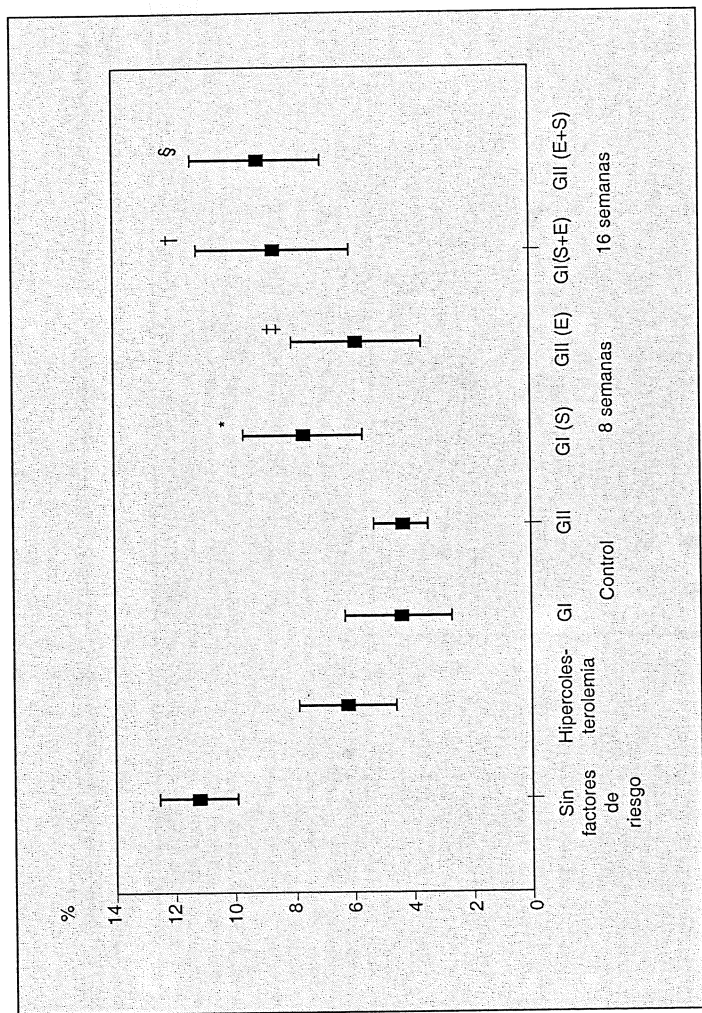


Figura 10. Vasodilatación endotelio dependiente expresada en porcentaje respecto de los valores basales en pacientes coronarios e hipercolesterolémicos. Nótese la baja respuesta del estudio control respecto de los pacientes que padecían solamente hipercolesterolemia y de los sujetos sin factores de riesgo. Obsérvese el incremento de vasodilatación con la administración de enalapril y de simvastatina, y el efecto aditivo de ambos fármacos. Tomado de Esper RJ y cols.¹²²

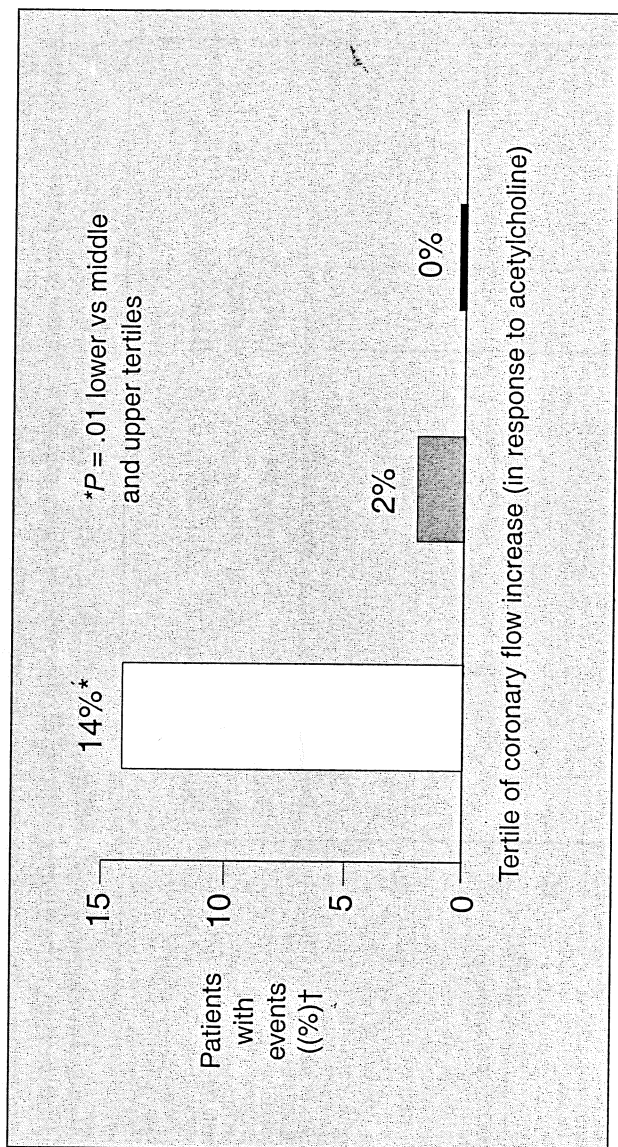


Figura 11. En un seguimiento a 5 años, la disfunción endotelial evaluada por el porcentaje de dilatación de la arteria humeral predijo la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. Tomado de Neunteufl T. y cols.¹³⁶

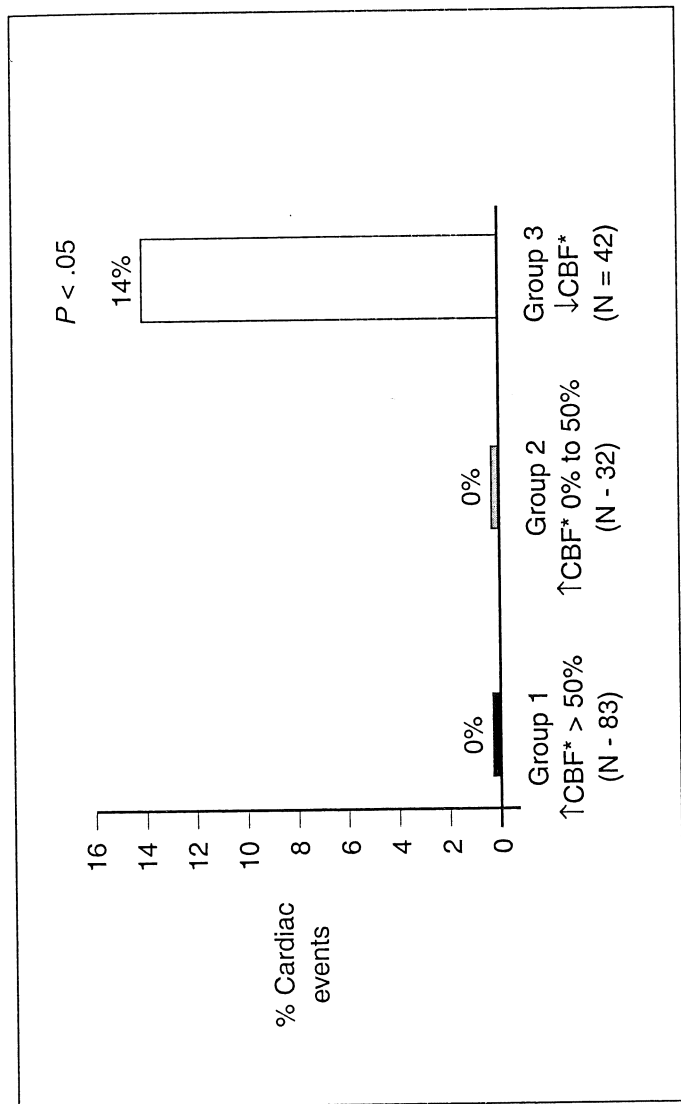


Figura 12. Asociación de disfunción endotelial e incremento de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. El porcentaje de vasodilatación se relaciona en proporción inversa a la cantidad de eventos coronarios en un seguimiento a 24 meses. Tomado de Al-Suwaidi J, y cols.¹³⁷

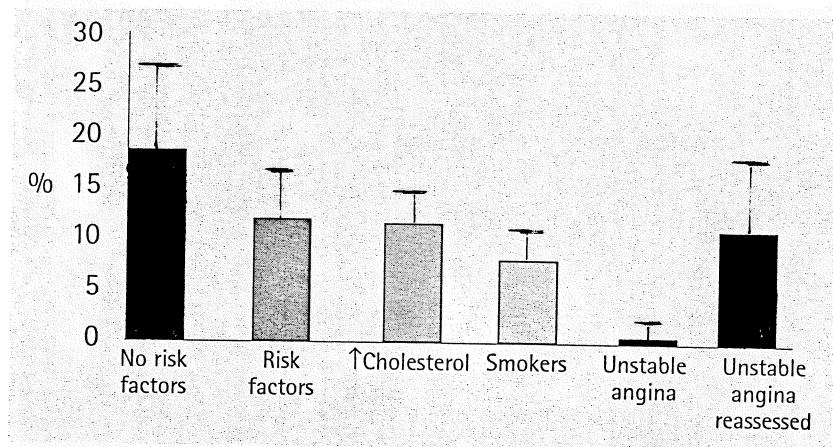


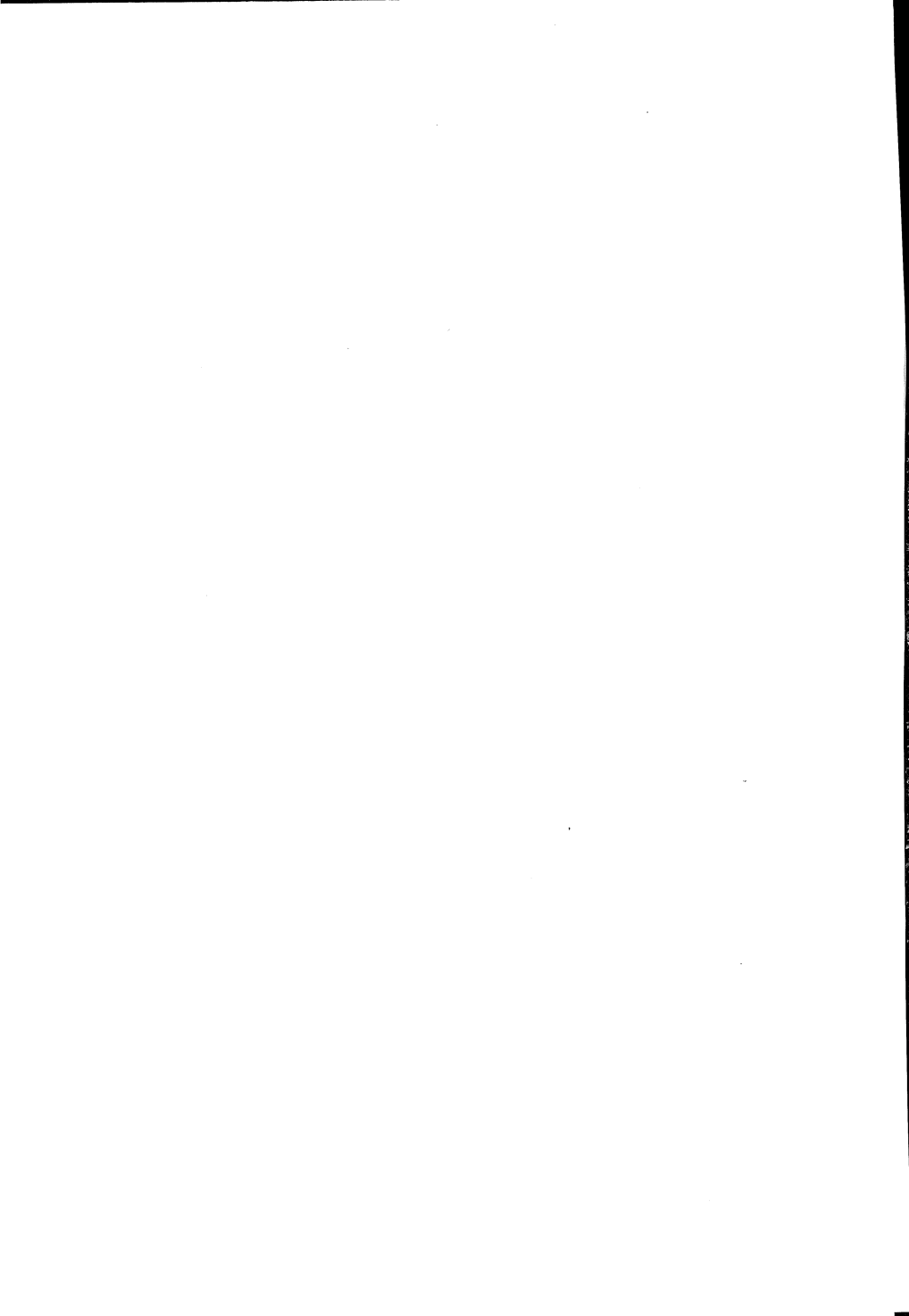
Figura 13. Vasodilatación endotelio dependiente expresada en porcentaje respecto de los valores basales en sujetos sin factores de riesgo, con factores de riesgo, con solamente hipercolesterolemia, fumadores, pacientes dentro de las 24 horas de padecer un cuadro de angina inestable de rápida resolución y los mismos pacientes aproximadamente 30 días después de superado el cuadro y bajo tratamiento. Tomado de Esper RJ y col.¹³⁹



Dr. Daniel Piskorz

**Cardiopatía Hipertensiva.
Su incidencia en el riesgo cardiovascular
a mediano plazo**

Dr. Daniel Piskorz



La hipertrofia ventricular que se observa en Hipertensión arterial no sólo está relacionada con la magnitud de las cargas hemodinámicas, sino también con la actividad del sistema neurohumoral en el que juegan un rol destacado el sistema renina angiotensina aldosterona, el sistema nervioso simpático, la insulina y otros factores de crecimiento, que al estimular la síntesis proteica miocitaria y de la matriz extracelular incrementan la masa ventricular izquierda. Del mismo modo, diversas mutaciones genotípicas, como las del gen que codifica la enzima conversora de angiotensina, se han relacionado con hipertrofia ventricular izquierda y fundamentalmente del tipo excéntrico. Por lo expuesto, no son sólo las fuerzas relacionadas con la impedancia arterial, como la vasoconstricción arterial o la arteriosclerosis, con sus consecuencias sobre la onda de pulso, las que llevan a daño miocárdico en esta patología.

El sistema renina angiotensina juega un papel fundamental en la homeostasis de la presión arterial, ya que interfiere en la regulación renal de la excreción de sodio y agua, produce vasoconstricción

arterial y mantiene un biofeedback positivo con el sistema nervioso simpático. Sin embargo, se debe destacar también su impacto sobre la estructura y función vascular, lo que modifica la evolución de la enfermedad y sus complicaciones como aterogénesis, hipertrofia ventricular izquierda o esclerosis glomerular. La angiotensina 2 actúa sobre un receptor de membrana denominado receptor de angiotensina 2 (AT2), y a través de un segundo mensajero produce cambios en la traducción de señales nucleares que generan alteraciones en la estructura, como proliferación y crecimiento celular, hipertrofia y fibrosis; pero por otra parte, también facilitan la entrada de calcio celular que interviene en el acople excitación - contracción, es decir sobre la función. Por otro lado, se ha demostrado que para que en hipertrofia ventricular izquierda ocurra fibrosis miocárdica debe estar activado el sistema renina angiotensina aldosterona; las sobrecargas hemodinámicas puras, como las fistulas arteriovenosas, la anemia crónica o la comunicación interauricular presentan hipertrofia sin fibrosis. Sin embargo, se han observado diversos grados de fibrosis miocárdica en hipertrofia ventricular izquierda con aldosterona elevada y aún con angiotensina 2 normal o suprimida, lo que sugiere que angiotensina 2 no juega en forma aislada un rol decisivo en la síntesis de colágeno; y en este sentido, se ha encontrado que en pacientes hipertensos arteriales con hipertrofia ventricular izquierda las concentraciones sericas de aldosterona y la actividad de renina plasmática eran significativamente mayores que en pacientes hipertensos sin hipertrofia ventricular izquierda y que en no hipertensos controles, sin

embargo, las concentraciones de enzima convertora de angiotensina no mostraron diferencias entre los tres grupos.

Como se mencionó previamente, el sistema nervioso simpático también juega un rol trascendental en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. En ratas hipertensas a las que se les infundió isoproterenol o solución salina, se observó que la masa ventricular izquierda corregida por peso corporal era mayor en las primeras, y luego de administrar Tricostatin A, un inhibidor de la proliferación celular, estas diferencias se mantuvieron. Mediante micro neurografía del nervio peroneo, una metodología que mide con suficiente precisión la actividad del sistema nervioso simpático, se ha observado que los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda tenían significativamente más impulsos vasoconstrictores, tanto en salvas como aislados, que los sujetos sin hipertrofia. Desde un punto de vista clínico, la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha correlacionado en forma inversa con la actividad del sistema nervioso simpático, vale decir que a mayor actividad simpática correspondería una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. En este contexto, si el sistema nervioso simpático tuviera efectos sobre hipertrofia ventricular izquierda, cuanto menor sea la variabilidad de la frecuencia cardíaca mayor debería ser el índice de masa ventricular izquierda de los pacientes hipertensos arteriales, y esto es lo que hemos observado en cerca de 100 sujetos estudiados, el desvío standard de los intervalos RR de 24 horas, el desvío standard promedio de intervalos RR en intervalos de 5 minutos en las 24 horas, y la media de los desvíos standard de intervalos RR en períodos de 5 minutos en 24 horas,

parámetros que analizan el impacto del sistema nervioso simpático sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca, muestran una correlación negativa que oscila entre 0,22 y 0,36.

En función de lo expuesto, y a modo de conclusión, se podría decir que un genotipo y fenotipo determinados, interactuando entre sí, determinarían la presencia de hiperactividad neurohumoral, ella llevaría a la Hipertensión Arterial pero también a la hipertrofia ventricular izquierda, y obviamente la Hipertensión Arterial, por sí misma, impactaría en el daño de órgano blanco.

La presión arterial sistólica y la presión de pulso son las dos variables clínicas que mayor correlación han mostrado con hipertrofia ventricular izquierda, mientras que presión arterial diastólica jugaría un rol sensiblemente menor; sin embargo, aún en consultorios especializados de Hipertensión Arterial se ha encontrado que sólo el 20 % de los pacientes no presentan factores de riesgo asociados o co - morbilidades, y de hecho un 40 % de los pacientes hipertensos arteriales presenta Síndrome Metabólico. En este contexto, se debe remarcar que los pacientes con sobrepeso y obesos tienen mayor frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda, que esta es mayormente del tipo excéntrico, y que el índice de masa corporal guarda una relación continua y lineal con el índice de masa ventricular izquierda; por otra parte, los pacientes hipertensos y diabéticos también muestran mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda y de tipo excéntrico, sin embargo no se ha podido demostrar una relación entre glicemia, tanto en ayunas como postprandial, e índice de masa ventricular, lo que sí se pudo

demostrar en cambio con los niveles séricos de insulina, tanto en ayunas como postprandial, siendo mayor la correlación con esta última, hecho que podría explicar que la respuesta insulínica fuera más importante para generar daño en órgano blanco que la insulina basal y que la glucemia tanto basal como después de la ingesta.

El estudio LIFE, recientemente publicado, incluyó pacientes hipertensos arteriales con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, y los randomizó a una asociación de losartan – hidrocortiazida vs otra asociación de atenolol – hidrocortiazida, y se observó que el punto final primario, compuesto por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular era significativamente menor con las primeras; sin embargo, cuando se analizan en forma individual estos eventos, se observa que sólo la reducción de accidentes cerebrovasculares es estadísticamente significativa. Con el objeto de tratar de explicar estos hallazgos se harán las siguientes consideraciones. El índice de masa ventricular, corregido tanto por superficie corporal como por altura 2,7, son las dos variables que más fuertemente explican el tamaño de la aurícula izquierda. En el estudio LIFE se observó que aquellos pacientes en quienes con el tratamiento se reducía el índice de masa ventricular, esto ocurría fundamentalmente porque disminuía el espesor de las paredes más que por una modificación del diámetro de la cavidad, y en ellos la aurícula izquierda reducía su tamaño significativamente respecto de quienes no evidenciaban regresión de la masa ventricular. La asociación losartan – hidrocortiazida mostró significativamente mayor regresión del índice de

masa ventricular izquierdo que atenolol – hidroclorotiazida, por lo que es posible que a ello siguiera una reducción del tamaño auricular. Por otra parte, el 0,4 % de los pacientes con aurícula izquierda normal presentaban fibrilación auricular, comparado con el 3 % de los que tenían aurícula izquierda dilatada, y probablemente por mayor regresión de hipertrofia, y consecuentemente menor aurícula izquierda, los pacientes tratados con ARA2 – diurético tuvieron un 30 % menos episodios de fibrilación auricular, y si bien en la población global los accidentes cerebrovasculares se redujeron en un 25 %, en la muestra con fibrilación auricular la reducción alcanzó un 49 %. Por lo expuesto, se podría concluir que existe un hilo conductor entre mayor regresión de hipertrofia ventricular izquierda, menor tamaño auricular izquierdo, menor prevalencia e incidencia de fibrilación auricular, y menor incidencia de infartos cerebrales, y esto podría explicar el beneficio relativo de losartan – hidroclorotiazida vs atenolol – hidroclorotiazida.

Más allá de lo expuesto anteriormente, existe gran controversia acerca de las drogas más útiles para lograr regresión de hipertrofia ventricular izquierda, y si bien en los primeros meta – análisis de Cruickshank y Dahlöf se referían a los inhibidores de la enzima convertidora como las drogas más potentes para lograr este objetivo terapéutico, seguidos de los bloqueantes de los canales de calcio, los diuréticos tiazídicos y los beta bloqueantes, y de que Schmieder reconfirmara estas apreciaciones más recientes, se deben al menos establecer algunos reparos en la metodología de estas publicaciones, ya que se analizaron en forma conjunta estudios observaciona-

les con ensayos clínicos controlados, que en general eran de pequeñas dimensiones y seguimiento breve. Recientemente, Klingbeil publica un nuevo meta-análisis, con una metodología algo más depurada, y sus conclusiones no coinciden con las previas, el mismo refiere que las drogas más potentes para lograr regresión de hipertrofia ventricular izquierda son los bloqueantes de los receptores de angiotensina, seguramente influenciado por el estudio LIFE, seguidos de los bloqueantes de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima conversora, los diuréticos y los beta bloqueantes; aunque resulta sumamente importante destacar recientemente que un sub-protocolo del segundo estudio australiano de Hipertensión Arterial en el anciano mostró que hidroclorotiazida y enalapril eran equivalentes en este punto final secundario. Por lo tanto, se pueden enunciar tres conclusiones fundamentales en este aspecto: 1) la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda guarda una relación lineal con el descenso de la presión arterial (a mayor descenso de presión arterial mayor regresión); 2) cuanto mayor es el índice de masa ventricular izquierda inicial mayor es la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, es decir que los mejores resultados se pueden observar en quienes presentan mayor daño en órgano blanco; y 3) cuanto mayor es la duración del tratamiento mayor es la posibilidad y el monto de regresión de hipertrofia ventricular izquierda, habiéndose observado este fenómeno aún hasta dos años después de iniciado el tratamiento.

La insuficiencia cardíaca se puede presentar con dos modelos bien definidos, en muchas ocasiones coexistentes, uno clásico, de

disfunción sistólica, y otro más recientemente reconocido, de disfunción diastólica. La disfunción diastólica se puede observar en el 25 % de los pacientes hipertensos arteriales, pero si además presentan hipertrofia ventricular izquierda, la prevalencia se incrementa al 90 %. Los pacientes hipertensos arteriales diabéticos, fundamentalmente aquellos complicados con neuropatía o nefropatía, también tienen una probabilidad significativamente mayor de padecer disfunción diastólica, del mismo modo que quienes son portadores de cardiopatía isquémica, ya sea con infarto de miocardio, o simplemente manifestada a través de angina de pecho. Sin embargo, es posible que el hipertenso no complicado y en ausencia de co - morbilidades per se presente disfunción diastólica, y en este contexto, se ha observado que el tiempo hasta la velocidad de llenado rápido pico, al igual que el tiempo de relajación en el miocito aislado están prolongados, por lo que no son sólo los cambios histológicos del intersticio los que definen la presencia de estas alteraciones funcionales. Sin embargo, no debe menospreciarse el rol del intersticio miocárdico en el desarrollo de disfunción diastólica del paciente hipertenso arterial, ya que comparando pacientes controles normotensos, con pacientes hipertensos sin hipertrofia ventricular izquierda y pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, es en estos últimos donde se logra detectar un mayor porcentaje de fibrosis intersticial que correlaciona en forma significativa con un menor volumen de llenado ventricular izquierdo comparado con los otros dos grupos. Desde un punto de vista pronóstico, la presencia de disfunción diastólica en un sujeto hiper-

tenso arterial es de gran relevancia, ya que en sujetos jóvenes, si bien la disfunción diastólica tiene menor mortalidad que la disfunción sistólica, la morbilidad, dada por internaciones tanto por arritmias supraventriculares como por insuficiencia cardíaca, son muy similares; por otra parte, en pacientes de edad más avanzada, la morbimortalidad de la disfunción diastólica es equivalente a la de la disfunción sistólica. Durante muchos años han habido controversias acerca de si la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda confería algún beneficio en términos de mejoría de la disfunción diastólica, y se ha publicado gran cantidad de literatura tanto a favor como en contra, pero quizás la información más contundente al respecto la podamos encontrar nuevamente en el estudio LIFE, que por la gran cantidad de pacientes que incluyó, brinda una información de relevancia epidemiológica en estos aspectos. Este estudio dividió a un grupo de casi mil sujetos, en los que analizó la función diastólica, en dos grupos, uno en el que la hipertrofia ventricular izquierda regresó, y otro en el que no regresó, y observó que en los primeros la relación velocidad pico E / velocidad pico A mejoró en forma significativa, mientras que los otros parámetros de función diastólica no lo hicieron, lo que podría reflejar que el componente miocitario mejora rápidamente desde el punto de vista funcional, pero que el remodelado del intersticio miocárdico necesita un período de tratamiento más prolongado. Un hecho a discutir es si más allá de las disquisiciones que se puedan hacer desde un punto de vista fisiopatológico o hemodinámico, estos conceptos pueden tener relevancia desde un punto de vista clínico y terapéu-

tico, y al respecto existen pocas evidencias hasta la fecha. Recientemente, el estudio CHARM, que comparó el agregado de un bloqueante de los receptores de angiotensina 2 o placebo sobre un tratamiento convencional definido por el Médico tratante en tres grupos de pacientes, uno de los cuales presentaba insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda mayor al 40 %, y en el que casi dos terceras partes de los pacientes eran hipertensos arteriales, evidenció que no se reducía en forma significativa la mortalidad, pero si la morbimortalidad, dada fundamentalmente por una reducción en internaciones por insuficiencia cardíaca; por lo tanto, es probable que a futuro debamos discutir diversas estrategias para mejorar al menos la calidad de vida de los pacientes hipertensos arteriales con insuficiencia cardíaca y sin claras evidencias de disfunción sistólica.

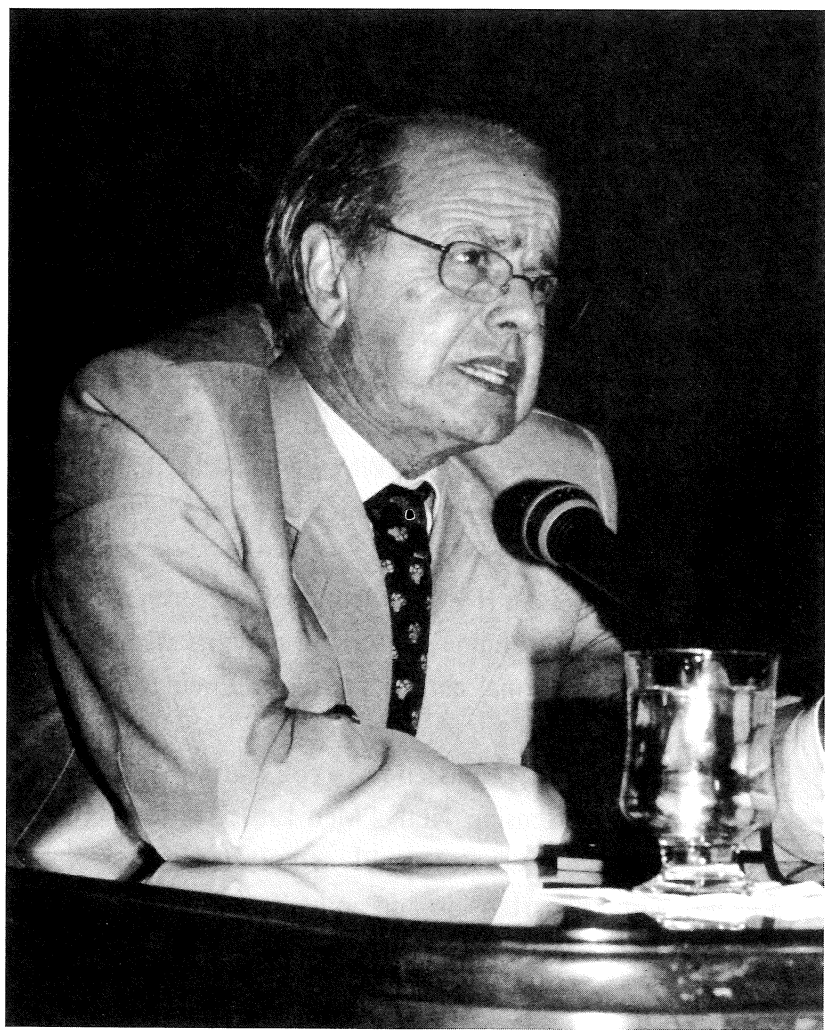
Los pacientes hipertensos arteriales con hipertrofia ventricular izquierda presentan menor vasodilatación arterial endotelio dependiente que los que no presentan daño en órgano blanco, hecho demostrado en diversos estudios como los de Casale, Framingham y De Simone; y por otra parte, existe una correlación lineal, continua y negativa entre vasodilatación endotelio dependiente medida por el test de acetilcolina y el índice de masa ventricular izquierda, de modo tal que a medida que este último aumenta la vasodilatación arterial debida a óxido nítrico se deteriora, y esto se ha visto más en pacientes con hipertrofia concéntrica, el modelo clásico con que responde al ventrículo izquierdo en Hipertensión Arterial, que en hipertrofia de tipo excéntrica. Por otra parte, ocurre un remodela-

do arteriolar, con hipertrofia del músculo liso e incremento del espesor de la pared y reducción del lumen arteriolar, lo que lleva a que la relación pared lumen se incremente; si esta alteración en la estructura de la pared progresa, puede llegar al grado máximo que es la obliteración de la luz arteriolar, lo que se conoce como rarefacción o remodelado inverso, vale decir que las pequeñas arteriolas desaparecen y el músculo cardíaco no es profundido; es por ello que en pacientes hipertensos arteriales con hipertrofia ventricular izquierda la cantidad de microcirculación por centímetro cuadrado de tejido está sensiblemente reducida. Por lo tanto, se puede concluir que el paciente hipertenso tiene mayor tono arterial, hipertrofia de la capa media con cambios en la relación pared lumen y menor cantidad de arteriolas, y por tal motivo, a igual diámetro endoluminal normalizado la presión intraarteriolar es mayor, y a ello se suma, por mayor masa muscular lisa, una mayor respuesta vasoconstrictora a los estímulos neurohumorales. La consecuencia de lo expuesto es una disminución de la reserva coronaria de flujo, con aumento de la resistencia vascular coronaria y disminución de la capacidad coronaria de vasodilatación, y esto explica porque aún en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica estos pacientes tienen mayor facilidad para desarrollar isquemia miocárdica, fundamentalmente subendocárdica, con las consecuencias clínicas que ello puede tener, incluyendo la Muerte Súbita. Más allá de lo expuesto, no se puede negar el impacto que tiene la Hipertensión Arterial en la génesis de la enfermedad aterosclerótica de las arterias epicárdicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malmqvist K, Öhman KP, Lind L, Nyström F, Kahan T. Relationships between left ventricular mass and the renin - angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252: 430 - 439.
2. Telleria J, Piskorz D, Citta N y cols. Hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos diabéticos XXI Congreso Nacional de Cardiología, Mar del Plata 2002.
3. Telleria J, Piskorz D, Citta N y cols. Índice de masa corporal e hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos. XXI Congreso Nacional de Cardiología, Mar del Plata, 2002.
4. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR y cols. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular Hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330:1634 -1638.
5. de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular Hypertrophy. *Hypertension* 2001; 38: 13 - 18.
6. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990 - 1003.
7. Pemenkil R, Vinson JM, Shah AS y cols. Course and prognosis in patients $\geq$ 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997; 79: :216 - 219.

8. Devereux RB, Palmieri V, Liu JE y cols. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20: 1445 - 1450.
9. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507 - 1513.
10. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41 - 6.
11. Marcus MI, Harrison DG, Chilian WM y cols. Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; 75 (Suppl I): 119 - 125.
12. Opherck D, Mall G, Zebe H y cols. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1 - 7.
13. Draaijer P, Le Noble JL, Leunissen KM y col: The microcirculation and essential hypertension. *Neth J Med* 1991; 39: 158 - 169.
14. Hutchings PM, Lynch CD, Cooney PT y col: The microcirculation in experimental hypertension and aging. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 772 - 780.



Dr. Guillermo Burlando

El paciente diabético hipertenso

Dr. Guillermo Burlando

INTRODUCCIÓN

La presencia de hipertensión arterial (HA) en el paciente diabético representa una preocupante asociación no solo por los perjuicios que ocasiona en la aparición y desarrollo de las lesiones cardiovasculares, sino también porque preconiza, agrava y entorpece las lesiones degenerativas de la diabetes. Su presencia en el paciente diabético, es mucho mas frecuente en comparación con la población general.¹ En un estudio multicentrico realizado en nuestro país en 1998 encontramos que el 50% de los diabéticos padecían hipertensión arterial, la mayoría de este grupo correspondía a diabéticos tipo 2.

La existencia de la elevación de la presión arterial e intolerancia a la glucosa junto a obesidad presume la presencia de insulinoresistencia. También en el paciente diabético se suma la dislipidemia asiduamente asociada a la hipertensión arterial. Todas estas alteraciones demuestran que las complicaciones de la diabetes se

aceleran y agravan cuando el paciente diabético sufre de hipertensión arterial.²

La coexistencia de hipertensión y diabetes aumenta el riesgo de accidente cerebro vascular y de enfermedad cardiovascular.

DIAGNÓSTICO

Basado en los últimos informes del JNC VII³ y las consideraciones del Primer Consenso Latinoamericano de Diabetes e Hipertensión Arterial se establece que la Presión Arterial en el paciente diabético no debería exceder de 120 mm de Hg sistólica y 80 mm diastólica determinada por lo menos en tres ocasiones, después de cinco minutos de descanso y en posición sentado.

Estas cifras están avaladas por las evidencias en el estudio HOT que demuestra que la presión diastólica con la que disminuyen notablemente las lesiones cardiovasculares, se encuentra por debajo de 83 mm de Hg.⁴

En el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) estos valores se consideran 125 mm/75 mm diurnos y 120/70 durante las horas de sueño. El Consenso de Latinoamericano de Hipertensión y Diabetes recomienda evaluar anualmente con MAPA, por lo menos en una ocasión, a todo diabético normotenso.^{5, 6, 7}

Con respecto al diagnóstico de diabetes esta es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por la presencia de hiperglucemia resultante del déficit absoluto o relativo de insulina.

El diagnóstico se realiza por cifras glucémicas mayores a 126 mg/dl acompañados de los signos y síntomas clásicos como poliuría, polidipsia, astenia, somnolencia y frecuente pérdida de peso o en el test de tolerancia a la glucosa a los 120' de mayor 200 mg/dl.⁸

Se reconoce como glucemia en ayunas alterada (GAA) a los valores de 110 a 125 mg/dl y como tolerancia a la glucosa alterada cuando con glucemias en ayunas menor a 110 mg/dl se constata glucemia entre 140 y 200 mg/dl a los 120'.⁹ Actualmente se discute la trascendencia que pueda tener el valor superior a 100 mg en ayunas.¹⁰

CONSECUENCIA DE LA ASOCIACIÓN DE HIPERTENSIÓN Y DIABETES

La presencia de Hipertensión Arterial es un factor de riesgo independiente, que agrava la morbimortalidad cardiovascular y las complicaciones propias de la Diabetes.¹¹

NEFROPATÍA

La hipertensión acelera y agrava la microalbuminuria.¹² La padecen entre el 20 a 30 % de los hipertensos.

La microalbuminuria es un importante predictor de la aparición de la nefropatía y del riesgo cardiovascular.

La hipertensión arterial es secundaria a la nefropatía en el paciente diabético tipo 1, pero puede también participar en la génesis de la nefropatía, favoreciendo la precoz hialinosis de la arteriola glomerular, fibrosis intersticial y alteraciones del mesangio.¹³

La Nefropatía es más común en los diabéticos tipo 1, la padecen más del 30 por ciento de ellos y solo el 10 % de los diabéticos tipo 2.

La microalbuminuria se considera predictor del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos o normotensos, sean diabéticos o no.¹⁴

RETINOPATÍA

Habitualmente hace su aparición después de los 10/ 15 años de evolución de la diabetes.¹⁵

La hiperglucemia junto con la hipertensión arterial provocan modificaciones en la autorregulación del flujo retinal favoreciendo la progresión de la retinopatía.¹⁶

La antigüedad y el control de la diabetes son factores indiscutibles en la aparición y evolución de esta lesión degenerativa.¹⁷

Habitualmente la nefropatía se asocia con la retinopatía diabética.

CARDIOPATÍA

Los pacientes diabéticos con valores elevados de la presión arterial tienen una alta incidencia de Enfermedad Coronaria.

Se supone que, al daño de la estructura miocárdica ocasionada por la hipertensión arterial, se suma la disfunción de la célula cardíaca, atribuible a la diabetes.

Las consecuencias de esta asociación son devastadoras conduciendo a una cardiopatía congestiva prematura, infarto o muerte súbita.¹⁸

La presencia de diabetes reduce la sobrevida después del infarto del miocardio.^{19, 20}

Como se sabe el paciente diabético puede no percibir el dolor precordial, (infarto silente) razón que contribuye a no poder tratar con premura la enfermedad coronaria.²¹

La hipertrofia muscular y presencia de tejido fibroso difuso, con engrosamiento basal arteriolar, proliferación de la íntima y, microaneurisma capilar, caracteriza la cardiopatía diabética.

Habitualmente se halla dañada la función ventricular originando la enfermedad congestiva caracterizada por una disminución de su contractilidad ventricular izquierda.²²

ETIOPATOGENIA:

La patogenia de la hipertensión arterial en el paciente diabético es multifactorial

Aunque persisten diferentes opiniones, existen mecanismos que se atribuyen con evidencias indiscutibles.

Puede aceptarse también que la nefropatía es mucho más evidente en la diabetes tipo I, mientras que el hiperinsulinismo, generado por la resistencia insulínica lo es, en la diabetes tipo 2.^{23, 24, 25}

La hiperinsulinemia está asociada a numerosos cambios metabólicos y celulares que contribuyen a generar hipertensión arterial. Sus consecuencias más notables son:

- Hipersensibilidad de los centros osmoreceptores
- Aumento de la reabsorción del sodio por el túbulo renal
- El hiperinsulinismo facilita la hiperplasia e hipertrofia de la célula muscular lisa, como así también la migración hacia el endotelio lo que provoca, en definitiva, un aumento de la resistencia periférica.^{26, 27}

En el paciente diabético aparecen otros parámetros que pueden contribuir a la génesis de la hipertensión arterial.

- a) El sistema renina-angiotensina (SRA), para algunos autores se encuentra acrecentado, para otro no se ha comprobado alteraciones.

El SRA causa una respuesta presora, mediada por la angiotensina II. Sin embargo, la actividad de la renina plasmática, ha

sido reportada como alta, normal o baja entre los diabéticos, que podría estar relacionado con el control glucémico.²⁸

- b) La sostenida glucosilación de proteínas vasculares y de apoproteínas, como así también la formación de productos de glucosilación avanzada, influyen sobre la elasticidad de la pared vascular.²⁹
- c) Ante estímulos, como la carga de sodio, los trabajos de Trevisan, demuestran la merma del Factor Naturético Atrial provocado por el hiperinsulinismo ante estímulos como la carga de sodio.³⁰

Estudios de Cruickshanks han demostrado que el 56,4% de diabéticos tipo 1 presentan antecedentes familiares de hipertensión arterial, el 10,4% tuvieron ambos padres hipertensos.³¹

Modernos estudios han demostrado la presunción de factores genéticos para explicar la etiopatogenia de la hipertensión arterial entre los diabéticos.

Anormalidades relacionadas con el gen del angiotensinógeno podrían aclarar algunas características afines entre estos síndromes. La presencia de diferentes marcadores genéticos justificarían el desarrollo de la resistencia insulínica y la hipertensión arterial.³²

Se debe considerar también la posibilidad de una estenosis de la arteria renal. Se ha descrito que esta situación es 3,5 veces más frecuente entre los pacientes diabéticos.

La hipertensión arterial puede ser también secundaria a algunas enfermedades endocrinas como Tirotoxicosis, Feocromocitoma, Síndrome de Cushing y Acromegalia.

Actuales estudios relacionados con leptina han establecido la hipótesis sobre su participación en la etiopatogenia de la hipertensión arterial, posiblemente su acción estimulante sobre la actividad simpática, sea uno de los puntos a investigar.

CLÍNICA DEL HTA/DIBÉTICO:

En el laboratorio: la microalbuminuria, debe sumarse a los exámenes de rutina. Exámen de fondo de ojo

ECG y prueba ergométrica

El Consenso Latinoamericano de Diabetes e Hipertensión Arterial propone como estudio de seguimiento:

Automonitoreo glucémico

Hemoglobina glicosilada A1 c 2 a 3 veces/año

Anual: Examen de Fondo de Ojo

MAPA

ECG

Microalbuminuria

Interconsulta médico cardiólogo sostenida.

TRATAMIENTO

Gran parte de los diabéticos tipo 2 presentan hipertensión arterial y obesidad. Esto justifica la importancia que adquiere el des-

censo de peso para lograr éxito en el tratamiento de la hipertensión arterial. Indudablemente el tratamiento antihipertensivo beneficia no sólo la limitación de las lesiones cardiovasculares, sino también la evolución de las complicaciones de la diabetes.

Es necesaria la seguridad de un diagnóstico certero y precoz para así establecer un exitoso tratamiento, sostenido por un trabajo mancomunado entre el cardiólogo y el clínico especializado en diabetes.

El estudio SHEP mostró la eficacia del tratamiento antihipertensivo para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión sistólica aislada (definida por valores de presión sistólica de 160 mm Hg y presión diastólica de 90 mm Hg). Los resultados del grupo de diabéticos tratados activamente demostró reducciones del 34% de eventos cardiovasculares mayores, de un 22% de accidentes cerebro vasculares fatales y no fatales, de un 56% de infartos agudos de miocardio y por último una reducción del 26% de la mortalidad total.³³

El estudio Sist-Eur confirmó que el tratamiento antihipertensivo puede reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el grupo de pacientes diabéticos mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada. Se halló en pacientes diabéticos en los que se obtuvo una presión promedios de 153/78 mm Hg., una disminución de la mortalidad total de 55% de la mortalidad cardiovascular de 73% y de todos los eventos cardiovasculares de 69%.^{34, 35, 36}

El estudio HOT mostró un claro beneficio en descender los valo-

res de presión arterial diastólica a menos de 82,6 mm Hg., en especial en sujetos diabéticos, sin evidencias de efecto negativo en descender las cifras tensionales (curva J) obteniéndose una disminución de la mortalidad cardiovascular (4). El UKPDS demostró los beneficios de la reducción de las cifras tensionales en la población diabética, ya que disminuyó el riesgo de muerte relacionada con diabetes, el riesgo de complicaciones de la diabetes y progresión de la retinopatía. La mayor reducción del riesgo de complicaciones se observó en pacientes con presión sistólica menor de 120 mm Hg.³⁷

El satisfacer esta inquietud representa un problema para el médico tratante, sobre todo cuando debe decidir la elección del fármaco, estimando la prevención de efectos colaterales, como el deterioro del control glucémico y lipídico, disfunción sexual, desbalance electrolítico, etc., muy frecuentes en el paciente diabético.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- 1) Obtener la normalidad PERMANENTE de la presión arterial.
Actualmente se sugiere menor de 130/80 mm Hg.³⁸
- 2) Mantener un correcto peso corporal
- 3) Mantener normoglucemia y normo lipidemia.
- 4) Evitar o retardar la evolución de las complicaciones cardiovasculares.
- 5) Evitar o retardar la evolución de las complicaciones de la diabetes.

6) Permitir una vida plena.

El tratamiento está sustentado en dos grandes parámetros:

Modificaciones en el estilo de vida

Tratamiento farmacológico.

MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEL PACIENTE DIABÉTICO

Las modificaciones del estilo de vida son base para el manejo del paciente diabético hipertenso. Ellas pueden ser la única y definitiva estrategia terapéutica o bien coadyuvante del tratamiento farmacológico.

Además de disminuir la presión arterial y la hiperglucemia, estas modificaciones tienen un potencial agregado, reduciendo otros factores de riesgo cardiovascular (dislipidemias, obesidad, sedentarismo, etc.)

¿Cuándo deben poner en práctica?

Nuestra sugerencia es que todo paciente diabético que presente presión arterial mayor a 120 mm Hg de sistólica o mayor de 75 mm de Hg diastólica será tributario del tratamiento no farmacológico representando la fase inicial, permanente e individualizado como terapéutica única o como coadyuvante del tratamiento farmacológico. Los objetivos de los cambios de estilo de vida son:

- Alcanzar la normalización y su mantenimiento de la presión arterial. En el paciente diabético hipertenso su valor debe ser inferior a 130/80 mm Hg.
- Normalizar el peso corporal.
- Realizar actividad física constantemente
- No fumar
- Mantener la normoglucemia y normolipidemia.

La recomendación será mantener un normal peso corporal, índice masa corporal (IMC) entre 20 y 25 Kg/m². Se debe tener en cuenta el perímetro de cintura por debajo de 102 cm. en el hombre y 88 cm en la mujer.

El VCT (Valor Calórico Total) de la alimentación se debe adaptar a las necesidades para modificar o no su peso actual reduciéndolo cuando se presente obesidad.

La fórmula calórica plástica, se mantendrá en los porcentajes tradicionales (HC 50/60 %, Pr 0.8 o 1 g/kg, GR. el resto no más del 30 %) cuando no existan situaciones que obliguen a modificarlos (retención azoemica por ejemplo).

Uno de los puntos más importantes en la indicación alimentarla del paciente hipertenso, es el tenor de sodio. Se recomienda un aporte entre 2 y 3 gramos de sodio por día, evitando los alimentos procesados.

Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de las aguas bebibles, puesto que se presentan marcadas diferencias según la zona geográfica y entre los productos comerciales.

Alcohol: no se recomienda el consumo de alcohol. Se puede permitir hasta 30 gr./día en el hombre y 15 gr. en la mujer.³⁹

ACTIVIDAD FÍSICA

Si bien es una recomendación indiscutible, se debe considerar en estos pacientes la presencia o no de:

- a) enfermedad cardíaca
- b) lesiones microvasculares (retino y nefropatía)
- c) enfermedad vascular periférica
- d) neuropatía periférica y autonómica

Adaptando la práctica a las condiciones que presente el paciente, evaluado siempre por un estudio ergométrico previo.

El ejercicio debe ser aeróbico, con una duración de 20 a 30 minutos si es diario o 45 o 60 minutos si se practica día por medio.

Se recomienda monitoreo glucémico previo y ulterior a la práctica.⁴⁰

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Debe ser instituido cuando no se obtiene un resultado satisfactorio, durante un tiempo prudencial, con los cambios de estilo de vida.

Se dispondrá su iniciación, de acuerdo al grado de hipertensión que padezca el paciente.

En la actualidad la decisión es precoz, tratando de llegar a la normotensión en el menor tiempo posible.

Se debe tener en cuenta los efectos secundarios característicos

de cada una de las drogas antihipertensivas, pues ellos son mucho más notables y precoces en la población diabética.

Con respecto al tratamiento de la enfermedad metabólica, dependerá del tipo de diabetes recordando que no existen efectos perjudiciales sobre el tratamiento antihipertensivo tanto con la insulina como con los hipoglucemiantes orales.

Algunas evidencias tratan de demostrar alguna reducción de la presión arterial con el uso de metformina y/o tiazolidinedionas.

Con relación a las drogas antihipertensivas, estas se dispondrán de acuerdo al grado de hipertensión, cuando no se ha podido descender la presión por debajo de 130 mm de Hg sistólica y 80 mm diastólica.

Durante años se ha discutido sobre el fármaco más conveniente en el tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético. La droga ideal debería mantener la presión arterial en valores normales, no alterando el metabolismo hidrocarbonado y/o lipídico, no afectar la función sexual, reducir la morbimortalidad cardiovascular, reducir la resistencia insulínica y retardar la aparición o progresión de las lesiones degenerativas de la diabetes.⁴¹

A continuación se enunciarán las drogas más utilizadas en nuestro medio y sus relaciones con la diabetes.

BLOQUEANTES ALFA ADRENÉRGICOS:

Su uso está limitado por la hipotensión ortostática que produce. Mucho más frecuente entre los pacientes diabéticos,

hecho que limita su prescripción cuando presentan neuropatía autonómica.

Los más utilizados son el Prazosin y el Doxasozin. Los trabajos de De Fronzo con Doxasozin han demostrado que mejora la resistencia insulínica.^{42, 43}

BETA BLOQUEANTES

Reducen la morbimortalidad cardiovascular. Previenen la recurrencia del infarto de miocardio y muerte súbita. Sin embargo pueden afectar el nivel glucémico y de triglicéridos, descienden el colesterol HDL.

Se debe considerar la pérdida del reconocimiento de los síntomas y signos de la hipoglucemia, más notable en el diabetico tipo 1, razón por la cual es importante alertar a estos pacientes sobre la necesidad del automonitoreo glucémico, cuando inicia el tratamiento.

Mientras se utilicen dosis no mayores a 50 mg. diarios de Atenolol, por ejemplo, se observan estos efectos muy atenuados.

El Carvedilol es otra droga de este grupo con un gran efecto antihipertensivo y con la posibilidad de utilizar dosis mucho más bajas y progresivas hasta obtener el efecto deseado.

No olvidar que su acción broncoconstrictora, contraindica su uso entre los asmáticos.^{44, 45}

DIURÉTICOS

Reducen la expansión del volumen plasmático, a menudo asociado con hipertensión arterial.

Fue la droga de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, disminuyendo los eventos cardiovasculares y el accidente cerebro vascular.⁴⁶

Sus efectos secundarios se caracterizan por disfunción sexual hipokalemia, e hipomagnesemia. Hiperuricemia. Eleva la colesterolemia y trigliceridermia y desciende el colesterol HDL.

Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, provoca la elevación de la glucemia por disminución de secreción de insulina, aumento de la liberación de glucagon y de la gluconeogenesis hepática, disminuyendo la sensibilidad periférica a la insulina.

Son de bajo costo, de gran efectividad y cuando se utilizan en bajas dosis (no más de 25 mg de hidroclorotiazida, por ejemplo), combinados con otros antihipertensivos, provocan pocos efectos colaterales.^{47, 48}

Indapamida: Se trata de un diurético con acción antihipertensiva y cardioprotección con reducción de la pared ventricular izquierda.⁴⁹

Se ha ensayado combinada con Perindopril en prevención secundaria del accidente cerebro vascular en pacientes hipertensos. Prácticamente no tiene efectos sobre el metabolismo glúcido ni lipídico.⁵⁰

Ante la falla renal en la nefropatía diabética sigue siendo la furasemida la droga elegida.

CALCIO ANTAGONISTAS

Este conjunto de drogas junto con los Inibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA) tienen las características de su neutralidad sobre los glúcidos y lípidos.^{51, 52}

Solo el edema bimalear puede observarse en algunos casos con el empleo de Amlodipina, Nifedipina o Nitrendipin.⁵³

Es interesante recordar el estudio HOT, el que, utilizando Felodipina entre los diabéticos, se consiguió disminuir los efectos cardiovasculares, cuando la presión diastólica se mantuvo por debajo de 83 mm de Hg. trigliceridemia, mejorando la sensibilidad insulínica.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA (IECA)

Actualmente se consideran el grupos de drogas antihipertensivas más utilizadas, habiendo sido demostrado por Parving, hace ya más de 10 años, su efecto beneficioso sobre la contención del avance de la nefropatía diabética.⁵⁴

Su acción sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona bloquea la formación de angiotensina II.

No se ha demostrado ningún efecto colateral sobre el control glucémico y el metabolismo de los lípidos.^{55, 56}

Además de su acción nefroprotectora, hace unos años se presentan experiencias alentadoras relacionadas con su empleo en la limitación de la retinopatía en el diabético tipo 1.^{57, 58, 59}

En el estudio HOPE, utilizando Ramipril, se demostró la reducción de las muertes por Infarto Agudo de Miocardio y Accidente Cerebro Vascular, de la Micro albuminuria y la nefropatía.⁶⁰

Los IECA están contraindicados formalmente en el embarazo y durante su uso debe ser monitoreado el filtrado glomerular y la posibilidad de producir hiperkalemia.^{61, 62}

El efecto secundario mas frecuente es la tos producida por la potenciación de bradiquinina. Ante este perjuicio solo queda la suspensión y reemplazo de su indicación.

Dentro de este grupo las drogas más utilizadas son: Enalapril (10 a 20 mg. por día), Lisinopril (10 a 20 mg. por día), Perindopril (2 a 4 mg. por día), y Ramipril (5 a 10 mg. por día).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT1 DE LA ANGIOTENSINA II

Estas drogas presentan una acción similar a los IECA. La diferencia estriba en que no impiden la formación de angiotensina II, sino que sólo bloquean al receptor de la angiotensina.⁶³

Como aquellos no se observa acción sobre los lípidos ni sobre el metabolismo glucídico.

Estas drogas pueden ser la elección en reemplazo de los IECA, cuando estos producen tos, ya que sus efectos colaterales son mucho menores.

Actualmente se realizan ensayos combinándolas con diferentes IECA, observando que, aparentemente, aumenta sus efectos antihipertensivos y renoprotectores.⁶⁴

Un caso especial, vale comentarlo, es el Accidente Cerebro Vascular entre los diabéticos hipertensos. El estudio Progress (2001) demuestra la utilidad del Perindopril como prevención secundaria del ACV recurrente.⁶⁵

Como ya se comentó, los IECA y Antagonistas del Receptor AT1 están contraindicados en la embarazada hipertensa, solo, con seguridad, son tributarios de Alfa Metildopa.⁶⁶

En la actualidad las experiencias demuestran que el tratamiento de la HTA en el paciente diabético debe ser precoz y certero. Esta premisa ha dado lugar a reconocer la eficacia y vigencia antihipertensiva que se obtiene con la combinación de diferentes grupos de drogas obteniendo además las posibles ventajas de limitación sobre las complicaciones de la diabetes.^{67, 68}

BIBLIOGRAFÍA

1. Parving HH: Hypertension and diabetes: the scope of the problem. *Blood pressure* 2001; 10 (Suppl 2):25-31.
2. American Diabetes Association. Position Statements. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; (Suppl 1)S68-S71
3. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al: for the HOT Study Group: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
5. Consenso: Normas para la Prevención, Diagnostico y Tratamiento de la "Hipertensión y Diabetes" *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología* 2000;68 (Supl VI) y *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2001;35:5-32.
6. Ramos F: Metodos de Medición de la Presión Arterial: usos, indicaciones y clasificación de la Hipertensión. *Revista Argentina de Cardiología* 1988;66 (Sup. I)7-12.
7. Ramos F: Medición ambulatoria no invasiva de la presión arterial en El Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial. Buenos Aires. Argentina. Felipe Ramos (Ed.); 1999, pág. 61.

8. Report of expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 : 1183-1197.
9. Report of World Health Organization 1999 Definition, diagnosis, and clasification of diabetes mellitus and its complications
10. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. The Expert Commitee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
11. Wang S, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetics patients: the World Health Multinational study of vascular disease indiabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 305-312
12. Mogensen CE: Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension *J Int Med* 1994; 235: 297-3 16
13. Hawtnone VC, Hamman R, Keen M, et al. Presenting the kidney disease of diabetes mellitus. 1989 *Am J. Kidney Dis* 1989; 13: 2-6.
14. Deckert T, Yokoyama M, Matimiesen E: Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerosis vascular disease with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1996; 312:871-874.
15. Konher EM: Diabetic retinopathy. *Br J. Med* 1993; 307:1195-1199.
16. Kawagisnit T, Nishizawa Y, Emoto M et al.: Impaired retinal artery blood flow in IDDM patients before clinicar manifestations of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1995;18:1544-1549.

17. Miccoli R, Cionini R, Nannipierin M et al. Retinopathy and blood pressure in type 1: An independent relationship Diabetes 1996;45 (Suppl 2): 191 A.
18. Orlander PR, Golf DC, Morrissey M et al: The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial survival infarction in Mexican-Americans and non Hispanic whites. Diabetes 1994-43:897-902.
19. Burlando G, Beck G, Demartini A: Diabetes Mellitus and acute myocardial infarction. Diabetes 1991. 40 (Suppl 1): 517-A.
20. Impact of Diabetes on Long Term Survival After Acute Myocardial Infarction. Diabetes Care 2001; 24:1422-1427.
21. Valensi P, Lormeau B, Paries J et al: Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetes patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care 2001; 24:339-343.
22. Grossman E, Meserli F: Diabetic and hypertensive heart disease, Ann Intern Med 1996; 125:304-310.
23. Kirsten Nogaard: Hypertension in insulin dependent diabetes. Danish Medical Bulletin 1996; 43:21-38.
24. Ferrari P, Weidmann P: Insulin, insulin sensitivity and hypertension Hypertension 1990-5 8:491-500.
25. Bloomgarden ST: Obesity, Hypertension, and Insulin Resistance Perspectives on the news. Diabetes Care 2002; 25: 2088-2097.
26. Ferriss JB. The causes of raised blood pressure in insulin dependent and noninsulin dependent diabetes. J Hum Hypertens 1991; 5:245-254.
27. Stout RW: Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogene-

- sis of cardiovascular disease, *Am J Med* 1991;90 (Suppl 2A): 62S-65S.
28. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR, et al: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immuno histochemical and molecular biological correlations. *A. J. Physiol* 1993; 265: F477-F486.
 29. Bakris GL: Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Diabetes Reviews* 1995; 3:460-476.
 30. Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A, et al. Role of insulin and arterial natruretic peptide in sodium retention in IDDM during isotonic volume expansion *Diabetes* 1990-9 39:289-298.
 31. Cruickshanks KJ, Klei R, Klei B, et al: Family history of hypertension and diabetes complications. *Diabetes* 1996-45 (Suppl 2): 215A.
 32. Parving HH, Jacobsen Tarnow L et al: Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *Br Med J* 1996-5 313:591-594.
 33. Curb JD, Pressei SL, Cutler JA et al. The Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research group: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1995; 276:1869-1892.
 34. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly; further evidence from the systolic hypertension in Europe trial.
 35. Tuomilehto J, Restenyte D, Birkenhager W, et al, from the Sistolic Hypertension In Europe Trial Investigators. Effects of

- calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-884
36. Subgroup and per protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158:1681-1691.
 37. Turner R, Holman R, Stratton I et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
 38. American Diabetes Association Clinical Practice. Recommendations 2004 (Position statement) *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): 565-567.
 39. The DASH Collaborative Research Group. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl. J Med* 1997; 336: 1117-1124.
 40. American Diabetes Association. Clinical Practice. Recommendations 2004; 27 (Suppl 1): 558-562.
 41. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Guidelines Committee *J. of Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
 42. Pool JL.; Doxazosin: a new approach to hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 154-163.
 43. Giordano M, Matsuda M, De Fronzo R, et al: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca² channel antagonist and alpha adrenergic blockers on glucose and lipids metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes* 1995- 5 44: 665-671.

44. Poop D, Tse T, Shah S et al: Oral atenolol and metropol both impair recovery from insulin induced hypoglucemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7: 243-247.
45. Kasiske BL, M JZ, Kalil RS et al: Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133-141.
46. Kaplan NM: Diuretics: cornerstone of antihypertensive therapy. *AJ Cardiol* 1996-77: 3B-5B.
47. Fries ED: The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995; 122: 223-226.
48. Elliot W: Glucose and cholesterol elevations on thiazide therapy: intention-to treat versus actual therapy experience. *Am J Med* 1995; 99: 261-269.
49. Carey P, Sheridan DJ, Guez D et al: Effect of indapamina on left ventricular Hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996; 17B- 19B.
50. Chalmers J, Blood pressure burden: vascular changes and cerebrovascular complications. *J of Hypertens* 2000; 18 (Suppl 1): S1 -S23.
51. Nayfler WG: New therapeutic trends in calcio antagonism. *A J Hypertens* 1994 7: 1265-1305.
52. Suter P, Vetter W: Metabolic effects of antihypertensive drugs. *J of Hypertens* 1995; 13 (Suppl 4): S11 -S 17.
53. Kilaru PK, Bakris GL: ACE Inhibition or calcium-channel blockade: renal implications of combination therapy versus a single agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (Suppl 4): S34-S44.
54. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al: Therapeutic benefits of

- ACE Inhibitors and other antihypertensive drugs in patients type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-892.
55. Herings RMC, DE Boer A, Strcker BH et al: Hypoglucemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345: 1195-1198.
56. Morris AD, Boyle DI, Mc Mahon A et al: ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglucemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1363-1369.
57. Agardh C, Garcia Puig J, Charbonnel B et al: Greater reduction urinary albumin Excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Human Hypertensm* 1996; 10: 185-192.
58. Chatuverdi N, Sjolie A, Stephenson J et al: The EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
59. The ATLANTIS Study Group: Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in Type 1 diabetic patients without hypertension. *Diabetes Care* 2000; 23: 1823-1829.
60. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (Hope) Study Investigators Effects of an Angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular Events in high-risk patients *NEJM* 2000; 342:145-153.
61. Parish RC, Miller LJ: Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitors: an update. *Drug Saf* 1992; 7: 14-31.
62. Barr MJr, Cohen MJr: ACE Inhibitors fetopathy and hipocarvaria: the kidney- Skull connection. *Teratology* 1991; 44: 485-495.

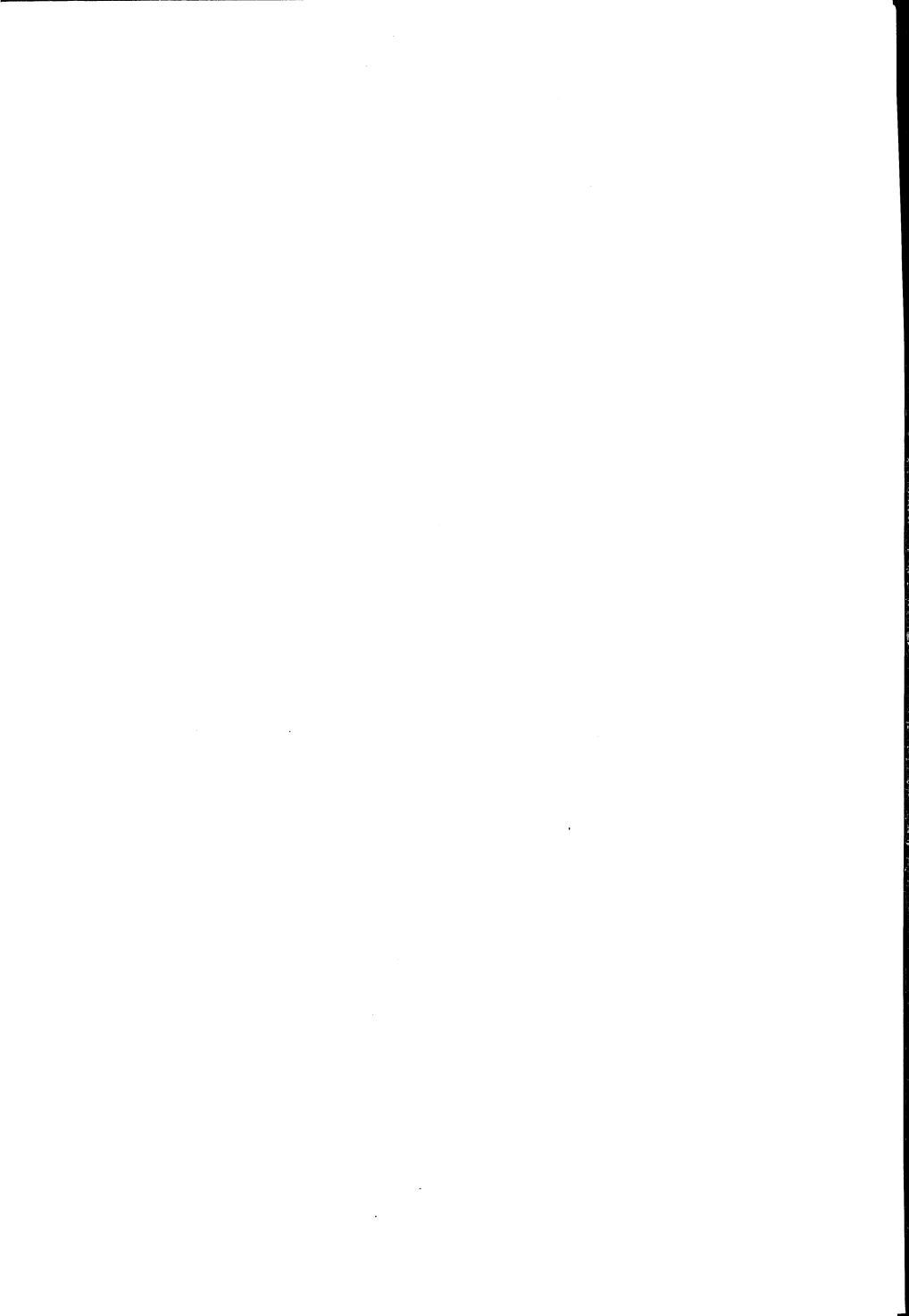
63. Goldberg A, Dunlay M, Sweet C: safety and tolerability of Losartan potassium and angiotensin 11 receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 15: 793-795.
64. Mc Kelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al: comparison of candesartan, enalapril and Their combination in congestive hear failure; Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot stydy: the RESOLVD pilot study investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
65. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood- pressure- lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
66. Ounsted M: Hypertension during pregnancy with and without specific treatment. The development of the children at age of four years. *Br J Obstet-Gynecol* 1980; 87: 19- 24.
67. Zanchetti A, Ruilope L M, Antihypertensive treatment in patients with type-2 Diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials?. *Journal of Hypertension* 2002; 20: 2099-2110.
68. Bloomgardem ZT. Obesity Hypertension, and Insulin Resistance Perspectives on the news. *Diabetes Care* 2002; 25: 2028-2097.



Dr. Mario Bendersky

Tratamiento actual de la HTA
Algunos aspectos basados
en resultados de trials

Dr Mario Bendersky



Dado que la HTA es un síndrome complejo, en el que sólo una parte del mismo es el ascenso tensional, los objetivos terapéuticos actuales en HTA no se circunscriben solo a bajar la TA, sino que se desea mejorar todos los componentes de ese síndrome de riesgo CV aumentado y entonces reducir la morbilidad CV manteniendo una buena calidad de vida.

Para ello hay que lograr un descenso tensional que perdure 24hs y cubra el ascenso tensional matutino peligroso, hay que reducir la masa ventricular aumentada, tener neutralidad metabólica, lograr efectos antiaterogénicos, preservar la función renal y las estructuras cerebrales, todo ello con pocos efectos adversos y con bajo costo.

Los expertos de EEUU (JNC VII) modificaron la clasificación de HTA e incluyeron como prehipertensos a los pacientes entre 120/80 y 140/90 mmHg, ese grupo es más proclive a la HTA establecida crónica, y ya tienen mayor riesgo CV que el resto de la población, se los debe detectar y tratar con medidas no farmacológicas.

Las drogas antihipertensivas se indicarán si la TA sigue mayor a 140/90 mmHg a pesar de cambios de estilo de vida, salvo en grupos de > riesgo como diabéticos, post ACV, coronarios, ins renales y cardíacos en que el nivel de corte es menor, alrededor de 130/80 mmHg. En éstos pacientes de mayor riesgo, se tratará de lograr esa misma TA cuando se usan drogas (< 130/80 mmHg)

Dentro de las medidas no farmacológicas se destacan por su efecto hipotensor el descenso de peso en obesos, la dieta hiposódica moderada y si es posible dieta DASH, suplementos de potasio, ejercicios aeróbicos continuados, dejar de fumar y reducir el alcohol.

Uno de los objetivos tensionales es reducir la presión del pulso y la TAS, sobre todo en pacientes mayores de 65 años, en los que juega un rol mayor la TAS que la TAD en cuanto a ser factor de riesgo CV. Debiéramos propender a lograr una PP < 65 mmHg en consultorio y < 53 mmHg en los estudios con MAPA, en sujetos de más de 50 años.

Está discutido pero existe la posibilidad de curva J con mayor mortalidad coronaria en pacientes con TAD muy baja, por ello en los pacientes con mayor riesgo en éste sentido, ancianos y coronarios, recomendamos lograr TAD no menor a 75 mmHg.

En los pacientes con TA >160/100 mmHg necesitaremos asociar drogas, trataremos de usar asociaciones de drogas que sean complementarias en su mec de acción y si es posible que se contrarresten en sus efectos adversos, lo ideal es usar dosis chicas asociadas.

En cuanto a elección de droga inicial en hipertensos esenciales

compartimos las normativas de Soc. Internacional de HTA, y se pueden indicar diuréticos, bloq beta, IECA, ARA II, ó Ant Cálculos, según las características del paciente, pues todas ellas han demostrado prevenir eventos CV vs placebo.

Hoy el paradigma del tratamiento todavía parece ser bajar la TA, y secundariamente con qué droga.

Se debe estratificar el riesgo global CV del hipertenso y tratar el riesgo global (TA y otros componentes del riesgo CV), lo que habitualmente distintos estudios muestran hacemos en forma parcial (apatía del médico).

Hay que recordar que los diuréticos y bloq beta pueden mostrar efectos indeseables sobre los metabolismos glucídicos y lipídicos, que pueden afectar el valor preventivo CV a largo plazo, los estudios de intervención hasta ahora no han mostrado ese impacto negativo pero es de recordar que no han sido de más de 3-4 años, y el proceso aterogénico puede tomar más tiempo.

Las drogas más novedosas, sobre todo bloqueantes del SRAA y Ant Ca han demostrado efectos preventivos sobre nuevos casos de diabetes, lo que es una ventaja preventiva a largo plazo.

Los efectos adversos como la tos con IECA, y los edemas con Ant Ca tienen importancia pues disminuyen el cumplimiento de los pacientes, y la aparición de nuevos grupos de drogas con pocos efectos adversos y un perfil de seguridad mayor, mejora el perfil de cumplimiento, sobre todo en ancianos.

No todas las drogas, a igual descenso tensional, provocan la misma regresión de la masa ventricular. Los IECA, ARA II y Ant Ca

son más potentes. A mayor regresión de la masa mayor prevención de eventos.

Dado que un % importante de hipertensos asintomáticos tienen lesiones cerebrales silentes, como infartos lacunares y leucoaraiosis, y éstos parecen la base anatómica de trastornos intelectuales, que pueden avanzar a demencia vascular, la protección cerebral es imprescindible. Para ello lo esencial es lograr normotensión, aunque hay grupos de drogas como los Ant Ca que han demostrado reducir la incidencia de demencia en hipertensos.

Los efectos antiaterogénicos de algunas drogas antihipertensivas parecen resultado de la corrección de la disfunción endotelial que algunas muestran, sobre todo las más modernas. El marcador más simple podría ser la medición del grosor intima mediocarotídeo, arteria centinela del aparato CV, con buena correlación con distintos daños CV, sobre todo mortalidad coronaria. Algunos bloqueantes del SRAA (ramipril, losartan) y Ant Ca (nifedipina, lacidipina, amlodipina) han demostrado frenar el crecimiento del grosor carotídeo, lo que evidencia un retardo del reloj biológico que nuestras arterias muestran. Estos hallazgos son efectos antiaterogénicos, de suma utilidad en prevención CV.

Recordemos también que aspirina en dosis bajas, demostró prevenir IAM en hipertensos bien controlados y aumentar las hemorragias solo en los hipertenso controlados en forma incompleta, por lo que se debe indicar cuando la TA está normalizada.

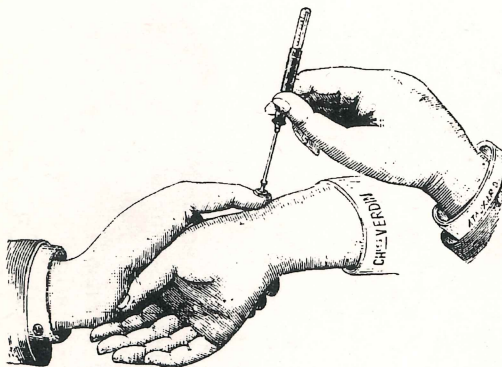
Hay estudios (ASCOT) que sugieren el uso de estatinas en hipertensos, aún sin dislipemias francas, para reducir eventos CV

sobre todo coronarios y ACV, lo que se está discutiendo en la actualidad.

Haciendo un correcto estudio y tratamiento enérgico del riesgo global CV se lograrán mejorar los hasta ahora relativamente pobres resultados preventivos de eventos CV en hipertensos esenciales.

Este libro se terminó de imprimir en los talleres
gráficos de LA PRENSA MEDICA ARGENTINA S.R.L.
Junín 845, Buenos Aires.

FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS



Hipertensión arterial