

**Palabras clave**

Obesidad, hipertensión arterial, sistema nervioso simpático, leptina, compresión renal.

**Abreviaturas utilizadas**

- ANG:** angiotensinógeno
- DM2:** diabetes mellitus de tipo 2
- ECV:** enfermedad cardiovascular
- HTA:** hipertensión arterial
- HTArO:** hipertensión relacionada a la obesidad
- IMC:** índice de masa corporal
- PA:** presión arterial
- SNS:** sistema nervioso simpático
- SRAA:** sistema renina angiotensina aldosterona
- TA:** tejido adiposo
- TAPV:** tejido adiposo perivascular

**Síntesis Inicial**

La obesidad es considerada hoy en día una epidemia. Está asociada a hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y daño renal. Con un IMC entre 30–35 kg/m<sup>2</sup>, la sobrevida media se reduce en 2–4 años, entre 40–45 kg/m<sup>2</sup> se reduce en 8–10 años. Pese a la estrecha relación entre peso y presión arterial aún no está claro cuál es el o los mecanismos responsables de la hipertensión relacionada a la obesidad.

**OBESIDAD: GENERALIDADES**

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica, de etiología multifactorial, que afecta a gran número de individuos de las sociedades occidentales. Está caracterizada por el aumento de los depósitos de TA, resultado del desbalance entre el ingreso y el gasto de energía. Debido al alarmante aumento de su prevalencia en el mundo, la Organización Mundial de la Salud la ha declarado epidemia. En la Argentina, los datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009 nos muestran una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 35,4 y 18%, respectivamente, lo que nos muestra el impacto de la epidemia en nuestra región.

**Clasificación**

Desde el punto de vista clínico podemos clasificar a la obesidad de acuerdo al IMC (tabla 98-1) que relaciona el peso con la talla del individuo. Se considera sobrepeso a un valor de

IMC entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad a partir de 30 kg/m<sup>2</sup>. A medida que aumenta el IMC, aumenta la probabilidad de sufrir complicaciones osteoarticulares, respiratorias, diferentes tipos de cáncer y lo que es de interés en este capítulo: aumenta la probabilidad de sufrir complicaciones cardiovasculares y metabólicas. Sin embargo, el IMC no abarca la compleja biología de la obesidad ni explica la diferencia de riesgo car-

Tabla 98-1

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Clasificación
<18,5	Bajo peso
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidad grado I
35-39,9	Obesidad grado II
≥40	Obesidad grado III (mórbida)

diometabólico que puede existir entre dos personas con igual IMC.<sup>1</sup> La variación en los depósitos de TA podría ser parte de la explicación para el riesgo adicional que existe luego de ajustar por IMC y los demás factores de riesgo cardiovascular clásicos. Recurrimos entonces al perímetro de cintura y diferenciamos dos tipos de obesidades: obesidad central, cuando la grasa tiende a depositarse predominantemente en la zona intraabdominal y obesidad de tipo periférica, cuando los depósitos de TA predominan en la zona glúteo-femoral; la obesidad de tipo central es la que más correlación tiene con la ECV. Sin embargo, la medición del perímetro de cintura incluye tanto grasa subcutánea como intraabdominal y esto es importante para tener en cuenta, ya que el TA intraabdominal está relacionado más estrechamente con el riesgo cardiometabólico, comparado con el subcutáneo.

A pesar de los grandes avances terapéuticos, la ECV sigue siendo la principal causa de muerte en Occidente. Podemos decir que la obesidad, entre otros factores, podría ser una de las causas. La asociación entre obesidad y ECV ha quedado claramente demostrada en un estudio colaborativo que incluyó 57 estudios con casi 1 millón de participantes, en el que se destaca que:<sup>2</sup>

- El IMC es, por sí mismo, un fuerte predictor de mortalidad por todas las causas, sobre y debajo de un IMC óptimo de 22,5-25 kg/m<sup>2</sup>.
- El progresivo exceso de mortalidad por encima de estos valores es debido principalmente a enfermedad vascular, y probablemente la asociación sea causal.
- Con un IMC entre 30-35 kg/m<sup>2</sup>, la sobrevida media se reduce en 2-4 años; entre 40-45 kg/m<sup>2</sup> se reduce en 8-10 años (lo que es comparable al efecto del tabaco).

Podemos citar otro ejemplo muy interesante, como lo son los resultados del estudio Framingham acerca de la relación existente entre obesidad e insuficiencia cardíaca. Este estudio muestra la incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca en relación al peso a lo largo de 21 años; los autores concluyen que:<sup>3</sup>

- Se observa un gradual aumento del riesgo de presentar insuficiencia cardíaca a lo largo de todas las categorías de IMC.
- Aproximadamente el 11% de los casos de insuficiencia cardíaca entre los hombres y el 14% entre las mujeres es atribuible a la obesidad.
- Por cada incremento de 1 unidad de IMC, y luego de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, persiste un aumento en el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca del 5% para los hombres y del 7% para las mujeres.

## HTA RELACIONADA A LA OBESIDAD (HTArO)

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo establecidos para el desarrollo de HTA, la que es dos veces más frecuente

entre los individuos obesos que en los de peso normal. Estudios experimentales demostraron que el aumento de peso se acompaña de aumento de las cifras de PA; los estudios clínicos nos muestran que a mayor peso, mayor PA; los estudios observacionales nos dicen que el sobrepeso/obesidad son predictores de desarrollo futuro de HTA y, finalmente, la disminución de peso se acompaña de disminución de la PA en la mayoría de los pacientes hipertensos. En resumen, gran parte de las personas delgadas tiene su PA normal y la mayoría de los pacientes hipertensos tienen sobrepeso u obesidad. Los datos del estudio Framingham muestran que el 78 y 65% de los casos en HTA en el hombre y la mujer, respectivamente, pueden ser atribuidos directamente a la obesidad. *Esto convierte a "la obesidad en la causa mas frecuente de HTA esencial"*. Teniendo en cuenta la actual prevalencia de obesidad y su relación tan estrecha con la HTA, se han realizado proyecciones estadísticas que predicen para el año 2025 un 60% de aumento de los casos de HTA.

## FISIOPATOLOGÍA

A pesar de que está muy bien documentada, en la relación entre obesidad e HTA aún no está claro cuál es su naturaleza exacta. Se observa tanto en animales como en el hombre obeso un aumento del sodio corporal, que va más allá del explicado por el aumento de TA, y que estaría dado por un aumento de la reabsorción renal de sodio. Esto produce aumento del volumen intersticial e intravascular, y un desplazamiento de la curva presión/natriuresis. De este modo, los obesos requieren de valores mayores de PA para intentar mantener la homeostasis del sodio. Los probables mecanismos responsables de esta alteración en la curva presión/natriuresis son los siguientes:

1. Estimulación del SNS
2. Estimulación del SRAA
3. Cambios renales

Estos mecanismos están íntimamente relacionados y podrían ser los responsables del aumento de PA de los obesos; por ejemplo, la activación del SNS y la compresión renal pueden causar activación del SRAA. El bloqueo farmacológico del SNS o del SRAA atenúa la HTArO en, por lo menos, un 50-60%.<sup>4</sup>

## Sistema Nervioso Simpático

El SNS se adapta a los cambios de la ingesta calórica: el ayuno y la ingesta disminuyen y estimulan, respectivamente, la actividad simpática. A mediados de los ochenta se postuló que la sobrealimentación estimula la termogénesis a través del SNS como intento de estabilizar el peso corporal. Esta estimulación del SNS para producir termogénesis se ve acompañada de una estimulación simpática renal (retención de sodio) y vascular (vasoconstricción) que puede producir HTA. Más tarde se observó que los obesos hipertensos pre-

sentan un metabolismo basal incrementado con respecto a los obesos normotensos, y mayores niveles plasmáticos de catecolaminas, lo que muestra cómo un mecanismo tendiente a estabilizar el peso corporal podría ser responsable, a través de la vasoconstricción y la retención de sodio, del incremento de la PA.

## Estimulación del SRAA

Otro de los mecanismos responsables de la retención de sodio es la activación del SRAA. El tejido adiposo expresa varios de los componentes del SRAA, incluso produce ANG avalando la existencia de un sistema local, el cual puede actuar en forma autócrina, parácrina o endócrina. Es interesante destacar que el TA central segrega más ANG que el subcutáneo. Conociendo la importancia que tiene el SRAA en la regulación de la PA, la “gran pregunta” es si esta producción de ANG contribuye al desarrollo de HTA. Lamentablemente, esta pregunta aún no tiene una respuesta concluyente. Se ha observado que en los pacientes obesos la activación del SRAA se relaciona estrechamente con el IMC a pesar de la gran retención de sodio y agua; también se ha demostrado que la disminución de peso produce disminución de la actividad de renina plasmática, de aldosterona, de la enzima convertidora y de la PA media en series pequeñas de obesos hipertensos. Más aún, el uso de inhibidores de la enzima convertidora ha demostrado ser una terapia efectiva en el tratamiento de la HTArO. Sin embargo, por ahora no podemos atribuir al SRAA local la etiopatogenia de la HTArO.

## Cambios renales

Hall y colaboradores proponen que la rigidez de la cápsula renal, el aumento de grasa perirrenal<sup>5</sup> y de la presión intraabdominal elevarían la presión intrarrenal, produciendo un efecto de “compresión renal” que modifica su circulación y resulta en una mayor reabsorción de sodio. En un intento compensador, inicialmente se produce vasodilatación renal, hiperfiltración glomerular y aumento de la PA para contrarrestar el aumento de la reabsorción de sodio. Si este mecanismo se perpetúa, puede producir aumento de la presión hidrostática glomerular y daño de este, y llevarlo, si la noxa continúa, a la glomerulosclerosis, con la consecuente pérdida de la unidad funcional. Resultados del estudio Framingham, utilizando tomografía para evaluar la cantidad de grasa del seno renal, concluyen que el aumento de grasa renal es una condición común en su población y está asociada con un riesgo mayor de desarrollar HTA y enfermedad renal crónica.<sup>6</sup>

## Otros mecanismos involucrados en la génesis de la HTArO

- *Leptina*: se descubrió en 1994 como una hormona segregada por los adipocitos que actúa a nivel central produciendo saciedad, y, lógicamente, se supuso que era el tratamiento ideal para la obesidad. Pronto se observó

que no era así, ya que la obesidad se acompaña de niveles elevados de leptina; se definió entonces como resistencia selectiva a la leptina. Es decir, persisten vías de señalización con sensibilidad normal al mismo tiempo que se bloquean los efectos de otras vías. Este concepto es importante para entender el posible papel de la leptina en la génesis de la HTA, ya que esta hormona sería capaz de estimular crónicamente al SNS, a pesar de la existencia de resistencia a los efectos de la hormona sobre la ingesta y saciedad. Según algunos autores podría haber resistencia a las acciones de la leptina, que dependen de la activación de receptores localizados en el núcleo arcuato del hipotálamo, con preservación de las acciones que resultan de la activación en otras áreas del hipotálamo. En los obesos hipertensos se observan mayores niveles de leptina que en los obesos normotensos. No obstante, aún falta dilucidar el rol de la leptina en la HTArO.

- *Tejido adiposo perivasculare*: la disfunción vascular puede ser un vínculo fisiopatológico entre la HTA y la obesidad. El TAPV rodea la mayoría de las arterias y venas con un diámetro superior a 50 micrones. Está compuesto por adipocitos, fibroblastos, células madres y terminales nerviosas. Se ha observado aumento del volumen del TAPV en la aorta durante el desarrollo de obesidad, así como una buena correlación entre el TAPV pericárdico e intraabdominal.<sup>7</sup> En animales, se demostró que el TAPV que rodea la aorta y las arterias mesentéricas de las ratas ejerce un efecto vasorelajante directo sobre el músculo liso arterial mediado por uno o más factores relajantes derivados de la adventicia. Una de esas sustancias ha sido identificada como la angiotensina 1-7; en los humanos, esa acción estaría a cargo de la adiponectina. El TAPV, tal como lo hace el TA del resto del organismo, tiene capacidad de producir adipoquinas, con diferencias en cuanto al porcentaje de excreción entre las diferentes localizaciones del TAPV y también entre éste y otros depósitos de TA. Hoy en día, está claro que muchas de estas adipoquinas secretadas por un tejido adiposo disfuncional pueden alterar la normal función de otros órganos o tejidos; lo que no es tan conocido es que el TAPV también segrega sustancias que contribuyen al funcionamiento de los vasos y que su disfunción puede contribuir a la disfunción del vaso y probablemente al desarrollo de HTA. Otro dato interesante a tener en cuenta es que se ha demostrado que el TAPV expresa todos los componentes del SRAA, excepto la renina.<sup>8</sup> Finalmente, pese a que existe abundante evidencia que sugiere que el TAPV contribuye a la regulación de la función vascular, y subsecuentemente la puede modificar, aún falta conocer los mecanismos a través del cual el TAPV modula el tono vascular.

- *Polimorfismo de los receptores beta adrenérgicos*: los receptores  $\beta$  juegan un importante rol en la homeostasis metabólica y en la función cardiovascular. Yasuda y colaboradores<sup>9</sup> han demostrado que la expresión de un polimorfismo consistente en la expresión de un residuo arginina en posición 64 del receptor  $\beta 3$  en lugar de un

residuo triptófano se asocia con una ganancia acelerada de peso, resistencia a la insulina y desarrollo temprano de DM2. Más tarde se describió en los portadores de este polimorfismo una mayor sensibilidad al efecto presor de la noradrenalina y menor sensibilidad a los agonistas  $\beta_3$ , lo que permitiría plantear la hipótesis de que estos pacientes necesitan mayores niveles de catecolaminas para ejercer un freno a la ganancia de TA a expensas de una mayor activación simpática periférica y aumento de la PA.

## TRATAMIENTO DE LA HTArO

Los obesos presentan una mayor prevalencia de HTA, utilizan un mayor número de medicamentos antihipertensivos, muestran una menor respuesta al tratamiento y un menor grado de control, todo lo que hace aún más vulnerable a esta población. Hoy en día, no hay indicaciones específicas en las guías internacionales para el tratamiento específico de la HTArO, y los estudios que comparan la eficacia de los diferentes fármacos antihipertensivos en esta población son escasos. Por lo tanto, el racional para el tratamiento antihipertensivo de la HTArO se basa en los factores de riesgo asociados que presenta el paciente y en el perfil metabólico de los fármacos utilizados.

El tratamiento inicial es el descenso de peso y cambios en el estilo de vida, pero cuando este no es suficiente, las guías actuales recomiendan como monoterapia inicial los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores AT1 para angiotensina o bloqueantes cálcicos por sobre los diuréticos o los betabloqueantes, principalmente sobre la base de que el uso de estos se ha visto asociado a ganancia de peso, alteraciones en la sensibilidad y liberación de insulina y en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

## CONCLUSIONES

La obesidad es una epidemia y su estrecha relación con la HTA aumentará su prevalencia en forma alarmante. No conocemos los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación y tampoco contamos con fármacos de elección en esta población. Es de esperar que el continuo avance en el conocimiento de la fisiopatología de la HTArO permita encontrar fármacos específicos para esta patología y se logre un mayor control de la PA en esta población.

## Bibliografía sugerida

1. Britton, K.A. y Fox, C.S. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2011;124: e837-e841.
2. Whitlock, G.; Lewington, S. y Sherliker, P, Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1083-1096
3. Kenchaiah, S.; Evans, J.C. y col. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305-313
4. Hall, J.E.; da Silva, A.A. y col. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285(23):17271-17276.
5. Hamm, L.L. y Chen, J. Fat chance for hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension* 2011;58(5):756-757
6. Foster, M.C.; Hwang, S.J. y col. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784-790
7. Houben, A.J.; Eringa, E.C. y col. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2012;6(1):80-90
8. Spencer, M.; Unal, R. y col. Adipose tissue extracellular matrix and vascular abnormalities in obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):E1990-E1998
9. Yasuda, K.; Matsunaga, T. y col. Adrenergic receptor polymorphisms and autonomic nervous system function in human obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(7):269-275