

Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial

Vol. 1 N° 3, diciembre 2012

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

Importancia del sodio y el volumen en la aparición de la hipertensión

Comentado por sus autores

Reproducibilidad y confiabilidad de un protocolo de monitoreo domiciliario de presión arterial de 4 días con mediciones del primer día y sin ellas

El estrés oxidativo induce un aumento de la contractilidad en los injertos de vena independiente de la función endotelial. Papel de la hipertensión arterial

Relación triglicéridos/HDLc, resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiometabólicos en hombres y mujeres

Consideraciones sobre trabajos recomendados

Influencia de la sal ingerida sobre la concentración de sodio plasmático y la presión arterial sistólica

Tres en uno: seguridad, eficacia y aceptación del paciente de la asociación fija de tres fármacos

Aldosteronismo primario: Evidencias en contra de una segunda epidemia

Prevalencia de prehipertensión en adolescentes

El hematocrito predice mortalidad a largo plazo, en forma no lineal y específica por sexo en adultos hipertensos





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
han redactado los artículos originales.
Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica
(SIIC).



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica
Dr. Felipe Inserra

Dirección Ejecutiva
Dra. Cristina Arranz

Consejo Editorial
Luis Juncos

María de los Angeles Costa
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Roberto Miatello
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Dr. Daniel Piskorz
Presidente
Dr. Hernán Gómez Llambí
Presidente Anterior
Dr. Felipe Inserra
Vicepresidente 1°
Dra. Cristina Arranz
Vicepresidenta 2°
Dr. Fernando Filippini
Secretario
Dra. Ana María Balaszczuk
Prosecretaria
Dr. Roberto Coloccini
Tesorero
Dra. Judith Zilberman
Protectora

Vocales
Dr. Gustavo Blanco
Dra. Irene Ennis
Dr. Néstor García
Dra. Silvia García
Dra. Mariela Gironacci
Dr. Roberto Miatello
Dra. Margarita Morales
Dra. Silvia Nanfara
Dr. Marcelo Orías
Dra. María Peral de Bruno
Dr. José Aníbal Pizzorno
Dr. Martín Salazar

Importancia del sodio y el volumen en la aparición de la hipertensión

Autor: Dr. Luis Juncos

Institución: Director de la Fundación J. Robert Cade,
Profesor Consulto de la Universidad Nacional de Córdoba,
Córdoba, Argentina.

Encontrar la causa o las causas de la hipertensión arterial ha sido una de las frustraciones más notorias de la medicina del siglo XX. Quizás, la razón más importante es la patente obstinación de aceptar el aumento de la resistencia vascular periférica (presente en toda forma de hipertensión fija), como un mecanismo primario y no como una respuesta biológica predecible ante circunstancias que exigen y se resuelven por medio de vasoconstricción. Por esta misma razón, los esfuerzos han sido dirigidos a tratar lo que podría ser una consecuencia (la vasoconstricción) y no una causa.

Indudablemente, en la hipertensión arterial como en otras enfermedades, múltiples factores pueden facilitar su desarrollo (genes, dieta, medio ambiente y conductas). Esto podría significar que la hipertensión no es una sino varias enfermedades que se expresan con elevación de los valores tensionales, o por el contrario, son muchos factores que producen un solo efecto y del cual el organismo se defiende elevando la presión arterial.

Precisamente, Guyton y Hall¹ postularon que la elevación de la presión arterial es un mecanismo de mal adaptación por el cual la presión arterial aumenta para poder filtrar y eliminar cargas de sal que eventualmente podrían traducirse en la mucho más peligrosa congestión cardiovascular (Figura 1). A este fenómeno se lo denominó “diuresis por presión” y ha sido demostrado en cada modelo experimental y situación clínica en los que se ha estudiado. Más aún, una respuesta natriurética adecuada es incompatible con el mantenimiento del cuadro hipertensivo (Figura 2).

El concepto de que los mecanismos de vasoconstricción se disparan ante una percepción (real o errónea) de exceso salino, ha sido apuntalado por innumerables estudios clínicos, epidemiológicos y

experimentales. Lamentablemente, clínicos y especialistas asumieron que la interpretación de esta teoría responsabilizaba en todos los casos al riñón. En realidad, de acuerdo con la teoría de Guyton, el riñón es sólo el efector final. Por ejemplo, un riñón perfectamente sano no es responsable de la retención salina cuando es mandado a hacerlo, como ocurre en algunas formas secundarias de hipertensión (hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma, etc). Lo cierto es que, si la información percibida (real o errónea) indica que existe un exceso extracelular (exceso salino) que no ha podido ser evacuado por mecanismos habituales de detección de volumen, la respuesta será elevar la presión arterial para inducir excreción de sal en el único órgano que puede hacerlo con eficiencia (Figura 2).

Recientemente se ha propuesto la hipótesis de que, ante un aumento de la ingesta de sal, se acrecentaría la concentración de sodio (osmolaridad) en la sangre y, de este modo, la respuesta vasoconstrictora. Si bien contamos con receptores osmolares que ponen en marcha a los mecanismos de la sed y de secreción de hormona antidiurética, no existen datos de que un aumento de osmolaridad eleve la presión arterial en forma directa, o al menos que aumente el volumen arterial efectivo. La teoría permanece en la esfera de las hipótesis. De cualquier manera, la sal es un componente central en la patogénesis de la hipertensión arterial y las evidencias epidemiológicas así lo refrendan. En efecto, los estudios poblacionales coinciden en su mayoría en que la ingesta excesiva de sal se asocia con una mayor prevalencia de hipertensión, mientras que las poblaciones y las etnias con bajo consumo de sal, mantienen niveles bajos de presión arterial en comparación con aquellas civilizaciones con alto consumo (Figura 3).

RELACIÓN ENTRE SAL INGERIDA Y PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

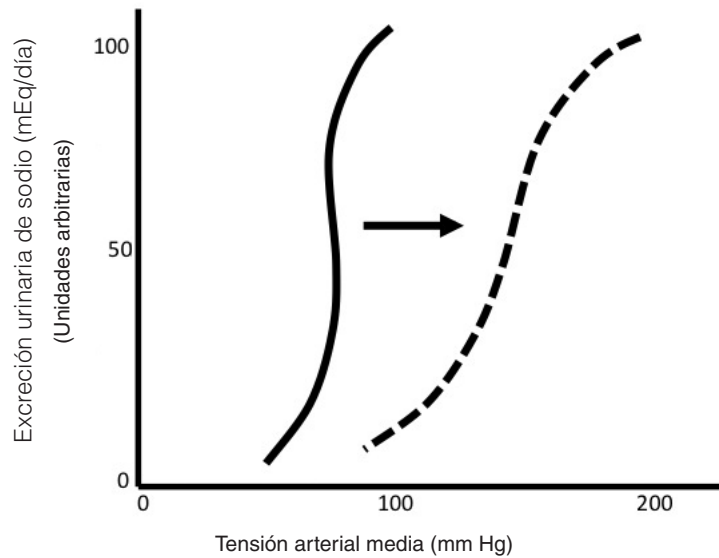


Figura 1. Curva de diuresis por presión. En el sujeto normal (curva en línea llena), cambios imperceptibles en la presión arterial pueden producir aumentos pronunciados en la excreción de sodio. El hipertenso (curva en línea de puntos) requiere valores considerablemente más altos para producir una natriuresis equivalente (desplazamiento de la curva a la derecha).

PRESERVACIÓN DEL EQUILIBRIO SALINO

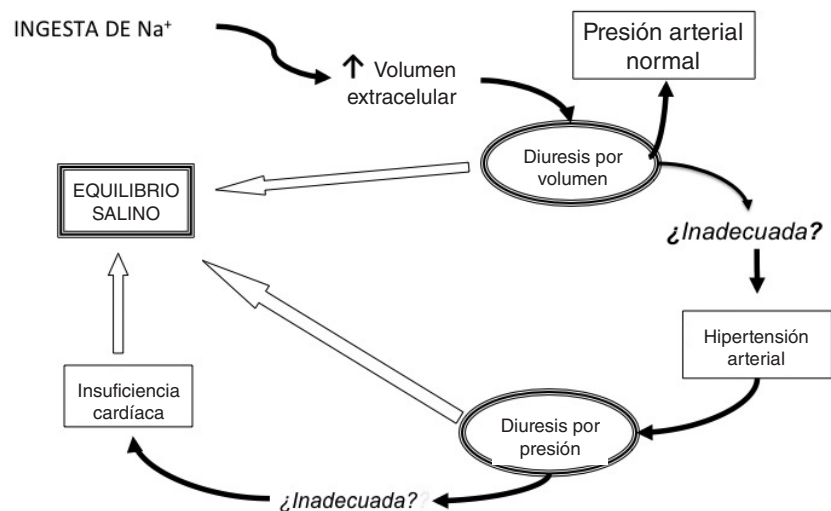


Figura 2. La hipótesis de Guyton es avalada por numerosos estudios que demuestran la prioridad reguladora del volumen circulatorio. El sodio es el osmolito prevalente y casi excluyente en el mantenimiento del volumen extracelular. Cuando, por medio de los numerosos receptores del organismo, se percibe un aumento del volumen y no se obtiene una respuesta diurética adecuada, la presión arterial se eleva para mantener el equilibrio salino. En última instancia, si el volumen no se corrige, el paciente presentará insuficiencia cardíaca y el equilibrio se establece desplazando la curva de Starling.

La presión arterial como protectora de la perfusión tisular

Millones de años atrás, nuestros ancestros homínidos deambulaban por las planicies africanas sin contar con otras herramientas que sus manos para obtener el alimento. Eran sociedades recolectoras que sobrevivían y se nutrían de arbustos y vegetales, tal como lo hacen modernos chimpancés, orangutanes y gorilas. Por lo tanto, la ingesta de cloruro de

sodio era inferior a 0.5 g/día.²⁻⁴ Esta exigua ingesta de sal, generaba el riesgo cierto de hipovolemia e hipoperfusión ante cuadros menores de deshidratación por sudoración, diarreas o sangrados. Ciertamente, fueron esas circunstancias las que vigorizaron el sistema renina-angiotensina para preservar el volumen extracelular y, de este modo, la circulación. Este sistema había existido probablemente por miles de millones de años como modulador del

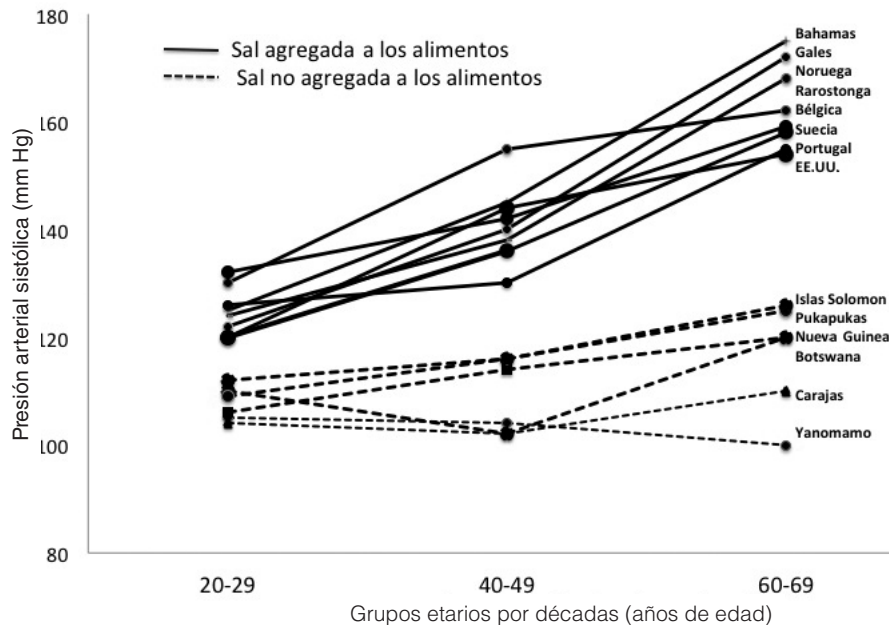


Figura 3. Elevación de la presión arterial sistólica en diferentes etnias alrededor del mundo, de acuerdo con la ingesta de sal. Los pueblos que agregan sal a sus alimentos elevan la presión arterial sistólica a medida que la población envejece. Las comunidades de los Rarostonga y los Pukapukas viven separadas dentro de la isla de Cook pero la ingesta de sal es notoriamente contrastante, como son los cambios de presión arterial a lo largo de la vida.

estado circulatorio, ya que su presencia se observa en seres extremadamente primitivos como los anélidos. Sin embargo, para *Homo erectus* la prioridad era evitar el colapso circulatorio.

En búsqueda de alimentos, estos humanoides crearon armas para cazar animales y luego métodos para criarlos en cautiverio. Este suceso evolutivo, con seguridad generó un aumento en la ingesta de sal, pero no fue hasta 6 000 a 10 000 años atrás que los seres humanos comenzaron a extraer sal de la tierra para agregarla a sus alimentos.

La recolección de sal permitió almacenar los alimentos sin que se corrompieran. La sal alcanzó entonces valores mágicos y, aun hoy, el derramarla es considerado por algunas culturas como signo de malos augurios. Luego, la sal se utilizaría como moneda de trueque llevando a pueblos enteros a guerras por su posesión. Hoy la sal es tema de controversia entre fisiólogos, epidemiólogos e incluso políticos y productores.^{5,6}

Lamentablemente, la disponibilidad de sal encontró a los seres humanos con una constitución genética eficiente para retener la sal, pero no para eliminarla. Los mecanismos de defensa de la circulación se invirtieron y la prioridad fue entonces prevenir el exceso de volumen circulatorio. En términos evolutivos, esto es muy reciente. El hombre moderno, ante el fracaso de sus mecanismos fisiológicos de excreción (iniciados por receptores de volumen intratorácicos), recurre a un proceso de mal adaptación elevando la presión arterial para eliminar el exceso de sal (diuresis por presión). Esta respuesta mal

adaptativa es disparada por receptores de presión también intratorácicos, pero a los cuales se agregan receptores encefálicos, el aparato yuxtglomerular y posiblemente otros. La ineficiencia de la excreción de sal se ve más comprometida debido a la mayor disponibilidad de alimentos que generan obesidad y resistencia a la insulina. Por otra parte, muchos alimentos son procesados con sal para prevenir el desarrollo bacteriano (embutidos, conservas, etc.), otros son salados para aumentar la textura de su contenido (salchichas comunes) o para enmascarar sabores formados durante el procesamiento o almacenaje. Las sales de Na^+ más frecuentemente utilizadas son el glutamato, el propionato, el bicarbonato y el estearoil lactilato, aunque es posible que no tenga un efecto tan hipertensivo como el cloruro.⁷⁻⁹

Estas cargas salinas en el alimento no sólo facilitan la aparición de hipertensión sino que también podrían tener efectos tóxicos directos sobre el aparato cardiovascular.¹⁰

La evidencia epidemiológica

Numerosos estudios poblacionales han demostrado correlación entre ingesta de sal e hipertensión arterial. Por ejemplo, los indígenas Yanomamo del norte de Brasil consumen menos de 0.5 g de sal por día y no elevan la presión arterial a medida que envejecen.^{11,12} Esta correlación entre ingesta de sal e hipertensión ha sido confirmada en otras etnias alrededor del mundo, en las que la presión arterial sistólica raramente supera los 100 mm Hg a cualquier edad. Sin embargo, esta relación entre

sal y presión arterial fue cuestionada aduciendo que estas tribus vivían una vida pacífica, sin las presiones y el estrés que la vida actual exige a los grandes grupos culturales que viven en ambientes modernos. Esto en realidad no es más que una visión idealista sobre la vida primitiva. Por ejemplo, los indios Yanomamo son culturalmente agresivos y viven en un estado beligerante permanente.¹³ Por el contrario, habitantes en varias regiones del mundo, no necesariamente con dietas modernas, que viven en un estado semiprimitivo pero que consumen 10 g o más de sal por día, tienen un aumento progresivo de la presión arterial a medida que envejecen.¹⁴ El ejemplo más extremo de ingesta masiva de sal es la población del norte de Japón, que aun hoy consume más de 20 g de sal al día, llegando a niveles tan altos como 60 g/día.¹⁵⁻¹⁷ Los estudios demostraron que el 70% de la población era hipertensa después de los 50 años de edad. En esta región se observó la incidencia de hemorragia cerebral más alta del mundo. En el sur de Japón, donde la ingesta de sal es de alrededor de 14 g, la incidencia de hipertensión después de los 50 años de edad es de aproximadamente el 10%. La evidencia epidemiológica se extiende a estudios realizados en niños y adolescentes en los cuales también se encuentra una correlación entre ingesta de sal y elevación de la presión arterial.

Pero si bien la gran mayoría de los estudios epidemiológicos demuestran correlación entre ingesta de sal e hipertensión, otros no han podido hacerlo. Por ejemplo, Alderman y col. informaron, en 1991, una mayor incidencia de infarto de miocardio en sujetos en el tercil más bajo de excreción de sodio y propusieron que al aumento de la renina resultante de la menor ingesta de sodio era responsable de los efectos negativos observados. Esto nunca fue corroborado o probado.¹⁸

Más recientemente, un estudio prospectivo observacional de correlación entre ingesta de sal e hipertensión, sorprende al informar mejor supervivencia en sujetos que ingieren más sal, a pesar de que la presión arterial sistólica se eleva más en esos individuos.

Dada la importancia de este estudio y sin negar el ingente esfuerzo realizado en la obtención de datos de 16 000 individuos, cualquier interpretación de los resultados está viciada por un diseño muy desacertado.¹⁹

Reclutamiento. Se reclutaron sujetos en Bélgica (estudio FLEMENGHO) entre 1985 y 1990. Esta primera cohorte incluyó 3 grupos etarios: 20 a 39, 40 a 59 y > de 60 años. Nueve años después de terminado el reclutamiento en esta investigación (1999), se comienza a reclutar en el EPOGH (Europa del Este e Italia) hasta 2004. Sin dudas, el número de

participantes era insuficiente porque en el EPOGH se incorporaron adolescentes. Al cierre en 2008, y a pesar de que la presión sistólica aumentara con la ingesta salina, el riesgo de eventos cardiovasculares disminuyó en el tercil que ingería más sal.

Edad de los sujetos de estudio. El análisis incluye un sinnúmero de estadísticas sin valor clínico-epidemiológico y que no responden a una hipótesis. Por ejemplo, a pesar de haberse incluido personas muy jóvenes, se discrimina la ingesta de sal por sexo y no por edad. Es bien conocido que los sujetos jóvenes, por ser más saludables, generalmente comen más y más indiscriminadamente (en consecuencia consumen más sal), mientras que los individuos mayores, en particular después de los 60 años de edad, al padecer ya trastornos metabólicos y cardiovasculares disminuyen la ingesta de sal. El pronóstico en estas poblaciones será menos favorable, aun después de restringir la sal en sus dietas, mientras que en los adolescentes y jóvenes, aun hasta la quinta década, la ingesta excesiva de sal no se va a expresar hasta muchos años después de la finalización de este estudio.

Ingesta de sal. La ingesta de sal se define por la excreción de sodio en 24 horas, medida al iniciar el estudio y al finalizar éste (intervalo de hasta 23 años). Estos valores, sobre los que se basa todo el estudio, no tienen valor para predecir la ingesta de sal a lo largo de 4 años (el menor tiempo de observación) a 23 años (el mayor tiempo de observación). Normalmente, dos mediciones en el mismo individuo pueden variar hasta 10 veces entre una y otra determinación. Por lo tanto, los coeficientes de regresión (relaciones entre muestras) subestiman gravemente las variaciones individuales y hacen imposible la detección de diferencias entre varias poblaciones. Para minimizar estas variaciones se hacen necesarias múltiples recolecciones de orina de 24 horas (más de 10).²⁰ Pero la enorme variabilidad no sólo se debe a la inexactitud de la recolección, sino también a los vaivenes diarios en la ingesta de sal, que el riñón ajusta sólo después de varios días. Además, la excreción de sodio se modifica con la actividad física, el decúbito, la temperatura ambiental y corporal e incluso en condiciones de estrés sicofísico.

Recolecciones aceptadas. El estudio exigía que el volumen urinario diario fuese superior a 300 cc. Es decir, oligurias de 301 a 500 cc/día eran aceptables. Los autores también usaron la creatinuria diaria para definir recolección adecuada. Sin embargo, el rango aceptado fue excesivamente amplio y no fue corregido por la masa corporal magra.

Finalmente, la interpretación de los datos está viciada de errores conceptuales. Por ejemplo, los au-

tores se refieren al sodio total intercambiable como un parámetro independiente del volumen extracelular. También, utilizan una antigua referencia para desligarlo de la presión arterial, ignorando el hecho de que aun hoy no existen métodos que permitan medir confiablemente el volumen extracelular. Además, se ignora el inevitable equilibrio al que se debe arribar si el paciente va a sobrevivir. Precisamente, en el hipertenso el volumen extracelular y el circulatorio son normales debido a que la presión arterial se ha elevado como resultado de vasoconstricción, y no porque un volumen excesivo presione sobre las paredes vasculares.

Estudio de intervención dietaria

Los estudios epidemiológicos fueron confirmados en el estudio INTERSALT, en el que participaron 10 079 individuos reclutados en 52 centros en diferentes partes del mundo.²¹ Después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal y consumo de alcohol, la reducción de la ingesta de sal a menos de 5.7 g/día se asoció con un menor aumento de la presión arterial sistólica. A pesar de algunas observaciones y correcciones, el INTERSALT demuestra que la menor ingesta de sal se asocia con un menor aumento de la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo de un período de 30 años (25 a 55 años de edad)^{22,23} en el que la asociación entre ingesta de sal y presión arterial se observó en hombres y sólo en mujeres posmenopáusicas. Estos hallazgos podrían indicar que la menopausia favorece la sensibilidad a la sal, aunque también podrían indicar que son necesarios los cambios biológicos vasculares propios de la edad.²⁴

Un proyecto que midió varios niveles de ingesta de sodio en una dieta rica en vegetales, frutas y productos lácteos con bajo contenido en grasas (Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH]) mostró una diferencia significativa en la presión arterial sistólica y diastólica entre participantes que ingerían 8 g y los que consumían 4 g. La reducción fue de 6.7/3.3 mm Hg.²⁵ Esta disminución de la presión arterial asociada con la menor ingesta de sal se observó en todas las categorías, incluidas las personas que eran normotensas. Si bien estas cifras parecen pequeñas e involucran sujetos con presión arterial normal, su importancia es destacable ya que la mayoría de las muertes relacionadas con la presión arterial suceden precisamente en personas con hipertensión marginal o leve, simplemente porque si bien tienen menor riesgo que los hipertensos graves, constituyen la masa mayor de hipertensos.²⁶ Otros estudios de intervención sobre la ingesta de sal han arrojado resultados similares. Finalmente, cabe resaltar que el cloro como anión parece ser

importante en la patogénesis de la hipertensión esencial. Mientras que la elevación del volumen extracelular se ha observado cuando el cloro acompaña al sodio, en estudios muy limitados no se ha observado la expansión extracelular cuando el sodio se acompaña de otros aniones, como el citrato. Pero el cloro, administrado con otro catión como el amonio, tampoco expande el volumen extracelular o eleva la presión arterial.²⁷

Estudios experimentales

Un gran número de investigaciones en diversos mamíferos muestran una correlación positiva entre ingesta de sal y niveles de presión arterial. Tanto en ratas como en cerdos, monos y chimpancés la presión arterial se eleva en la medida que aumenta la ingesta de sal. Las diferencias se observan a pesar de una gran variabilidad en la respuesta tensional.^{28,29} Uno de los experimentos más convincentes fue hecho en chimpancés, los cuales comparten con el ser humano el 99% del genoma. Por tres años, estos animales fueron mantenidos con una dieta basada en frutas y vegetales y, a continuación, se los alimentó por 27 meses con una dieta rica en sal, muy similar a la del ser humano. La presión arterial se elevó significativamente y retornó a la normalidad seis meses después de haber regresado a la dieta original.³⁰ Como regla general, los resultados son más notorios cuanto más prolongado es el tiempo de exposición a la dieta. La reversión tiene lugar cuando se vuelve a una dieta restringida en sal.³¹

Sensibilidad a la sal

Los cambios de la presión arterial como respuesta a una carga salina o a la administración de un diurético han sido utilizados por más de 30 años para definir "sensibilidad" o "resistencia" a la sal. Esa respuesta puede ser mínima o nula (resistencia) o significativa (sensibilidad), y puede ser de aumento ante una dieta abundante en sal, o de disminución si se utiliza un diurético. Lamentablemente, no existe un acuerdo total en cuanto a los métodos por utilizar y muchos de ellos no son reproducibles.³² Con los métodos ortodoxos, el 51% de los pacientes hipertensos son sensibles a la sal. Es interesante destacar que un cuarto de los individuos normotensos son también sensibles a la sal³³ (lo cual sugiere un componente genético que, hasta el momento, está poco definido.³⁴⁻³⁶ En pacientes sensibles a la sal (que pueden tener los más altos niveles de hipertensión³⁷), los niveles basales de renina y aldosterona están disminuidos y responden escasamente a la retención de sal.³⁷ La edad, la raza, el estado de salud y la presencia de otras enfermedades, como diabetes tipo II, pueden alterar la sensibilidad a la

sal. Lamentablemente, no existe una definición universal de sensibilidad a la sal y cada investigador termina optando por umbrales arbitrarios para definir resistencia o sensibilidad.

Factores que regulan la respuesta renal a la ingesta de sal

Sistema renina-angiotensina

La regulación de cada componente del sistema renina-angiotensina en el equilibrio salino implica que todos pueden tener un papel significativo. Por ejemplo, una mayor síntesis de angiotensinógeno (por el aumento directo de la síntesis de angiotensina) puede inducir hipertensión. En efecto, estudios epidemiológicos demuestran una fuerte correlación entre los niveles de angiotensinógeno y la presión arterial.³⁸ Además, hay investigaciones que señalan que los hijos de hipertensos presentan niveles de angiotensinógeno elevados.³⁹ Esta correlación entre presión arterial y angiotensinógeno ha sido informada en varios estudios⁴⁰⁻⁴³ y no hay dudas que el angiotensinógeno está involucrado en la respuesta a la sal ingerida.⁴⁴ De igual manera, los receptores AT1 de la angiotensina II (AT1R) también juegan un papel fundamental en la regulación del equilibrio salino, dado que son los mediadores de los efectos más importantes de la angiotensina II.⁴⁵ Al respecto, la expresión del gen de los receptores AT1R es regulada por la ingesta de sal, particularmente en el cerebro, la aorta y los riñones.⁴⁶

En un estudio de hermanos hipertensos con dieta baja en sodio, se encontró una asociación entre la respuesta a la infusión de angiotensina y la expresión del *locus* de AT1R.⁴⁷ Finalmente, ratones deficientes de receptores AT1R demostraron gran sensibilidad a la sal.^{48,49}

Aldosterona

El papel de la aldosterona se demuestra en ciertos errores genéticos que involucran su síntesis. Un caso que lo ejemplifica es el hiperaldosteronismo reversible por glucocorticoides. En este síndrome, la síntesis de aldosterona mediada por la sintasa de la aldosterona, queda sujeta al control de la ACTH.⁵⁰ Como resultado, se produce continuamente aldosterona en la zona fasciculada. Esto provoca retención salina e hipertensión. Otras alteraciones genéticas también demuestran el papel de la aldosterona en la inducción de hipertensión mediante retención de sal.⁵¹⁻⁵⁶

α -Aducina

La aducina es una proteína del citoesqueleto que actúa en la cara interna de la membrana celular en células tubulares modulando la actividad de los sis-

temas de transporte del sodio, como las ATPasas Na⁺-K⁺.⁵⁶ Existe una correlación entre los genes que codifican la aducina, la sensibilidad a la sal y la presión arterial.⁵⁷

Polimorfismos en el gen *G460W* de la aducina se correlacionan positivamente con la aparición de hipertensión, posiblemente por interacciones con otros *loci*, incluido el de la enzima convertidora de angiotensina.⁵⁸ Esto podría justificar un estado de sensibilidad a la sal y explicar la mejor respuesta a la hidroclorotiazida en pacientes portadores del alelo *G460W* de la aducina.⁵⁹ Modelos experimentales con deficiencia de α -aducina presentan elevación de la presión arterial.⁶⁰ En ratas hipertensas espontáneas cepa Milán, se informaron defectos en los genes que codifican a la aducina.⁶¹

Canal epitelial del sodio

Este canal, ubicado en los segmentos terminales de la nefrona, es el regulador final de la excreción de sodio por medio de un mecanismo que se inhibe en presencia de amilorida (Figura 4). El canal puede aumentar o disminuir su actividad. Cuando los tres genes que codifican este canal (α , β y γ) presentan mutaciones o polimorfismos, el transporte de sodio a través de estos canales puede aumentar (retención de sodio) o disminuir (menor reabsorción de sodio) e inducir, respectivamente, hipertensión o hipotensión. Por ejemplo, en el síndrome de Liddle, las mutaciones en las subunidades β y γ inducen hipertensión grave que empeora con ingestas altas de sal. Por el contrario, la restricción de sal y la administración de amilorida controlan el cuadro hipertensivo.⁶² Se ha sugerido que formas menos conspicuas de polimorfismos de estos genes podrían ser responsables en algunas formas de hipertensión sensibles a la sal.^{63,64}

Cotransporte sodio-cloro (NCC)

El genotipo NCC es un predictor de los niveles de presión arterial.⁶⁵ En efecto, en pacientes hipertensos varios polimorfismos en el gen del NCC se expresan más que en individuos normotensos, lo que sugiere que podrían activar al NCC y aumentar la reabsorción de sodio y, en consecuencia, el riesgo de hipertensión.⁶⁶

N(WNK) serina-treonina quinasas

Varias isoformas de la superfamilia de más de 400 miembros de las quinasas WNK (*with no-lysine kinase*) producen un síndrome caracterizado por hipertensión, hiperpotasemia, hiporreninemia e hipoaldosteronemia (síndrome de Gordon o seudohipoaldosteronismo tipo II).⁶⁷ Este síndrome se caracteriza por un pronunciado aumento de la re-

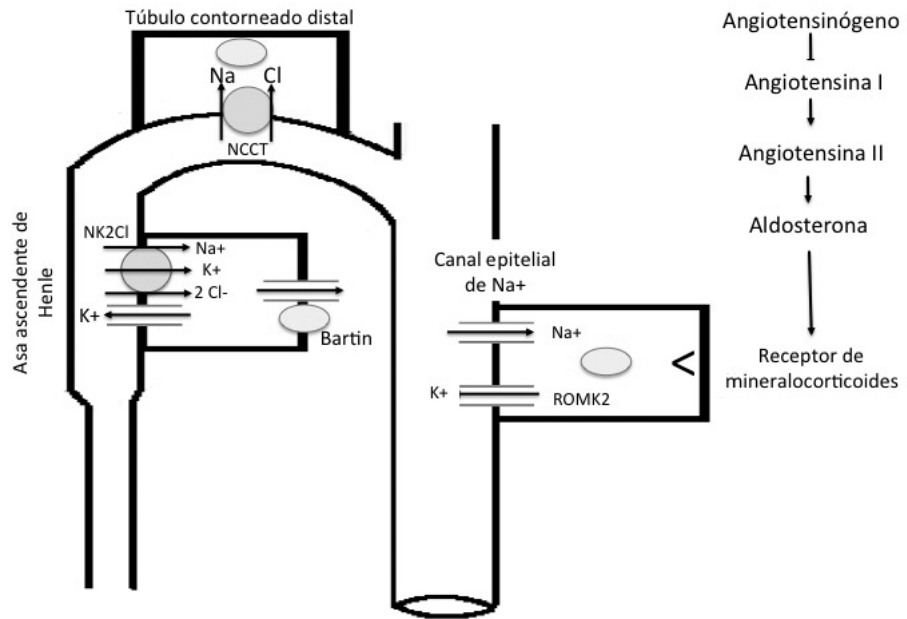


Figura 4. Mecanismos de reabsorción distal de sodio codificados genéticamente y cuyas alteraciones (delección, polimorfismos, etc.) pueden inducir pérdidas salinas con hipotensión o retención renal de sodio asociada con hipertensión arterial. NCC: cotransporte sodio cloro; NK2Cl: sodio, potasio, 2 cloros.

absorción distal de sodio,⁶⁸ que es revertido por pequeñas dosis de tiazidas que inhiben al cotransportador NCC.⁶⁹ Ésta es otra manifestación de los efectos hipertensivos de la retención de sodio.

Cotransportador sodio-potasio-cloro₂ (NKCC₂), potasio (ROMK-1) y cloro (ClC-Kb)

Los cotransportadores NKCC₂, ROMK-1 y ClC-Kb están involucrados en la reabsorción de sodio en el asa ascendente de Henle. La pérdida de función de cualquiera de ellos causa pérdidas de sodio importantes y, consecuentemente, hipotensión (síndrome de Bartter),⁷⁰ a pesar de los aumentos notorios de los niveles de actividad de la renina plasmática y la aldosterona. La activación de la corriente de absorción (aumento x 20) por mutación de los genes que expresan cualquiera de estos tres sistemas de transporte ha sido informada como predominante en sujetos afroamericanos,⁷¹ y asociada significativamente con hipertensión.

Intercambiador sodio/protones tipo 3 (NHE₃)

El sodio filtrado es reabsorbido principalmente en el túbulo proximal mediante el intercambiador NHE₃. No sorprende entonces que existan evidencias de una correlación entre la sensibilidad a la sal y la reabsorción proximal del sodio. La actividad de este intercambiador se encuentra aumentada en eritrocitos y linfocitos de pacientes hipertensos.⁷²⁻⁷⁴ Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado relacionarlo con alguna alteración genética.^{75,76} De cualquier manera, numerosos modelos experimentales

muestran aumento de la actividad del NHE₃. Quizás las dificultades en desarrollar un modelo apropiado se deba a la capacidad de la nefrona distal de corregir alteraciones de la reabsorción proximal. Las anomalías en la actividad del NHE₃ refuerzan el papel de la sal en la aparición de hipertensión.

Otros sistemas reguladores

Las hormonas natriuréticas, la dopamina, entre otros factores, están involucrados en los mecanismos que regulan el equilibrio salino y podrían participar en la aparición de sensibilidad a la sal. Por ejemplo, estudios en seres humanos y en ratas han mostrado que en la hipertensión puede haber un mecanismo defectuoso en la vía de activación de la dopamina, que contribuye a las dificultades renales para excretar sodio.⁷⁷ En efecto, familiares de individuos hipertensos suelen presentar alteraciones en la excreción de sodio.

Asimismo, una serie de péptidos natriuréticos (péptido natriurético tipo A, péptido natriurético cerebral, etc.) que se sintetizan en el corazón, los riñones, el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal inducen natriuresis y disminución de la presión arterial. La disminución de estos efectos se ha asociado, en modelos experimentales, con la aparición de hipertensión sensible a la sal. Por ejemplo, ratas homocigotas que carecen de atriopeptina A presentan hipertensión leve mientras no se encuentren en dietas hiposódicas. Un moderado aumento en la ingesta de sal induce un aumento pronunciado de los valores de presión arterial.^{66,78} Otros compuestos y genes siguen siendo estudiados, pero en

todos ellos la característica es la retención salina, seguida por la aparición de hipertensión.

En 1989, el investigador británico David Barker propuso la hipótesis de que el bajo peso al nacimiento se correlaciona recíprocamente con enfermedad cardiovascular y síndromes relacionados, debido a la exposición intrauterina a efectos nocivos varios. La hipótesis fue explorada por Dodic, y se sugirió que la exposición a cargas salinas en el período intrauterino o posnatal podría tener un efecto sobre la expresión genética y conducir a sensibilidad a la sal.⁷⁹ Esto ha sido confirmado en experimentos en modelos murinos de sensibilidad a la sal.⁸⁰ No hay

información suficiente en los seres humanos, pero es posible que el enfoque debiera dirigirse a la ingesta de sal durante la infancia.

En resumen, el peso de la evidencia no hace más que confirmar la hipertensión como un proceso de mal adaptación ante cargas salinas que amenazan con inducir efectos letales inmediatos. Para llevarlo a cabo, el organismo pone en marcha mecanismos de adaptación adquiridos a lo largo de millones de años y que involucran al corazón, los grandes vasos, el sistema nervioso central, las glándulas adrenales y el riñón, y que se orquestan para defendernos de cargas continuas y exageradas de sal en la dieta.

Bibliografía

1. Guyton ACHJE. Human Physiology and Mechanisms of Disease (6th ed.). Philadelphia, PA: Saunders; 1997.
2. Blackburn H PR. Diet and hypertension: anthropology, epidemiology and public health implications. *Prog Biochem Pharmacol* 19:31-79, 1983.
3. D.A D. The hunger for salt. Vol. 1. Springer Verlag: Heidelberg; 1982.
4. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *The New England Journal of Medicine* 312(5):283-289, 1985.
5. Taubes G. The (political) science of salt. *Science (New York, NY)* 281(5379):898-901, 903-897, 1998.
6. Taubes G. Hypertension. A DASH of data in the salt debate. *Science (New York, NY)* 288(5470):1319, 2000.
7. Cotton PA, Subar AF, Friday JE, Cook A. Dietary sources of nutrients among US adults, 1994 to 1996. *Journal of the American Dietetic Association* 104(6):921-930, 2004.
8. Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate-rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial. *Journal of hypertension* 14(1):131-135, 1996.
9. Luft FC, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *Journal of hypertension* 8(7):663-670, 1990.
10. Fiore MC, Jimenez PM, Cremonozzi D, Juncos LJ, Garcia NH. Statins reverse renal inflammation and endothelial dysfunction induced by chronic high salt intake. *American journal of physiology Renal physiology* 301(2):F263-270, 2011.
11. Mancilha-Carvalho JJ, de Oliveira R, Esposito RJ. Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. *Journal of human hypertension* 3(5):309-314, 1989.
12. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 52(1):146-151, 1975.
13. Chagnon N. Yanomamo. Vol. 1. Holt, Rinehart & Winston; 1989.
14. Page LB, Vandeventer DE, Nader K, Lubin NK, Page JR. Blood pressure of Qash'qai pastoral nomads in Iran in relation to culture, diet, and body form. *The American Journal of Clinical Nutrition* 34(4):527-538, 1981.
15. Sasaki N. High blood pressure and the salt intake of the Japanese. *Japanese Heart Journal* 3:313-324, 1962.
16. Sasaki N. The Relationship of Salt Intake to Hypertension in the Japanese. *Geriatrics* 19:735-744, 1964.
17. Sasaki N. The salt factor in apoplexy and hypertension: epidemiological studies in Japan. In: *Prophylactic approach to hypertensive diseases*. Vol. 1. Raven; 1979.
18. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 351(9105):781-785, 1998.
19. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerova J, Richart T, Jin Y, Olszanecka A, Malyutina S, Casiglia E, Filipovsky J, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, Staessen JA. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 305(17):1777-1785, 2011.
20. Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake. *Hypertension* 4(6):805-808, 1982.
21. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 297(6644):319-328, 1998.
22. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 312(7041):1249-1253, 1996.
23. Yamori Y, Nara Y, Mizushima S, Mano M, Sawamura M, Kihara M, Horie R. International cooperative study on the relationship between dietary factors and blood pressure: a report from the Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 16 Suppl 8:S43-47, 1990.

24. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Mizushima S, Nara Y, Simpson FO. Different associations of blood pressure with 24-hour urinary sodium excretion among pre- and post-menopausal women. WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (WHO-CARDIAC) Study. *Journal of Hypertension* 19(3 Pt 2):535-538, 2001.
25. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine* 336(16):1117-1124, 1997.
26. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine* 345(18):1291-1297, 2001.
27. Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC, Jr. "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *The New England Journal of Medicine* 317(17):1043-1048, 1987.
28. Ball CO, Meneely GR. Observations on dietary sodium chloride. *Journal of the American Dietetic Association* 33(4):366-370, 1957.
29. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A, Moisson P, Pingard AM, Shade R, Carey D, Ardaillou R, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature Medicine* 1(10):1009-1016, 1995.
30. Alderman MH, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 25:1144-1152, 1995.
31. Srinivasan SR, Dalferes ER, Jr., Wolf RH, Radhakrishnamurthy B, Foster TA, Berenson GS. Variability in blood pressure response to dietary sodium intake among African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *The American Journal of Clinical Nutrition* 39(5):792-796, 1984.
32. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8:1127-1134, 1986.
33. Weinberger MH, FN. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 18:67-71, 1991.
34. Luft FC. Molecular genetics of salt-sensitivity and hypertension. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 29(4 Pt 2):500-504, 2001.
35. Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC, Daugherty SA. Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *American Journal of Epidemiology* 126(5):822-830, 1987.
36. Weinberger MH, Miller JZ, Grim CE, Luft FC, Christian JC, Fineberg NS. Genetic and environmental approaches to the prevention of hypertension. *Journal of Hypertension Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension* 7(1):S7-8, 1989.
37. NM K. *Clinical Hypertension* Vol. 1: Baltimore; 1994.
38. Walker WG, Whelton PK, Saito H, Russell RP, Hermann J. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1(3):287-291, 1979.
39. Fasola AF, MBHO. Plasma renin activity during supine exercise in offspring of hypertensive parents. *J Appl Physiol* 25:410-415, 1968.
40. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71(1):169-180, 1992.
41. Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, Iwai N, Asai T, Fukuda M, Takiuchi S, Fu Y, Mannami T, Ogata J, Higaki J, Ogihara T. T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension. *Hypertension* 37(2):281-285, 2001.
42. Jain S, Tang X, Narayanan CS, Agarwal Y, Peterson SM, Brown CD, Ott J, Kumar A. Angiotensinogen gene polymorphism at -217 affects basal promoter activity and is associated with hypertension in African-Americans. *The Journal of Biological Chemistry* 277(39):36889-36896, 2002.
43. Chansel D, BE, Benetos A, Thomas S, Czekalski S, Ardaillou R, Soubrier F. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension* 34:423-429, 1999.
44. Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, Ard JD, Mortensen RM, Mitchell SR, Conlin PR, Kesari M. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *Journal of Hypertension* 19(11):1949-1956, 2001.
45. Nagy Z, Busjahn A, Bähring S, Faulhaber HD, Gohlke HR, Knoblauch H, Rosenthal M, Müller-Myhsok B, Schuster H, Luft FC. Quantitative trait loci for blood pressure exist near the IGF-1, the Liddle syndrome, the angiotensin II-receptor gene and the renin loci in man. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 10(8):1709-1716, 1999.
46. Strehlow K, Nickenig G, Roeling J, Wassmann S, Zolk O, Knorr A, Böhm M. AT(1) receptor regulation in salt-sensitive hypertension. *The American Journal of Physiology* 277(5 Pt 2):H1701-1707, 1999.
47. Vuagnat A, Giacche M, Hopkins PN, Azizi M, Hunt SC, Védie B, Corvol P, Williams GH, Jeunemaitre X. Blood pressure response to angiotensin II, low-density lipoprotein cholesterol and polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene in hypertensive sibling pairs. *J Mol Med (Berl)* 79(4):175-183, 2001.
48. Gross V, Milia AF, Plehm R, Inagami T, Luft FC. Long-term blood pressure telemetry in AT2 receptor-disrupted mice. *Journal of Hypertension* 18(7):955-961, 2000.
49. Mangrum AJ, Gomez RA, Norwood VF. Effects of AT(1A) receptor deletion on blood pressure and sodium excretion during altered dietary salt intake. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 283(3):F447-453, 2002.
50. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355(6357):262-265, 1992.
51. Connell JM, Fraser R, MacKenzie SM, Friel EC, Ingram MC, Holloway CD, Davies E. The impact of polymorphisms in the gene encoding aldosterone synthase (CYP11B2) on steroid synthesis and blood pressure regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 217(1-2):243-247, 2004.
52. Hautanen A, Toivanen P, Manttari M, Tenkanen L, Kupari M, Manninen V, Kayes KM, Rosenfeld S, White PC. Joint effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction. *Circulation* 100(22):2213-2218, 1999.

53. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, White PC. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 97(6):569-575, 1998.
54. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR, Broeckel U, Luchner A, Muscholl MW, Kurzinger S, Doring A, Hense HW, Riegger GA. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation* 99(17):2255-2260, 1999.
55. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nature Genetics* 19(3):279-281, 1998.
56. Sartorato P, Khaldi Y, Lapeyraque AL, Armanini D, Kuhnle U, Salomon R, Caprio M, Viengchareun S, Lombes M, Zennaro MC. Inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in Type I pseudohypoaldosteronism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 217(1-2):119-125, 2004.
57. Bianchi G, Cusi D. Association and linkage analysis of alpha-adducin polymorphism: is the glass half full or half empty? *American Journal of Hypertension* 13(6 Pt 1):739-743, 2000.
58. Staessen JA, Wang JG, Brand E, Barlassina C, Birkenhager WH, Herrmann SM, Fagard R, Tizzoni L, Bianchi G. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *Journal of Hypertension* 19(8):1349-1358, 2001.
59. Brand E, Kato N, Chatelain N, Krozowski ZS, Jeunemaitre X, Corvol P, Plouin PF, Cambien F, Pascoe L, Soubrier F. Structural analysis and evaluation of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11beta-HSD2) gene in human essential hypertension. *Journal of Hypertension* 16(11):1627-1633, 1998.
60. Marro ML, Scremin OU, Jordan MC, Huynh L, Porro F, Roos KP, Gajovic S, Baralle FE, Muro AF. Hypertension in beta-adducin-deficient mice. *Hypertension* 36(3):449-453, 2000.
61. Bianchi G, Tripodi G, Casari G, Salardi S, Barber BR, Garcia R, Leoni P, Torielli L, Cusi D, Ferrandi M, et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91(9):3999-4003, 1994.
62. Liddle GW BT, Coppage WSJ. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians* 76:199-213, 1963.
63. Persu A, Barbry P, Bassilana F, Houot AM, Mengual R, Lazdunski M, Corvol P, Jeunemaitre X. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in essential hypertension. *Hypertension* 32(1):129-137, 1998.
64. Iwai N, Baba S, Mannami T, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Ogata J. Association of sodium channel gamma-subunit promoter variant with blood pressure. *Hypertension* 38(1):86-89, 2001.
65. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Burleson L, Gill JR, Lifton RP. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 37(6):1458-1464, 2001.
66. Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, Lindblad U, Rastam L, Groop L, Hulthen UL. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension. *Hypertension* 36(3):389-394, 2000.
67. Wilson FH, Kahle KT, Sabath E, Lalioti MD, Rapson AK, Hoover RS, Hebert SC, Gamba G, Lifton RP. Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia: the Na-Cl cotransporter is inhibited by wild-type but not mutant WNK4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(2):680-684, 2003.
68. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *The Journal of Clinical Investigation* 111(7):1039-1045, 2003.
69. Gordon RD KS, Tunny TJ, Stowasser M. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Vol. 1. Raven, New York; 1995.
70. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nature Genetics* 14(2):152-156, 1996.
71. Jeck N, Waldegger S, Lampert A, Boehmer C, Waldegger P, Lang PA, Wissinger B, Friedrich B, Rislis T, Moehle R, Lang UE, Zill P, Bondy B, Schaeffeler E, Asante-Poku S, Seyberth H, Schwab M, Lang F. Activating mutation of the renal epithelial chloride channel ClC-Kb predisposing to hypertension. *Hypertension* 43(6):1175-1181, 2004.
72. Goldsmith DJ, Tribe RM, Poston L, Cappuccio FP, Markandu ND, MacGregor GA, Hilton PJ. Leucocyte intracellular pH and Na(+)-H⁺ exchange activity in essential hypertension: an in vitro study under physiological conditions. *Journal of Hypertension* 9(7):645-653, 1991.
73. Semplicini A, Canessa M, Mozzato MG, Ceolotto G, Marzola M, Buzzaccarini F, Casolino P, Pessina AC. Red blood cell Na⁺/H⁺ and Li⁺/Na⁺ exchange in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2(12 Pt 1):903-908, 1989.
74. Wehling M, Kasmayr J, Theisen K. The Na(+)-H⁺ exchanger is stimulated and cell volume increased in lymphocytes from patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension* 9(6):519-524, 1991.
75. Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Pouyssegur J, Lalouel JM. Exclusion of the Na(+)-H⁺ antiporter as a candidate gene in human essential hypertension. *Hypertension* 17(1):8-14, 1991.
76. Lewis JL, Warnock DG. Renal apical membrane sodium-hydrogen exchange in genetic salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 24(4):491-498, 1994.
77. Clark BA, Rosa RM, Epstein FH, Young JB, Landsberg L. Altered dopaminergic responses in hypertension. *Hypertension* 19(6 Pt 1):589-594, 1992.
78. Humphreys MH. Gamma-MSH, sodium metabolism, and salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 286(3):R417-430, 2004.
79. Dodic M, Moritz K, Koukoulas I, Wintour EM. Programmed hypertension: kidney, brain or both? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 13(9):403-408, 2002.
80. Zicha J KJ. Ontogenetic aspects of hypertension development: Analysis in the rat. *Physiological Reviews* 79:1227-1282, 1999.

Reproducibilidad y confiabilidad de un protocolo de monitoreo domiciliario de presión arterial de 4 días con mediciones del primer día y sin ellas

Autor: Dra. Jessica Barochiner

Institución: Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.



Jessica Barochiner describe para SIIC su artículo **Reproducibility and reliability of a 4-day HBPM protocol with and without first day measurements**. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, Elizondo CM, Giunta DH, Rada MA, Morales MS, Alfie J, Galarza CR, Waisman GD, editado en *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba* 68(4):149-53, Dic 2011. La colección en papel de *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2009. Indizada por LILACS, MEDLINE y **SIIC Data Bases**.

El monitoreo domiciliario de presión arterial (MDPA) está siendo utilizado cada vez con mayor frecuencia en la práctica clínica, ya que demostró múltiples ventajas por sobre el registro de presión arterial (PA) de consultorio, como por ejemplo, ser más reproducible, evitar el sesgo del observador, permitir obtener múltiples lecturas y diagnosticar hipertensión de guardapolvo blanco o efecto de guardapolvo blanco e hipertensión oculta.¹ Más aún, la PA domiciliar muestra una mayor correlación que la PA de consultorio con daño de órgano blanco y su regresión por el tratamiento, y con la incidencia de eventos cardiovasculares en la población general y en hipertensos tratados y no tratados,¹⁻⁴ a la vez que permite una evaluación más precisa de la reducción de la PA inducida por el tratamiento. El MDPA ofrece además ventajas sobre otros métodos de medición de la PA ambulatoria, como la mayor aceptación por parte de los pacientes, el menor costo y la posibilidad de realizar el seguimiento del tratamiento a largo plazo.⁵

Si bien los múltiples trabajos que existen en este campo han utilizado protocolos de medición diversos, en los últimos años se han publicado normas para la medición de la PA domiciliar que acuerdan

en realizar al menos 3 días⁶ de MDPA (idealmente 7), descartando el primer día de mediciones para el análisis, ya que éstas se consideran más inestables.^{1,5,6} Si bien en nuestro país se utilizan estas recomendaciones basadas fundamentalmente en poblaciones europeas y asiáticas, la aplicabilidad de dichas directrices no había sido testeada en nuestra población.

El objetivo del presente trabajo fue justamente determinar la reproducibilidad y la confiabilidad de un protocolo de MDPA de 4 días (con mediciones por duplicado matutinas, por la tarde y vespertinas) con exclusión o no del primer día, en pacientes adultos de un hospital comunitario de la República Argentina. Para ello se utilizó un equipo oscilométrico validado Omron HEM-705 CP (Omron Corp., Tokio, Japón), con brazalete adecuado a la circunferencia braquial del paciente. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que tuvieran menos de 16 lecturas válidas o no hubieran realizado los 4 días de monitoreo. En los 353 pacientes analizados (mediana de edad 67.8 años [RI 23.6], 65.7% mujeres) se calculó el promedio total de PA en los 4 días, así como los promedios de PA para cada día por separado, cuantificando la reproducibilidad por

medio de las correlaciones prueba-reprueba y la desviación estándar de las diferencias (DED) entre los promedios de PA obtenidos en diferentes días, y tomando como criterios de confiabilidad la estabilización de la media y su variabilidad, cuantificada mediante la desviación estándar (DE).

Este análisis nos permitió verificar que, en el primer día, el promedio de PA (y su DE) fue más elevado que en los días siguientes, y que la correlación prueba-reprueba entre los días 1 a 4 mejoraba con la exclusión del primer día. Asimismo, observamos un descenso en la DE de las diferencias de PA al realizar dicha exclusión. La reproducibilidad y la confiabilidad del método en nuestra población fueron similares a las informadas en trabajos previos.⁷ Cabe destacar que esta similitud se observa aun

cuando en nuestro trabajo utilizamos un protocolo de mediciones que incluye no sólo los períodos matutino y vespertino –como recomiendan las normativas internacionales– sino también abarca el período de la tarde, característica distintiva de nuestro protocolo que permite evaluar la PA en el ámbito laboral en aquellos pacientes que trabajan. Estos hallazgos nos han permitido arribar a la conclusión de que, en una población argentina, la aplicación de un protocolo de MDPA de 4 días que incluye mediciones matutinas, por la tarde y vespertinas, presenta una reproducibilidad y confiabilidad similares a las señaladas en publicaciones internacionales y que la exclusión del primer día de mediciones mejora dichos parámetros, por lo que las recomendaciones internacionales son aplicables a nuestra población.

Bibliografía

1. Pickering T, Phil D, Houston Miller N, et al. Call to Action on Use and Reimbursement for Home Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 52:10-29, 2008.
2. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 16:971-975, 1998.
3. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J et al. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 55:1346-1351, 2010.
4. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of masked hypertension detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291:1342-1349, 2004.
5. Parati G, Stergiou G, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 26:1505-1530, 2008.
6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for Home blood pressure monitoring. *J Human Hypertens* 24(12):779-85, 2010.
7. Stergiou G, Skeva I, Zourbaki A et al. Self monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 16:725-731, 1998.

El estrés oxidativo induce un aumento de la contractilidad en los injertos de vena independiente de la función endotelial. Papel de la hipertensión arterial

Autor: Dra. María Peral de Bruno

Institución: Departamento Biomédico, Orientación Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán - INSIBIO, CCT, CONICET, Tucumán, Argentina.



María Peral de Bruno describe para SIIC su artículo **Oxidative stress in hypertensive patients induces an increased contractility in vein grafts independent of endothelial function**. Joo Turoni C, Marañón R, Karbiner M, Muntaner J, Proto V, Peral de Bruno M, editado en *International Journal of Hypertension* 2011, ID 902129, Epub 2011, Nov 13. La colección en papel de *International Journal of Hypertension* ingresó en la Biblioteca Biomédica

SIIC en 2012. Indizada por **SIIC Data Bases**.

En la cirugía de *bypass* coronario, se usan frecuentemente arteria mamarias (AM) y venas safenas (VS). Sin embargo, las VS presentarían un rendimiento a largo plazo. La biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) estaría involucrada en este desempeño del injerto. En nuestro laboratorio demostramos, en AM, la liberación de NO extraendotelial a partir de una NO sintasa neuronal (nNOS) presente en las células musculares lisas vasculares.¹ El estrés oxidativo altera la biodisponibilidad de NO,² por lo que la biodisponibilidad de NO y el estrés oxidativo podrían afectar la reactividad vascular de las VS y su rendimiento.

Objetivo

Evaluar el impacto del estrés oxidativo en la reactividad vascular a vasoconstrictores y la biodisponibilidad de NO en VS con disfunción endotelial de pacientes hipertensos (HT).

Métodos

La función endotelial, la reactividad vascular, el estado oxidativo y la biodisponibilidad de NO se evaluaron en anillos aislados de VS de pacientes HT y normotensos (NT).

La función endotelial se ensayó *in vitro* mediante respuesta a acetilcolina sobre una precontractura a noradrenalina (NE) y por inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD34. Sólo se usaron para el presente trabajo anillos de VS con disfunción endotelial.

La reactividad vascular a agentes vasoactivos se evaluó a precarga de 3 g en una cámara de órgano aislado mediante curva de respuesta acumulada (CRA) a NE y angiotensina II (Ang II), en ausencia o presencia de agentes antioxidantes o del inhibidor competitivo de las NOS N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME).

El estado oxidativo se evaluó mediante la medición de proteínas carboniladas, dienos conjugados (producto primario de la peroxidación lipídica), relación glutatión oxidado/reducido y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en homogenatos de VS.

La biodisponibilidad de NO se midió mediante reacción de Griess (que evalúa los nitritos presentes) y por medición directa de NO con un electrodo tipo membrana (ISO-NOP; WPI, USA) en anillos de VS sujetos a precarga de 3 g.

Resultados

La NE y la Ang II produjeron una contracción dependiente de la dosis, tanto en anillos de HT como de NT; sin embargo, los anillos de HT presentaron una hiperreactividad a estos agentes con respecto a NT. Esta hiperreactividad fue revertida por incubación con el antioxidante difenileno ioduro (DPI). En NT, el DPI no alteró la reactividad a NE y Ang II.

La incubación con L-NAME aumentó la respuesta contráctil a NE y Ang II sólo en NT.

Se encontraron niveles determinables de NO en VS, incluso en ausencia de la función endotelial, en NT y HT; no obstante, los niveles de nitritos fueron mayores en NT que en HT ($1\ 066.1 \pm 86.3$ pmol/mg, $n = 11$ frente a 487.8 ± 51.6 , $n = 23$, $p < 0.01$). Los contenidos de nitritos fueron inhibidos por incubación con L-NAME y S-metil-L-tiocitrulina (inhibidor de nNOS) en HT y NT. La administración de L-arginina revirtió el efecto de L-NAME y S-metil-L-tiocitrulina. La incubación con antioxidantes (tempol y DPI) aumentó los niveles de nitritos y los contenidos de NO sólo en HT.

Para corroborar la fuente extraendotelial de NO, se realizó también inmunomarcación con anticuerpos anti-nNOS, con lo cual se observó tinción positiva en las células musculares lisas. El área de tinción con el anticuerpo fue mayor en NT que en HT.

Los homogenatos de VS de HT tuvieron mayor contenido de proteínas carbonizadas y dienos conjugados, mayor relación glutatión oxidado/reducido y TBARS en comparación con los homogenatos de NT.

Conclusiones

Existe, en SV, una liberación extraendotelial de NO que contrarregula la contractilidad. Sin embargo, esta acción podría ser alterada en situaciones de hipertensión arterial por un aumento del estrés oxidativo o una disminución de la capacidad de producir NO a través de la nNOS. Deben llevarse a cabo más estudios para evaluar la repercusión de estos resultados en las tasas de permeabilidad del injerto venoso.

Bibliografía

1. Internal Mammary Arterial Grafts Reactivity in Hypertensive Patients. Role of Stretching in Extra-endothelial Nitric Oxide. Joo Turoni C, Peral de Bruno M, Coviello A, Marañón R, Herrera R, Muntaner J, Proto V. Clin and Exp Hyp 29:327-344, 2007.
2. Nitric Oxide Modulates Reactivity to Angiotensin II in Internal Mammary Arterial Grafts in Hypertensive Patients without Associated Risk Factors. Joo Turoni C, Marañón R, Proto V, Herrera R, Peral de Bruno M. Clin and Exp Hyp, 2011.

Relación triglicéridos/HDLc, resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiometabólicos en hombres y mujeres

Autor: Dr. Martín Salazar

Institución: Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario General San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina.



Martín Salazar describe para SIIC su artículo **Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women**. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbín E, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM, editado en **American Journal of Cardiology** 109(12):1749-53, Jun 2012. La colección

en papel de *American Journal of Cardiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2012. Indizada por Scopus, Science Citation Index, Nutrition Research Newsletter, MEDLINE, Index to Dental Literature, Index to Scientific Reviews, EMBASE/Excerpta Medica, Current Advances in Ecological and Environmental Sciences, Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature, Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, y **SIIC Data Bases**.

Gerald Reaven, a fines de la década de los 80, sugirió que la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensadora podían ser la causa subyacente de un conjunto de anormalidades relacionadas con las enfermedades cardiovasculares y metabólicas: intolerancia a la glucosa-diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia caracterizada por niveles de triglicéridos (TG) elevados y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajos.¹ De hecho, se ha demostrado que los individuos aparentemente sanos ubicados en el cuartil superior de la distribución de los valores de la insulina en ayunas tienen mayor riesgo de presentar estas anormalidades.² Los términos “síndrome X” y “síndrome metabólico” fueron inicialmente acuñados como conceptos fisiopatológicos para referirse a los individuos con este riesgo cardiometabólico.

Ante la carencia de herramientas para medir la insulinoresistencia en la práctica clínica y de técnicas estandarizadas y de coste razonable para medir los niveles de insulinemia, algunas entidades

científicas propusieron identificar al síndrome metabólico por una sumatoria de criterios. Surgieron así diferentes versiones de estos criterios y, recientemente, fueron publicados “criterios armonizados” por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) y el Instituto del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (NHLBI, por sus siglas en inglés).³

Sin embargo, el síndrome metabólico dista de ser una herramienta ideal para la detección de los pacientes insulinoresistentes, ya que tiene una especificidad razonable pero baja sensibilidad.⁴ Por otro lado, no se han definido los umbrales del perímetro de cintura a usar en distintos grupos étnicos y las varias combinaciones posibles de criterios identifican fenotipos diferentes. Por estos motivos, sería de indudable interés para la práctica clínica hallar una herramienta simple y ampliamente disponible para identificar a los pacientes insulinoresistentes.

Los niveles de TG y de HDLc están relacionados independientemente con el depósito de glucosa me-

diado por insulina, y la relación TG/HDLc también se halla vinculada independientemente con las mediciones de la acción de la insulina y con el nivel de insulina plasmática. La relación TG/HDLc ha sido propuesta para la identificación, en la práctica diaria, de los sujetos insulinoresistentes. El valor de corte más conveniente para esta tarea ha variado en función de la etnia; así, en las últimas publicaciones se ha propuesto para los caucásicos un valor de corte de 3, sin un análisis diferencial por género.⁵ No obstante, la validez de un mismo umbral para ambos sexos es objetable porque existen conocidas diferencias en el metabolismo de los lípidos entre ambos géneros,⁶ y porque los criterios del síndrome metabólico emplean diferentes umbrales de HDLc para los hombres y las mujeres.

Así, el objetivo de nuestro estudio fue determinar los valores de corte género-específicos para la relación TG/HDLc. Uniendo dos muestras poblacionales aleatorias provenientes de ciudades rurales de la provincia de Buenos Aires, Rauch y San Andrés de Giles, se obtuvo una muestra de más de 1 500 habitantes, con una media de edad de aproximadamente 45 años. A pesar de no haber diferencias en la edad entre los sexos, el índice de masa corporal, la insulina plasmática en ayunas, el HOMA-IR, los niveles de TG, de HDLc y la relación TG/HDLc fueron claramente distintos en las mujeres y en los hombres ($p < 0.001$). Cuando la distribución de la relación TG/HDLc fue analizada por cuartiles, el valor de corte de los cuartiles superiores también fue diferente en mujeres y hombres, 2.5 y 3.5, respectivamente.

En el estudio dividimos a la muestra utilizando estos umbrales género-específicos, y los valores de la insulina plasmática (10.7 frente a 10.7 $\mu\text{U/ml}$, $p = 0.963$) y del HOMA-IR (2.53 frente a 2.63, $p = 0.584$) fueron muy similares en hombres y mujeres. Cuando se analizaron la sensibilidad y la especificidad de estos valores de corte para identificar a los individuos insulinoresistentes (definidos por los cuartiles superiores de la insulina plasmática en ayunas o del HOMA-IR), también los valores fueron casi idénticos entre los géneros. Cabe destacar que la sensibilidad y la especificidad halladas ($\sim 43\%$ y $\sim 82\%$, respectivamente) fueron similares a las publicadas previamente para el diagnóstico del síndrome metabólico.⁴ Por último, si nuestro análisis se hubiera efectuado en la muestra entera y no dividida por género, el valor de corte obtenido sería aproximadamente 3, similar al recomendado anteriormente.

Además de apoyar la utilidad de la relación TG/HDLc para detectar riesgo cardiovascular, nuestro trabajo demuestra que los valores para definir grados equivalentes de insulinoresistencia son diferentes en los hombres y en las mujeres. Al respecto, parecería que los nuevos umbrales propuestos para nuestro medio, 2.5 para las mujeres y 3.5 para los varones, tienen características operativas muy cercanas a las de los criterios del síndrome metabólico. Por este motivo, esta relación, simple y no dependiente de mediciones aún no estandarizadas como el perímetro de cintura, merecería ser analizada prospectivamente para evaluar si predice o no eventos cardiovasculares.

Bibliografía

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
2. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Delsignore R, Reaven GM. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: The Barilla factory revisited. *Metabolism* 48:989-994, 1999.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645, 2009.
4. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Echeverría RF, Reaven GM. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk. *Diab Vasc Dis Res* 8:109-116, 2011.
5. Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 7:4, 2008.
6. Olefsky J, Farquhar JW, Reaven GM. Sex difference in the kinetics of triglyceride metabolism in normal and hypertriglyceridaemic human subjects. *Eur J Clin Invest* 4:121-127, 1974.

Influencia de la sal ingerida sobre la concentración de sodio plasmático y la presión arterial sistólica

Autor: Dr. Marcelo Orías

Institución: Jefe Servicio de Nefrología, Sanatorio Allende;
Director Laboratorio Genética de HTA, Instituto de Investigación
Médica Mercedes y Martín Ferreyra, INIMEC-CONICET,
Córdoba, Argentina.

Este artículo explora la relación entre la ingesta aguda de sal y su efecto sobre la concentración de sodio plasmático [Na] y la presión arterial (PA). La relación entre la ingesta de sal y PA es poco clara ya que en algunos pacientes hay una notoria relación positiva entre la ingesta y la PA en forma crónica, mientras que en otros no es así. Menos se sabe sobre el efecto de una ingesta importante de sodio y PA en forma aguda.

Se exploró el efecto de una ingesta de sal de 6 g en sopa frente a la ausencia de sal en 10 voluntarios sanos, en un estudio con diseño aleatorizado y cruzado. Hubo un aumento neto de 3.13 ± 0.75 mmol/l en la [Na] en el grupo de ingesta salada. La PA aumentó con la ingesta de sal y hubo una correlación positiva entre [Na] y PA. Por cada 1 mmol/l de incremento de [Na] hubo un aumento de PA sistólica de 1.91 mm Hg.

Por lo tanto, los autores concluyeron que la [Na] y la PA aumentan con la ingesta de sal en forma aguda. Postularon que el aumento de la [Na] y la osmolaridad plasmática estimulan la salida de líquido intracelular como compensación, y esto produce aumento de sed y estimulación de la hormona antidiurética (HAD), que disminuye la pérdida de agua por el riñón. El aumento de la [Na] y de la retención de líquido incrementa la volemia y, por lo tanto, la PA. La falta de medición de HAD, renina, aldosterona y péptido natriurético atrial en plasma limita la aceptación de la teoría, pero es ciertamente posible.

Si bien hay una correlación positiva entre PA y [Na], ésta es solamente de 0.42. Además, si se observa detenidamente la figura 5 del artículo original y se analizan los datos con rigor, se puede deducir que hay muchos pacientes que aumentan la PA y no en gran medida la [Na], y viceversa.

La PA aumenta a los 60 minutos y permanece hasta los 180 minutos (figura 4 del artículo original). La PA no presenta diferencias a partir de los 240 minutos, en ambos grupos.

En síntesis, éste es un artículo sumamente interesante, porque con metodología simple, se demuestra la importancia que puede tener la ingesta aguda de sodio sobre la PA, algo que en general no es tenido en cuenta en la práctica clínica.

Comentario realizado por el **Dr. Marcelo Orías** sobre la base del artículo *Dietary salt influences post prandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure*, Sickling RS, He FJ, Markanen ND, Mac Gregor GA, integrantes del Department of Cardiovascular Medicine, St George's University of London, London, UK.

El artículo original fue editado por *Kidney International* 81:407-411, 2012.

Tres en uno: seguridad, eficacia y aceptación del paciente de la asociación fija de tres fármacos

Autor: Dr. Mario Bendersky

Institución: Profesor de Farmacología, Universidad Nacional de Córdoba; Director de la Maestría en Hipertensión Arterial, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

La mayor parte de los pacientes hipertensos, sobre todo aquellos con presión arterial (PA) más elevada, como por ejemplo los hipertensos en estadio II, necesitarán asociaciones de drogas antihipertensivas para lograr un adecuado control tensional.

Las asociaciones fijas, que reúnen las drogas en una sola forma farmacéutica y permiten una única toma diaria, han demostrado inducir mayor cumplimiento de los pacientes, a corto y largo plazo. Además, algunos estudios muestran que el control tensional también es mejor si se usan asociaciones fijas.

No obstante, tenemos pacientes con respuesta tensional insuficiente a pesar de recibir dos drogas en dosis suficientes. Una opción interesante para esos pacientes es la asociación fija, en un solo comprimido, de tres drogas antihipertensivas, siempre tratando de conservar los detalles farmacológicos necesarios, como mecanismos de acción complementarios y farmacocinética compatible entre los tres fármacos.

En la revisión *Three in one: safety, efficacy, and patient acceptability of triple fixed-dose combination medicine in the management of hipertensión*, publicada por Taylor y Ragbir en *Patient Preference and Adherence*, se analizan los resultados de tres estudios aleatorizados efectuados con la asociación fija de tres antihipertensivos, en pacientes que no lograron buen control tensional con dos fármacos. Los tres trabajos valoraron el efecto de una asociación fija, que siempre contenía amlodipina 10 mg y un bloqueante cálcico dihidropiridínico de vida media prolongada –hidroclorotiazida 25 mg–, y una tercera droga variable, que siempre fue un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): olmesartán 40 mg (2 494 pacientes, 8 semanas de duración), valsartán 320 mg (2 271 pacientes, 9 semanas de duración) o aliskiren 300 mg (1 191 pacientes, 8 semanas de duración).

Las tres investigaciones tuvieron un diseño similar, a doble ciego, y en cada uno de los tres casos la triple combinación se comparó con otro grupo, cuyos integrantes recibieron terapia de combinación de sólo dos drogas. Por ejemplo, uno de los estudios tuvo una rama de olmesartán/hidroclorotiazida (HCT), otra de olmesartán/amlodipina, una tercer rama de amlodipina/HCT y, por supuesto, la rama con la triple combinación olmesartan/HCT/amlodipina.

En los tres ensayos se efectuaron subestudios con monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), en los cuales se evaluó la eficacia antihipertensiva de una forma más confiable.

Las tres asociaciones fijas de dosis máximas evaluadas permitieron disminuir la PA de los pacientes con hipertensión en estadio II en forma bastante similar, entre 37 y 40 mm Hg de PA sistólica y entre 21 y 25 mm Hg de PA diastólica. En todos los casos, la disminución fue superior al descenso logrado con las dobles asociaciones probadas. El descenso de la PA en la medición ambulatoria fue, como se esperaba, menor que la disminución lograda en las mediciones en consultorio, pero confirmaron los resultados de éstas en las comparaciones entre grupos. Los subestudios en grupos de distinto sexo, pacientes añosos, diabéticos, obesos, con síndrome metabólico y en diferentes minorías étnicas arrojaron resultados congruentes con los obtenidos para el grupo general. Asimismo, la tolerancia fue buena y los efectos adversos mínimos, en general leves, los más frecuentes de los cuales fueron los edemas y las cefaleas.

Una ventaja de las asociaciones fijas es el mayor cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes a largo plazo. Sin embargo, esto se verificó en trabajos con doble asociación de fármacos y no triple. La extrapolación de datos se puede deducir, pero todavía no contamos con la información suficiente. También es necesaria mayor evidencia sobre si las asociaciones fijas inducen una cantidad igual o menor de efectos adversos y, sobre todo, si producen una mejoría mayor que las asociaciones libres y menor morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular.

Comentario realizado por el **Dr. Mario Bendersky** sobre la base del artículo *Three in one: safety, efficacy, and patient acceptability of triple fixed-dose combination medicine in the management of hypertension*, de los autores Taylor AA, Ragbir S, integrantes del Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU. El artículo original fue editado por *Patient Prefer Adherente* 6:555-563, 2012.

Aldosteronismo primario: Evidencias en contra de una segunda epidemia

Autor: Dr. Marcos Marín

Institución: Jefe de la Sección Hipertensión, Policlínica Bancaria;
Ex Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial,
Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina.

Una de las controversias más importantes de los últimos años, en el campo de la hipertensión secundaria, es establecer la verdadera prevalencia del aldosteronismo primario (AP).

La primera epidemia de AP fue sugerida por Conn en 1960, cuando publicó una prevalencia del 20%. Luego, y durante varias décadas, esto no pudo ser corroborado y se concluyó que había existido un sesgo por la derivación de pacientes a su centro.

Sin embargo, en la década de 1990, luego de las publicaciones de Gordon, aparecen múltiples estudios de prevalencia de AP en hipertensos normopotasémicos, en los que se utilizó el cociente aldosterona/renina (Aldo/ARP) como parámetro de rastreo, que determinan la segunda epidemia de AP, con prevalencias que oscilan entre un 10% y un 20%.

Una de las objeciones de Kaplan en su artículo, es la escasa información acerca de la evolución de los pacientes con diagnóstico de AP y las adrenalectomías. En algunos trabajos se ha informado que sólo entre un 30% y un 40% de los adenomas presentan mutaciones genéticas, y que en un futuro, la determinación en sangre periférica de estas células con mutaciones podría ser de ayuda para el diagnóstico definitivo.

El cociente Aldo/ARP aceptado como primer paso para llegar al diagnóstico de AP es criticado por el autor por varios motivos. En principio, se debería suspender la medicación que afecte el eje renina-angiotensina-aldosterona, si bien esto puede traer serias consecuencias para el paciente. En segundo lugar, puede haber hasta un 50% de falsos positivos, por lo cual se impone una prueba que lo confirme. El valor de corte de anormalidad puede ser muy amplio, entre 20 y 69. La principal variable de confusión es la actividad de la renina plasmática disminuida, que se observa en el 30% de los pacientes hipertensos. Así, para los casos en los cuales los valores de ARP son de 0.1 ng/ml/h, valores de Aldo de 6 ng/dl, totalmente normales, darían un cociente de 60, lo que para algunos indicaría la sospecha de AP. Kaplan propone como presunción diagnóstica utilizar solamente valores de ARP por debajo de 0.6 ng/ml/h y valores de Aldo por encima de 15 ng/dl, independientemente del cociente.

Otro de los temas controvertidos es en cuáles pacientes deberíamos presumir la presencia de AP. Las normas de la Sociedad de Endocrinología recomiendan cuatro grupos: los hipertensos con valores por encima de 160/100 mm Hg, refractarios, hipopotasémicos espontáneos o no y aquellos con incidentaloma suprarrenal. El autor realiza un análisis de costos y, teniendo en cuenta la gran cantidad de falsos positivos, considera que sólo en los últimos tres grupos de pacientes se deberían presumir y confirmar el diagnóstico con prueba de supresión, aunque reconoce que la prueba ideal todavía no existe. El método de referencia sigue siendo la determinación de Aldo en venas adrenales, práctica que se considera riesgosa y costosa. A su vez, la cirugía tiene un bajo grado de curación, del 42%.

Por las dificultades diagnósticas, los altos costos, los riesgos y la baja tasa de curación con la cirugía, Kaplan propone como alternativa una solución a este problema: la mayor utilización de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (RMC), espironolactona o eplerenona, no sólo en los pacientes con sospecha de AP, sino también en los hipertensos en general, con los cuidados que esto implica. No

obstante, es consciente que para esta recomendación debería existir un ensayo clínico aleatorizado que evalúe la seguridad, la eficacia y la disminución de la morbimortalidad de los antagonistas de los RMC en la hipertensión arterial.

Comentario realizado por el **Dr. Marcos Marín** sobre la base del artículo *Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic*, del autor Kaplan NM, integrante de la University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension 30:1899-1902, 2012*.

Prevalencia de prehipertensión en adolescentes

Autor: Dra. Rosa Simsolo

Institución: Consultorio de Hipertensión Arterial, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La prevalencia estimada de prehipertensión (presión arterial [PA] > percentil 90 y < percentil 95 o \geq 120/80 mm Hg) en niños y adolescentes varía del 9.5% al 24%, con la medición de la PA en una sola ocasión. El objetivo del trabajo fue evaluar la prevalencia de prehipertensión persistente en adolescentes. Se estudiaron 1 010 adolescentes escolares de Houston, Texas, con una edad promedio de 15.4 ± 1.1 años, 45.2% varones. El 41% tenía sobrepeso u obesidad. En la primera visita se realizaron 4 tomas de presión por método oscilométrico. Se utilizó el promedio de la 2ª a la 4ª toma para clasificar la PA. Los estudiantes con PA \geq percentil 90 o de 120/80 mm Hg en la primera visita fueron reevaluados en 2 visitas más. Se empleó una variante de la clasificación habitual de PA: normal (PA < percentil 90 o < 120/80 mm Hg) en la 1ª visita y normal en el seguimiento); variable (PA > percentil 90 o de 120/80 mm Hg en las 3 visitas pero sin cumplir con los criterios de hipertensión). Un subgrupo de PA “anormal” incluyó prehipertensión persistente (en las 3 visitas) e hipertensión. El 71.1% de los adolescentes estudiados tuvo PA normal. La prevalencia de prehipertensión persistente fue del 4% y de hipertensión del 2.5%. Si se considera sólo la 1ª visita, la prevalencia de prehipertensión asciende a 19.9%. Más de la mitad de los adolescentes con PA elevada en la 1ª visita tuvieron luego PA normal (51.7%), un 7.5% tuvo la PA fluctuante entre prehipertensión e hipertensión en las 3 visitas. Los varones tuvieron más probabilidad de tener PA elevada. La frecuencia cardíaca y el índice de masa corporal tendieron a aumentar con la PA, y fueron significativamente más altos en los hipertensos. La obesidad aumentó la probabilidad de tener PA variable y anormal (*odds ratio* [OR]: 3.9 y 3.4, respectivamente) y significativamente más la probabilidad de presentar hipertensión (OR 29.7). En conclusión, un 30% de los adolescentes tuvo al menos un registro de PA elevada, que estuvo influenciada significativamente por la obesidad.

Comentario realizado por la **Dra. Rosa Simsolo** sobre la base del artículo *Prevalence of persistent prehypertension in adolescents*, de los autores Acosta AA, Samuels JA, Portman RJ, Redwine KM, integrantes del Texas A&M University College of Medicine, Temple, Texas, EE.UU.

El artículo original fue editado por *Journal of Pediatrics* 160(5):757-61, May 2012.

El hematocrito predice mortalidad a largo plazo, en forma no lineal y específica por sexo en adultos hipertensos

Autor: Dr. Alberto S. Villamil

Institución: Jefe Hipertensión Arterial, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Jefe Cardiología Preventiva, Hospital Dr. Cosme Argerich, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Se sabe, desde hace mucho tiempo, que el hematocrito predice eventos cardiovasculares y mortalidad. Lo novedoso de este trabajo, con gran número de pacientes y con un seguimiento prolongado, es la diferencia por sexo de dicha relación. Mientras que en varones se observa una curva en J que asocia hematocrito con mortalidad cardiovascular, en mujeres es una curva en U. Además, en hombres predice muerte cardiovascular, mientras que en mujeres se relaciona con muertes no cardiovasculares.

Los autores especulan en que esta diferencia por género puede estar relacionada con el estado hormonal, la menopausia y el efecto de los estrógenos naturales o de la posible terapia de reemplazo que algunas mujeres puedan estar recibiendo, pero éstas son sólo hipótesis de trabajo.

También existe una diferencia genérica en el valor de corte a partir del cual el hematocrito incrementa el riesgo. En varones, el límite seguro varía entre 42% y 44%, pero en mujeres es más bajo, con valores entre 38% y 42%.

Asimismo, el efecto en la mortalidad es independiente del buen control de la presión arterial, aunque los pacientes no controlados presentan un mayor número de eventos.

Creo interesante destacar que estos datos provienen de una población de hipertensos adultos de entre 40 y 60 años de edad y de raza blanca. En contraposición, hace 30 años el Dr. Stevo Julius, trabajando con hipertensos limítrofes, más jóvenes y en etapa hiperdinámica, observó que una expansión de 150 ml del volumen plasmático (asociado con una leve reducción del hematocrito), explicaba parte de los mecanismos por los cuales la hipertensión hiperdinámica inicial caracterizada por elevado volumen minuto, evolucionaba hacia hipertensión con resistencias vasculares elevadas y gasto cardíaco normal.

Así, el hematocrito puede relacionarse de manera diferente con la fisiopatología de la hipertensión arterial y el riesgo de mortalidad, en distintas etapas de la vida

Comentario realizado por el **Dr. Alberto S. Villamil** sobre la base del artículo *Hematocrit Predicts Long-Term Mortality in a Nonlinear and Sex-Specific Manner in Hypertensive Adults*, de los autores Paul L, Jeemon P, Hewitt J, McCallum L, Higgins P, Walters M, McClure J, Dawson J, Meredith P, Jones GC, Muir S, Dominiczak AF, Lowe G, McInnes GT, Padmanabhan S, integrantes de la University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido.

El artículo original fue editado por *Hypertension* 60:631-638, 2012.