



Volumen 12, Número 4, Abril, 2004

Resúmenes SIIC

● EL SIMVASTATIN ES MAS EFICAZ QUE EL ATORVASTATIN EN EL AUMENTO DEL HDLc

Houston, EE.UU.

El tratamiento con simvastatín es más efectivo que con atorvastatín en el aumento de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteína A-I en pacientes con hipercolesterolemia, ventaja también observada en personas con bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad o síndrome metabólico.

American Heart Journal 146(5):862-869, Nov 2003

Autores:

Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Baylor College of Medicine, Houston; Duke University Medical Center, Durham; Heart Disease Prevention Clinic, Minneapolis; Chicago Center for Clinical Research, Chicago; EE.UU.

Título original:

[Effect on High-Density Lipoprotein Cholesterol of Maximum Dose Simvastatin and Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolemia: Results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS)]

Título en castellano:

Efecto de Dosis Máximas de Simvastatín y Atorvastatín sobre el Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad en Pacientes con Hipercolesterolemia: Resultados del Estudio Comparativo de Eficacia y Seguridad HDL (CHESS)

Introducción

Los tratamientos hipolipemiantes en pacientes con niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) reducen los eventos de enfermedad coronaria (EC) en la prevención primaria y secundaria. En el estudio *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention (AFCAPS/TexCAPS)*, los cambios en las apolipoproteínas (apo) A-I y B logrados con tratamiento con lovastatín fueron los mejores predictores de primer evento de EC. En el *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)*, el tratamiento con gemfibrozilo aumentó el HDLc en 6%, lo que produjo una reducción de los eventos de EC en 22%, si bien no hubo cambios en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Los efectos de cada estatina sobre el HDLc son diferentes. Simvastatín es más eficaz en aumentar el HDLc y la apo A-I que atorvastatín, y tiene menos incidencia de alteración de la función hepática. Este estudio se diseñó para comparar la eficacia de 80 mg de simvastatín vs. 80 mg de atorvastatín en el aumento del HDLc y la apo A-I en pacientes hipercolesterolémicos y la seguridad de las drogas en dosis máximas.

Métodos

Los pacientes incluidos (hipercolesterolémicos) fueron categorizados de la siguiente manera: 1) LDLc = 130 mg/dl en pacientes con EC, = 160 mg/dl en pacientes sin EC y con 2 factores de riesgo o más y = 190 mg/dl en pacientes sin EC y con más de 2 factores de riesgo; 2) los pacientes con diabetes se consideraron equivalentes de EC; 3) LDLc = 130 en pacientes con HDLc = 40 mg/dl (hombres) o = 50 mg/dl (mujeres) más 2 factores de riesgo. Todos los pacientes

tenían niveles de triglicéridos < 400 mg/dl. Se definió como síndrome metabólico la presencia de 3 o más de los siguientes parámetros: 1) índice de masa corporal = 30 kg/m^2 ; 2) nivel de triglicéridos = 150 mg/dl; 3) HDLc < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres); 4) hipertensión o uso de medicación antihipertensiva o presión arterial = 130/85 mm Hg; y 5) diabetes tipo 2, uso de medicación antidiabética, o glucemia en ayunas = 110 mg/dl. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir simvastatín o atorvastatín en dosis de 80 mg/día por 24 semanas. El punto final primario de eficacia fue el cambio porcentual en el HDLc promediado entre las semanas 6 a 12 (semanas 6/12). Los puntos finales secundarios fueron los cambios en apo A-I en las semanas 6/12, y en HDLc y apo A-I promediado entre las semanas 18 a 24 (semanas 18/24). Se analizaron los eventos adversos de laboratorio. Los puntos finales de seguridad incluyeron elevaciones consecutivas de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), así como eventos adversos gastrointestinales. También se controlaron los cambios en la creatinquinasa muscular (CK), y fosfatasa alcalina (PAL).

Resultados

El tratamiento con simvastatín logró mayores incrementos en HDLc y apo A-I que el atorvastatín, tanto para las semanas 6/12 como 18/24. En las semanas 6/12, los tratados con simvastatín tenían incrementos significativos en el HDLc de 8.9% en comparación con 3.6% en el grupo de atorvastatín, así como incremento significativo en apo A-I de 4.9% en comparación con una disminución de -0.9% en los que recibieron atorvastatín. Los resultados fueron similares en las semanas 18/24. En ambos grupos de tratamiento, 29% de los pacientes tenían valores basales de HDLc < 40 mg/dl, y los resultados antes mencionados se observaron en pacientes con ambos estratos de HDLc (< 40 mg/dl o MAYOR O IGUAL QUE 40 mg/dl). Los pacientes con síndrome metabólico representaban el 49% del total de los incluidos. En estos sujetos, al igual que lo observado en toda la cohorte, el tratamiento con simvastatín logró mayores incrementos en los niveles de HDLc y apo A-I que el tratamiento con atorvastatín. Ambas drogas redujeron en forma significativa los niveles de LDLc. En las semanas 6/12 la disminución promedio fue de -45.4% para simvastatín y de -53.5% para atorvastatín. La diferencia fue estadísticamente significativa, con resultados similares en las semanas 18/24. En el caso de los triglicéridos, el porcentaje de cambio fue significativo en el tratamiento con ambas drogas: -25.8% para simvastatín y -34.1% para atorvastatín en las semanas 6/12. La diferencia fue estadísticamente significativa, y similar para las semanas 18/24. No se observaron eventos adversos graves en ninguno de los dos grupos de tratamiento ni diferencias significativas en el número de eventos adversos gastrointestinales relacionados con las drogas. Los eventos adversos gastrointestinales más comúnmente observados fueron diarrea, constipación y náuseas. Los eventos adversos musculares más comunes relacionados con las drogas, que produjeron su discontinuación, fueron mialgia, artralgia, debilidad muscular, calambres, rigidez y dolores corporales. Ninguno de estos síntomas se asoció a elevaciones importantes de la CK. Los pacientes tratados con atorvastatín tuvieron más posibilidades de presentar elevaciones significativas en ALT, mientras que no hubo diferencias para AST. La mayoría de las elevaciones consecutivas en ALT se presentaron en mujeres tratadas con atorvastatín. En el caso de PAL se vieron elevaciones consecutivas significativas en 5 pacientes en el grupo de atorvastatín, y ninguno en el de simvastatín. Ninguno de los pacientes en los dos grupos presentó manifestaciones clínicas de miopatía.

Discusión

A las dosis máximas recomendadas, simvastatín produjo mayor incremento del HDLc y apo A-I que atorvastatín. Esto confirma estudios previos pero, a diferencia de ellos, este trabajo se diseñó para incluir más pacientes con niveles bajos de HDLc, y así poder evaluar el efecto de la medicación en dos subpoblaciones: pacientes con HDLc < 40 mg/dl y con síndrome metabólico. En ambos subgrupos, simvastatín produjo mayores incrementos de HDLc en comparación con atorvastatín, en las 24 semanas de tratamiento. Se demostró previamente la importancia de incrementos aun pequeños en los niveles de HDLc en la disminución de los eventos de EC, en pacientes con bajos niveles de HDLc: en el VA/HIT, pequeños incrementos del orden del 6% en el HDLc logrados con tratamiento con gemfibrozil, acompañados de reducciones del 29% en el nivel de triglicéridos, en pacientes con EC y niveles normales de LDLc, lograron reducir los eventos cardiovasculares en 22%. Esto sugiere que aun los aumentos moderados del HDLc son importantes, afirman los autores. Esto está apoyado por los resultados observados en el estudio AFCAPS/TexCAPS, en el cual se vio que los niveles basales de LDLc, HDLc, apo A-I y apo B son predictores significativos de primer evento coronario agudo, pero en el análisis de cambios en los

lípidos y las lipoproteínas y de reducción de eventos, asociados con el tratamiento, se observó que la proporción apo B/apo A-I es la que mejor predice riesgo de EC, y sólo el porcentaje de cambio en apo A-I fue predictor significativo en todos los modelos. Sobre la base de estudios previos se puede afirmar que cada mg/dl de aumento en HDLc reduciría el riesgo de evento de EC en 2% en los hombres y 3% en las mujeres. La apo A-I es el mejor predictor de EC en muchos estudios epidemiológicos. Dada la importancia del HDLc en la predicción de eventos de EC, las guías indican tratar todas las personas con niveles < 40 mg/dl. Las estatinas aumentan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y disminuyen la lipemia posprandial. La reducción de los triglicéridos puede depender del aumento de la expresión de los receptores de LDLc, del aumento de la expresión de lipoproteinlipasa, y de la reducción de la expresión de apo C-III, así como de la reducción de la proporción de lipoproteínas de muy baja densidad VLDL. La reducción en la lipemia posprandial y las lipoproteínas ricas en triglicéridos puede aumentar el HDLc, al reducir el intercambio de HDLc a lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las estatinas también tienen un papel en la regulación de HDLc, al aumentar la producción de apo A-I. Se vio mayor incidencia de elevaciones en ALT y AST en pacientes tratados con atorvastatín en comparación con simvastatín, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes es mejor predictor de eventos coronarios?

- A. Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.**
- B. Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.**
- C. Triglicéridos.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

● EFICACIA DE LA COMBINACION DE DOS ANTIHIPERTENSIVOS DE SEGUNDA LINEA

Auckland, Nueva Zelanda

La combinación telmisartán/hidroclorotiazida puede ser utilizada con seguridad en pacientes con hipertensión esencial que no responden a monoterapia o que presentan hipokalemia al ser tratados con hidroclorotiazida sola.

Drugs 63(19):2013-2026, 2003

Autores:

Fenton C, Keating GM y Scott LJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Adis International Limited, Auckland, Nueva Zelanda

Título original:

[Telmisartan/Hydrochlorothiazide in the Treatment of Essential Hypertension]

Título en castellano:

Telmisartán/Hidroclorotiazida en el Tratamiento de la Hipertensión Esencial

El telmisartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II subtipo 1 y la hidroclorotiazida (HCTZ), un diurético tiazídico, son efectivos en el tratamiento de la hipertensión (HTA) leve a moderada. Muchos pacientes con HTA esencial no logran el control adecuado con monoterapia. Se elaboraron combinaciones con dosis fijas de telmisartán/HCTZ (T/HCTZ) para mejorar el cumplimiento del tratamiento y el control de la HTA en pacientes que requieren más de un agente antihipertensivo. Esta revisión analiza la eficacia de esta combinación en el tratamiento de la HTA esencial, en comparación con telmisartán o HCTZ solos o con otras drogas.

Perfil farmacodinámico Telmisartán

Tiene mayor afinidad que la angiotensina II por los receptores. La disociación es lenta. En las ratas la droga antagoniza el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, es igual de eficaz que el candesartán, pero más que el irbesartán y el losartán. En seres humanos una dosis de 40 u 80 mg logra inhibir el aumento de la presión arterial (PA) inducida por la infusión de angiotensina II, con inicio de la acción a las 0.3- 1.1 horas. En la función renal se vio que la excreción urinaria de sodio es superior entre los que reciben telmisartán que placebo, y la diferencia se evidenció por 2 días posteriores a la administración. En voluntarios sanos también se comprobaron incrementos del flujo urinario.

HCTZ

La administración de 12.5 y 25 mg produjo efecto diurético a las 2 horas, con persistencia del efecto natriurético por 10 horas. Luego de una dieta restringida en sodio y potasio, la administración de HCTZ por 1 semana aumentó la natriuresis y la kaliuresis; además se observó menor excreción de potasio y de aldosterona urinaria en personas de raza negra. Se vio reducción de la PA promedio y de los niveles de potasio sérico luego del uso de HCTZ por hasta 36 semanas, sin cambios significativos en la excreción de sodio. El efecto vasodilatador de la droga estaría mediado por canales de potasio. El efecto vasoconstrictor de la noradrenalina intraarterial se atenúa con el tratamiento a largo plazo con HCTZ, pero no con la administración aguda intraarterial, lo que sugiere que no hay interacción directa entre HCTZ con receptores alfa de noradrenalina. El efecto vasorrelajante se asocia con aumento del pH, lo que sugiere inhibición de la anhidrasa carbónica y aumento del pH en relación con la activación de canales de potasio.

T/HCTZ

Luego de 5 días de tratamiento en ratas hipertensas se vio mayor reducción en la PA sistólica, diastólica y promedio que con vehículo, o telmisartán o HCTZ solas. También produjo aumento en la frecuencia cardíaca y promovió la excreción renal de agua y electrolitos, si bien se vio una leve

atenuación de la excreción de potasio en relación con el uso de HCTZ.

Perfil farmacocinético

No se altera cuando las dos drogas se usan en forma conjunta.

Telmisartán

Se absorbe rápidamente, con un promedio de concentración plasmática máxima (C_{max}) de 44.7 ng/ml a las 0.5-1 hora (t_{max}) luego de la administración de 40 mg. En pacientes hipertensos, luego de 28 días la C_{max} promedio fue de 130 ng/ml a un t_{max} promedio de 1 hora. La biodisponibilidad de una dosis oral de 40 mg es de 42% a 43%. Se logran concentraciones plasmáticas estables a los 7 días de tratamiento. El área bajo la curva concentración plasmática/tiempo (ABC) luego de una dosis única de 40 mg fue de 491 mg/h/ml, y a los 28 días de tratamiento el valor era en promedio de 1304 ng/h/ml. La droga se une en casi su totalidad a proteínas del plasma, y sufre glucuronidación en el primer pasaje por la pared intestinal y el hígado. La eliminación es de alrededor de 800 a 970 ml/min. En pacientes hipertensos se comprobó una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de alrededor de 24 horas. Cerca del 98% se elimina por heces.

HCTZ

Los valores C_{max} promedio luego de una dosis oral de 25 mg fueron de 127-142 ng/ml luego de 2-5 horas, con ABC promedio de 978 ng/h/ml. La biodisponibilidad es de 54% a 75%. Su eliminación es bifásica, con un $t_{1/2}$ de alrededor de 9 horas, principalmente a través de los riñones.

T/HCTZ

Una dosis de 25 mg de HCTZ administrada con telmisartán alcanzó una C_{max} promedio de 159.6 ng/ml luego de 2.3 horas. El $t_{1/2}$ promedio fue de 9.4 horas y 82.4% se excretó en orina a lo largo de 24 horas. Los valores no son significativamente diferentes de los obtenidos luego de la administración de HCTZ sola.

Poblaciones especiales

En pacientes ancianos la C_{max} y el ABC de telmisartán fueron similares a los de pacientes más jóvenes, mientras que en ancianas el promedio geométrico de C_{max} fue más de 3 veces superior que en ancianos, si bien esto no fue clínicamente relevante. El $t_{1/2}$ de HCTZ aumentó significativamente de un promedio de 6.4 horas en pacientes con función renal normal a 11.5 y 20.7 horas, respectivamente, en aquellos con deterioro renal moderado a grave, mientras que la eliminación renal disminuyó de 285 ml/min a 75 y 17 ml/min, respectivamente. Se sugiere reducir la dosis de HCTZ a la mitad en personas con clearance de creatinina de 30-90 ml/min. No se recomienda la combinación T/HCTZ en aquellos sujetos con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal grave disminuyeron marcadamente el ABC y la C_{max} luego de una dosis de telmisartán de 120 mg; no se afectó el t_{max} . El efecto hipotensor del telmisartán no se modifica en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, y no se recomienda aumentar la dosis. El deterioro hepático afecta la absorción de telmisartán; hay aumento de C_{max} y ABC, y no se afectan t_{max} ni la unión a proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad promedio en estos pacientes es del 92%, con disminución de la eliminación total a 412 ml/min, comparada con 934 ml/min en sujetos sanos. En estos casos se debería considerar la disminución de la dosis. La absorción de HCTZ podría estar retardada y disminuida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Eficacia terapéutica

Varios estudios evaluaron el uso de T/HCTZ en personas con HTA esencial leve a moderada. El punto final de la mayoría de los trabajos fue la reducción en la PA diastólica.

Comparaciones con monoterapia con telmisartán

La combinación T/HCTZ redujo la PA significativamente más que el telmisartán solo, luego de 8 semanas de tratamiento. Se logró la normalización de la PA en 51.6% y 41.5% de pacientes tratados con T/HCTZ en dosis de 40/12.5 y 80/12.5, respectivamente, comparados con 23.5% y 26.1% en aquellos que recibían sólo telmisartán 40 u 80 mg. La combinación mencionada también resultó más eficaz que la monoterapia con cualquiera de las dos drogas en la reducción de la PA sistólica o diastólica supina. En personas de raza negra se vio mayor disminución en la PA diastólica y sistólica supina promedio si recibían tratamiento combinado que si recibían sólo una de las dos drogas.

Comparación con losartán/HCTZ

La combinación T/HCTZ logró mayor disminución de la PA sistólica y diastólica ambulatoria promedio que losartán/HCTZ. Luego de 6 semanas de tratamiento se vieron diferencias significativas en ambos valores en pacientes tratados con losartán/HCTZ respecto de los que

recibieron T/HCTZ.

Comparación con enalapril

Un estudio de 26 semanas en ancianos comparó enalapril con telmisartán, agregando HCTZ a aquellos que a las 12 o 16 semanas no habían logrado el control de la PA distólica supina a < 90 mmHg. Al final del estudio se logró el punto final de reducción de la PA sistólica supina de más de 10 mmHg en 67% de los pacientes que recibieron enalapril y 70% de los que recibieron telmisartán, y en el caso del punto final de reducción de la PA diastólica supina de 7-10 mmHg en 68% y 71%, respectivamente. Pero 38% y 36% de ellos requirieron de la adición de HCTZ, respectivamente.

Comparación con atenolol

A las 26 semanas, 84% y 78% de los pacientes tratados con telmisartán o atenolol, respectivamente, habían logrado el punto final primario de reducción de la PA diastólica supina matutina, y 32% y 28% estaban recibiendo simultáneamente HCTZ.

Eficacia a largo plazo

En un estudio multicéntrico se vio que 70% de los pacientes tratados con 80 mg de telmisartán lograron el control de la PA, mientras que los que recibían T/HCTZ 80/12.5 mg/día o 80/25 mg/día, o telmisartán 80 mg más otro antihipertensivo con HCTZ o sin HCTZ, lograron controlar la PA en 55.8%, 54.7%, y 64.7%, respectivamente. El promedio de reducción de la PA diastólica de los 4 grupos fue de 2.8, 4.7, 6.2 y 12.8 mmHg, respectivamente. La respuesta inicial a la monoterapia con telmisartán disminuye con el tiempo, por lo que suele ser necesaria la adición de otra droga como HCTZ.

Poblaciones especiales

En un estudio en ancianos se observó que la reducción de la PA es de alrededor del doble en los que reciben T/HCTZ, respecto de los que reciben telmisartán solo. En el caso de diabéticos tratados con T/HCTZ 80/12.5 mg/día, luego de 148 días de tratamiento se logró una reducción de la PA diastólica de 12.6 mmHg y sistólica de 26.1 mmHg, mientras que a los 115.7 días de tratamiento con telmisartán 80 mg/día la reducción fue de 9.4 y 15.9 mmHg, respectivamente.

Tolerancia

La combinación T/HCTZ fue bien tolerada en todos los ensayos clínicos descritos. Algunos eventos adversos informados fueron cefaleas, mareos, fatiga, infecciones del tracto respiratorio superior, e infecciones del tracto urinario. Algunos estudios mencionaron diarrea y edemas. Los ancianos en general toleran bien el telmisartán, ya sea solo o combinado con HCTZ, que no parece alterar el perfil de tolerancia. La incidencia de eventos adversos en personas de raza negra que recibían T/HCTZ en dosis de 40/12.5 u 80/12.5 mg/día fue de 37.5% y 63.6%, respectivamente. La pérdida de potasio asociada con HCTZ se atenúa con el agregado de telmisartán.

Posología

Se utiliza la combinación T/HCTZ en dosis de 40/12.5 u 80/12.5 mg/día en pacientes con HTA esencial que no respondieron a la monoterapia con telmisartán 40 u 80 mg/día. También se administran 80/12.5 mg/día de T/HCTZ a quienes no respondieron a monoterapia con dichas drogas o que presentaron hipokalemia con HCTZ 25 mg/día. En EE.UU. se puede utilizar T/HCTZ hasta 160/25 mg/día.

T/HCTZ en la actualidad

Se lo considera un tratamiento de segunda línea en pacientes con HTA esencial que no pueden regular bien la PA con una sola droga, o que presentaron hipokalemia.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal vía de eliminación del telmisartán?

- A. Heces.
- B. Orina.
- C. Pulmón.
- D. Piel.

Respuesta Correcta

● LIPOPROTEÍNA A, ENFERMEDAD VASCULAR Y MORTALIDAD EN ANCIANOS

Dallas, EE.UU.

Entre los ancianos de los EE.UU., los niveles elevados de lipoproteína (a) fueron factores predictivos independientes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio y muerte por patología vascular o por todas las causas en los hombres pero no en las mujeres.

New England Journal of Medicine 349(22):2108-2115, Nov 2003

Autores:

Ariyo AA, Thach C y Tracy R

Institución/es participante/s en la investigación:

Center for Cardiovascular Disease Prevention and Intervention, Heart Masters, Dallas; Division of Cardiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore; EE.UU.

Título original:

[Lp(a) Lipoprotein, Vascular Disease, and Mortality in the Elderly]

Título en castellano:

LIPOPROTEÍNA (A) COMO FACTOR PREDICTIVO DE RIESGO DE EVENTOS VASCULARES Y MUERTE EN LOS ANCIANOS

Introducción

Poco se conoce acerca de los factores predictivos de eventos vasculares en los ancianos con respecto a los adultos de edad mediana. Diversos estudios sugirieron que algunos de los factores de riesgo tradicional para enfermedades cardiovasculares no serían adecuados en las personas mayores. La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una partícula lipoproteica de baja densidad en la cual la apolipoproteína B-100 se une por un solo puente disulfuro a la única glucoproteína, apoproteína(a). Las investigaciones indicaron que la Lp(a) cumple un papel fundamental en la aterotrombogénesis. No hay datos sobre la relación entre la Lp(a) y el riesgo de patología vascular en los ancianos. Sin embargo, las evidencias sugieren que los efectos aterogénicos de Lp(a) parecen ser específicos de edad y sexo. Los autores investigaron la hipótesis según la cual niveles elevados de Lp(a) se asocian con un riesgo aumentado de eventos vasculares en personas mayores y la existencia de diferencias específicas del sexo en la aterogenicidad de esta partícula.

Material y métodos

Los participantes se enrolaron en el *Cardiovascular Health Study*, un ensayo multicéntrico sobre factores de riesgo y consecuencias cardiovasculares en hombres y mujeres de 65 años o más. El estudio comenzó en 1987 con una cohorte inicial de 5 201 participantes, la mayoría (aproximadamente 95%) de raza blanca, mientras que una cohorte adicional étnica de 687

personas se incluyó en el período 1992-1993. Los individuos se reclutaron sobre la base de una muestra aleatorizada de los beneficiarios de *Medicare* en los cuatro centros participantes y provinieron de la comunidad. Los participantes fueron elegidos aunque no tuvieran antecedentes de enfermedad vascular y se les realizó una detallada historia clínica, un examen físico completo, pruebas de laboratorio y una evaluación del estado de salud que comprendió cualquier evidencia de enfermedad vascular. Se recolectaron muestras de sangre al comienzo del ensayo (basales) en la cohorte inicial para análisis que incluyeron la medición de Lp(a), mientras que esta última determinación no se efectuó en la cohorte adicional. Los eventos vasculares estudiados fueron accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio, angioplastia coronaria o puente aortocoronario) y muerte (por enfermedad cardiovascular y por todas las causas). Las muertes debidas a patología vascular fueron definidas como aquellas secundarias a eventos cerebrovasculares, aterosclerosis (incluso enfermedad vascular periférica), enfermedad coronaria y otras causas cardiovasculares. Todos los eventos se determinaron semestralmente y correspondieron a los ocurridos entre 1989 y junio de 1997. El análisis de Lp(a) se realizó en las muestras basales dentro del año de recolección por medio de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas con anticuerpos monoclonales. El coeficiente global de variación para las mediciones de Lp(a) en este estudio fue 7.5%. La lipoproteína de baja densidad se calculó de acuerdo con la fórmula de Friedewald. En cuanto a la metodología estadística, la distribución de los valores de Lp(a) se estratificó en quintilos y los puntos de corte se eligieron de modo que cada grupo de quintilos contuviera aproximadamente el 20% de la cohorte total. Las tasas de incidencia se calcularon como el número de eventos por 1 000 personas/años de riesgo. Las curvas para la sobrevida global se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Por medio del modelo proporcional de riesgo de Cox se determinaron los riesgos relativos (RR) con los intervalos de confianza del 95% (IC) asociados con los eventos vasculares para cada quintilo de Lp(a), con el quintilo más bajo como grupo de referencia; todas las regresiones de Cox se estratificaron de acuerdo con el sexo. Se definieron los factores de confusión como factores tradicionales o variables de riesgo asociados significativamente con Lp(a) tales como: edad, raza blanca, presencia o ausencia de diabetes, hipertensión arterial diastólica y sistólica, niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, índice de masa corporal, antecedentes familiares de infarto de miocardio, tabaquismo actual o pasado, engrosamiento de la pared carotídea, puntaje de depresión, antecedentes de ACV o AIT, antecedentes de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y uso de estrógenos. La asociación entre el logaritmo de los niveles de Lp(a) y las variables continuas fue evaluada con los coeficientes de correlación de Pearson, mientras que la relación entre el logaritmo de las concentraciones de Lp(a) y las variables categóricas se determinó por la prueba t o análisis de varianza. Los valores de p para todas las pruebas fueron de dos colas y las diferencias se consideraron significativas con un nivel de 0.05.

Resultados

La cohorte total fue de 5 888 sujetos, 5 166 tuvieron mediciones basales de Lp(a) y de éstos se excluyeron 1 194; la muestra para el análisis comprendió 3 972 individuos, 2 375 mujeres y 1 597 hombres. La edad al ingreso al estudio osciló entre 65 a 100 años, con una media de 72 años para las mujeres y 73 años para los hombres. La raza blanca constituyó aproximadamente el 95% de la cohorte. En cuanto a las características basales, los hombres tuvieron más antecedentes de tabaquismo actual o pasado y diabetes que las mujeres, mientras estas últimas presentaron niveles más elevados de colesterol total, HDL y LDL y antecedentes familiares de infarto de miocardio comparados con los hombres. Las mujeres tuvieron niveles de Lp(a) más elevados que los hombres (mediana 4.4 mg/dl *versus* 3.9 mg/dl, respectivamente) y se encontró una mayor proporción de mujeres en el quintilo superior (21% *versus* 17%, respectivamente). Las tasas de incidencia para cada evento fueron similares en todos los quintilos de Lp(a) para el sexo femenino, la misma tendencia se observó para el sexo masculino en relación con enfermedad coronaria. Globalmente, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de Lp(a) y cualquiera de los eventos vasculares en las mujeres ni entre los niveles de Lp(a) y enfermedad coronaria en los hombres. En éstos, la incidencia de ACV o AIT fue 6.33 por 1 000 personas/años en el quintilo más bajo de Lp(a), casi dos veces más alta en los quintilos 2 a 4 y tres veces más alta en el quintilo superior (18.99 por 1 000 personas/años). La tasa de mortalidad global aumentó a 57.31 en el sexo masculino en el quintilo más alto de Lp(a) comparada con la de los cuatro quintilos inferiores (33.47 a 37). Para los hombres en el quintilo superior de Lp(a), el riesgo no ajustado de ACV o AIT se triplicó (RR 3, IC 1.59-5.65), algo similar ocurrió con el riesgo de muerte secundario a enfermedades vasculares (RR 2.54, IC 1.59- 4.08), mientras que el de muerte por todas las

causas fue de casi el doble (RR 1.76, IC 1.31-2.36) en comparación con los sujetos ubicados en el quintilo más bajo. Después del ajuste para otros factores de riesgo vascular, los riesgos permanecieron como significativos. Las estimaciones de sobrevida fueron similares entre hombres y mujeres en los primeros cuatro quintilos, pero fueron significativamente inferiores en los hombres en el quintilo superior.

Discusión

Entre los hombres, los autores comprobaron una fuerte asociación entre los niveles de Lp(a) y los eventos vasculares, de magnitud similar a la observada en las personas de edad mediana y semejante a la de dos ensayos previos que involucraron ancianos. La ausencia de esta relación en las mujeres, a pesar de sus niveles más altos de Lp(a) no se ha aclarado, señalan. Se propusieron diversos mecanismos para explicar la asociación entre los niveles de Lp(a) y la enfermedad vascular, tales como la intervención de la Lp(a) en la iniciación, progresión y subsecuente rotura de la placa aterosclerótica, la inhibición de la actividad trombolítica del plasminógeno tisular debido a la homología estructural de la apoproteína(a) y el plasminógeno, y un efecto trombogénico por su interferencia con la fibrinólisis intrínseca, la producción de disfunción endotelial e inflamación. La fortaleza de este estudio radica en que los participantes aparentemente fueron personas mayores sanas seleccionadas aleatoriamente de la comunidad donde viven y, por ende, representativas del promedio de ancianos residentes en EE.UU. La naturaleza prospectiva del ensayo, la exclusión de patología vascular al inicio (los valores de Lp[a] pueden aumentar luego de un evento agudo), el tamaño de la muestra, el método de identificación de los eventos, el seguimiento adecuado, la ausencia de un almacenamiento prolongado de las muestras sanguíneas (el almacenamiento prolongado puede afectar la medición de Lp[a]) contribuyeron a reducir los posibles factores de confusión. Como limitaciones señalan el hecho de que las determinaciones de Lp(a) varían de acuerdo con la raza, origen étnico y edad y que los datos de este estudio se restringen a las personas de 65 años o más, mayoritariamente blancas, y por lo tanto, no pueden aplicarse a la población general. Además, debido a que el ensayo se diseñó originalmente para determinar los factores de riesgo para enfermedad vascular pero no el riesgo de muerte, no fue posible controlar adecuadamente todas las variables que contribuyen a la mortalidad. En conclusión, entre los ancianos de los EE.UU., los niveles elevados de Lp(a) fueron factores predictivos independientes de ACV o TIA y muerte por patología vascular o por todas las causas en los hombres pero no en las mujeres. Estos hallazgos apoyan la utilización de la medición de los valores de Lp(a) séricos como herramienta de detección del riesgo de eventos vasculares en hombres de 65 años o más.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué asociación se encontró entre los niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) o isquémico transitorio (TIA) o muerte debida a causa vascular en los ancianos estadounidenses?

- A. Significativa tanto en hombres como en mujeres.**
- B. Significativa sólo en mujeres.**
- C. No significativa en ambos sexos.**
- D. Significativa sólo en hombres.**

Respuesta Correcta

● FACTORES GENETICOS EN LA MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPATICA

París, Francia

La gran diversidad de factores que participan en la aparición de la miocardiopatía dilatada idiopática sugiere la presencia de múltiples causas y mecanismos subyacentes, cuya dilucidación debería llevar a especificar el tratamiento.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 96(11):1049-1053, Nov 2003

Autores:

Villard E

Institución/es participante/s en la investigación:

Laboratoire de Génétique e Insuffisance Cardiaque, Association Claude Bernard/Université Paris VI, Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, París, Francia

Título original:

[Génétique et Cardiomyopathie Dilatée]

Título en castellano:

Genética y Miocardiopatía Dilatada

Introducción

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la forma más frecuente de miocardiopatía. La enfermedad se caracteriza por dilatación del ventrículo izquierdo o de los dos ventrículos con alteración de la función sistólica. La MCD continúa siendo, sin embargo, una enfermedad rara, cuya prevalencia estimada en los EE.UU. es de 36 por cada 1 000 000 de habitantes. De todas maneras, constituye un problema mayor de salud pública debido a su gravedad (30% a 50% de mortalidad a los 5 años), y a que representa la primera causa de trasplante cardíaco en Francia y en los EE.UU. Los dos grupos más importantes son la MCD idiopática y la isquémica. La MCD idiopática es frecuentemente de origen multifactorial, lo que lleva a causas genéticas y medioambientales. Los factores genéticos de predisposición son los que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad, y los factores modificadores son aquellos que influyen en su expresión. En el 30% de los casos, aproximadamente, la enfermedad es de origen genético y monogénico, aunque la cifra está evidentemente subvaluada –comenta el autor– debido a las dificultades a veces encontradas para identificar una forma familiar monogénica de la enfermedad. La búsqueda de los factores genéticos responsables comenzó muy recientemente, si bien ya se han identificado numerosos genes y *loci*, fundamentalmente en las formas monogénicas. Aunque todavía restan identificar numerosos genes, la investigación se esfuerza ahora en comprender los mecanismos fisiopatológicos inducidos por las mutaciones o los factores de riesgo genético, que son todavía poco conocidos.

Formas multifactoriales

La mayoría de los casos de MCD son esporádicos y presentan una enfermedad que tiene origen a la vez en el medio ambiente (alcohol, infección viral, toxicidad medicamentosa) y genética. La identificación de esos factores genéticos recurre a los métodos de genética estadística, que llevan a poner en evidencia una asociación preferencial entre los alelos de polimorfismos localizados en genes candidatos, y la enfermedad o su gravedad. Numerosos estudios permitieron implicar o descartar diferentes genes pertenecientes a los grandes sistemas de regulación de la función cardiovascular, tales como el sistema renina angiotensina, la endotelina y el adrenérgico o el estrés oxidativo. Los resultados obtenidos deben ser considerados con precaución, ya que en la mayoría de los casos han sido poblaciones demasiado pequeñas y no fueron replicados, ya sea en muestras más grandes o entre poblaciones de orígenes étnicos diferentes. En las formas multifactoriales, además de los genes de predisposición, ciertos resultados experimentales

obtenidos en animales, sugieren fuertemente que los genes modificadores juegan un papel. En el hombre se han realizado varios estudios con el objetivo de asociar polimorfismos genéticos con la gravedad de la MCD. El caso más concluyente es la asociación entre la sobrevida y el genotipo para el polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina, en una población de 193 pacientes afectados por insuficiencia cardíaca idiopática. En ese ensayo, los portadores del genotipo DD tuvieron sobrevida significativamente disminuida a los 5 años, en relación con los portadores de los otros dos genotipos. De todas maneras, el conjunto de resultados deberá ser replicado antes de establecerse conclusiones definitivas.

Formas monogénicas

La transmisión es fundamentalmente autosómica dominante. Sin embargo, se observaron todas las otras formas de transmisión (recesiva, ligada al sexo y mitocondrial). La penetración es incompleta, ya que algunos autores estimaron en 72% el valor promedio de la penetración en adultos, para los parientes en una muestra de 13 familias francesas con transmisión autosómica dominante. Sin embargo, este valor es muy variable y está influido por la edad y el sexo, ya que aumenta con la edad y es mayor entre los hombres. Aunque la MCD sea de presentación frecuentemente aislada, se describieron numerosos otros síntomas cardíacos y extracardíacos asociados, tales como trastornos de conducción, miopatías esqueléticas, elevación sérica de la creatinfosfoquinasa y sordera. La heterogeneidad más notoria está sin duda relacionada con los genes y las mutaciones mórbidas informadas hasta el presente. Se han evidenciado al menos 11 genes en las formas autosómicas dominantes y 2 en las formas relacionadas con el cromosoma X. Codifican proteínas del citoesqueleto o de su anclaje membranario (desmina, gamma sarcoglicano, distrofina, vinculina), proteínas del sarcómero (actina cardíaca, alfa tropomiosina, troponina T, titina, cadena larga beta de la miosina cardíaca), asociadas con la membrana nuclear e incluso con el fosfolamban, que participa en la regulación de la actividad de la bomba Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA). Además, mutaciones del gen que codifica las tafazzinas, con funciones desconocidas, llevan igualmente a la MCD. Al menos 7 *loci* cromosómicos diferentes se identificaron hasta el presente por medio de estudios de relación genética, sin que el gen causal haya sido todavía descubierto. Es llamativo que –señala el autor– aunque los genes mórbidos identificados hasta hoy son relativamente numerosos solamente estén implicados en un pequeño número de familias y que ninguno de ellos parezca explicar más del 10% de los casos familiares, por lo que resta aún describir numerosos genes mórbidos. Algunos de esos genes y las mutaciones que portan pueden estar asociados con genotipos anexos como los descritos anteriormente, orientando así el diagnóstico molecular y planteando las bases de la determinación de las relaciones entre el fenotipo y el genotipo en la MCD. Es el caso de las MCD de transmisión recesiva ligada al cromosoma X y asociadas con las mutaciones tafazzinas (síndrome de Barth), o de las relacionadas con las mutaciones distrofina, generalmente en asociación con aumento de actividad de la creatinfosfoquinasa y afectación muscular moderada. A partir de los datos actuales de genética molecular, el origen de la enfermedad reside esencialmente en una alteración de las proteínas estructurales del cardiomiocito. Las mutaciones podrían disminuir el acople o el funcionamiento del sarcómero, el ensamble del citoesqueleto, o su función de transmisión de la fuerza de contracción a las células adyacentes. Aunque se han formulado numerosas hipótesis, los mecanismos fisiológicos precisos que producen el inicio y la evolución del remodelado ventricular en la enfermedad permanecen desconocidos. Sin embargo, dos estudios muy recientes proponen mecanismos fisiopatológicos ampliamente comprobados por estudios experimentales. Varios autores identificaron una mutación heterocigota (W4R) del gen que codifica la proteína muscular LIM, responsable de MCD en 10 pacientes independientes. Sobre la base del análisis de un modelo mamífero de invalidación del gen MLP-KO y de ensayos de interacciones proteicas que involucran la LIM mutada, se ha propuesto que dicha mutación perturbaría el complejo proteico mecanosensor de la banda Z del sarcómero, impidiendo una respuesta adecuada al estímulo mecánico de estiramiento de la célula cardíaca, y conduciendo a dilatación progresiva del corazón. Otros autores identificaron por clonaje posicional una mutación heterocigota R9C del gen que codifica el fosfolamban cardíaco, que en estado desfosforilado es inhibidor de la SERCA. Por medio del análisis de una línea de ratas transgénicas que expresaban esa mutación en forma cardioespecífica, los autores demostraron que el fosfolamban actúa por un mecanismo dominante negativo impidiendo la fosforilación de la proteína nativa, lo que lleva a inhibición crónica de la SERCA. La dilatación y la insuficiencia cardíaca tendrían, por lo tanto, origen en una desregulación del ciclo del calcio en el cardiomiocito.

Conclusión

Los ejemplos de dilucidación de la fisiopatología de la MCD informados sugieren que la gran heterogeneidad fenotípica observada en esta patología probablemente sea el reflejo de la diversidad de los mecanismos primarios de la patogénesis. Parece que cada gen y, eventualmente cada mutación, podría tener un mecanismo de acción específico. Además, la situación se complica aun más por la existencia de factores genéticos modificadores o de predisposición, en posible interacción con los factores medioambientales, los que a su vez modulan el riesgo de aparición y la gravedad de la enfermedad, aun en individuos portadores de mutaciones eventualmente idénticas. La enorme diversidad de factores que participan en la aparición o el desarrollo de la MCD sugiere múltiples causas y mecanismos subyacentes cuya comprensión debería llevar, a la vez, al manejo más temprano y más específico de los pacientes y, eventualmente, a la identificación de nuevos elementos terapéuticos.

Autoevaluación de Lectura

La miocardiopatía dilatada:

- A. Presenta solamente dilatación ventricular derecha.*
- B. No presenta miopatías extracardíacas.*
- C. Tiene mortalidad a los 5 años entre el 30% y el 50%.*
- D. No se acompaña de sordera.*

Respuesta Correcta

● AVANCES EN LA COMPRESION DE LA FISIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

Alabama, EE.UU.

El mecanismo de producción de hipertensión es muy complejo; el reconocimiento de sus causas específicas permitirá elaborar tratamientos selectivos para los diferentes mecanismos fisiopatogénicos, con menos efectos adversos.

Annals of Internal Medicine 139(9):761-776, Nov 2003

Autores:

Oparil S, Zaman MA y Calhoun DA

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EE.UU.

Título original:

[Pathogenesis of Hypertension]

Título en castellano:

Patogénesis de la Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) esencial o de causa desconocida constituye más del 90% de los casos de HTA. Tiende a agruparse en familias y forma parte de un grupo de enfermedades de origen genético o síndromes con anomalías bioquímicas hereditarias. Los fenotipos resultantes pueden ser modulados por factores ambientales, que alterarán la gravedad y el momento de presentación de la HTA. Varios factores fisiopatológicos han sido implicados en la génesis de la HTA esencial: aumento de la actividad del sistema nervioso central, sobreproducción de hormonas conservadoras de sodio y vasoconstrictoras, ingestión de altas cantidades de sodio, ingesta inadecuada de potasio y calcio, secreción inadecuada de renina, con aumento de la síntesis de angiotensina II y aldosterona, déficit de vasodilatadores, alteración en la expresión del sistema calicreína-quinina, anomalías en la resistencia vascular, diabetes (DBT), resistencia insulínica, obesidad, mayor actividad de factores de crecimiento vascular, alteraciones en los receptores adrenérgicos y alteración del transporte celular de iones. También se ha considerado últimamente que ciertas anomalías estructurales y funcionales en la vasculatura pueden preceder a la HTA. Los mecanismos renales tendrían un papel principal en la patogénesis y mantenimiento de la elevación de la PA; otros mecanismos amplificarían o equilibrarían los efectos presores de la retención de sodio y agua.

Genética

Los estudios realizados en gemelos encuentran mayor concordancia en la presión arterial (PA) entre los monocigotas respecto de los dicigotas. También se observó gran similitud en la PA entre los miembros de las familias, incluso en el caso de los que crecieron en ambientes diferentes. Se han identificado algunos genes responsables de la HTA o de hipotensión; mutaciones en éstos afectarían la PA por alteración del manejo renal del sodio. Las alteraciones en ciertos genes han sido asociadas con aumento en los valores de PA, aunque hasta el momento no se han encontrado causas genéticas comunes de HTA en la población general; éstas serían más frecuentes en pacientes hipertensos que en la población en general, especialmente en los resistentes a tratamientos convencionales.

Factores de riesgo cardiovascular hereditarios

Aproximadamente el 40% de las personas con HTA esencial tienen hipercolesterolemia; a su vez, los estudios genéticos mostraron una clara asociación entre HTA y dislipidemia. También tienden a coexistir la HTA con la DBT tipo 2 (DBT2), siendo la HTA casi el doble de frecuente en personas con DBT. La principal causa de muerte en pacientes con DBT2 es la enfermedad coronaria; la DBT

incrementa el riesgo de infartos. La HTA, resistencia insulínica, dislipidemia y obesidad con frecuencia se presentan de manera concomitante. Esta asociación, conocida como síndrome metabólico, conlleva mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Sistema nervioso simpático (SNS)

El incremento de la actividad del SNS aumenta la PA y contribuye al inicio y mantenimiento de la HTA por estimulación del corazón, vasculatura periférica y riñones, con aumento del gasto cardíaco, resistencia vascular y retención de líquidos. Se ha observado correlación positiva entre frecuencia cardíaca y HTA. Además, el aumento del tono simpático incrementaría la PA diastólica por proliferación de células de músculo liso y remodelación vascular. Los barorreceptores están ajustados a presiones mayores en pacientes hipertensos. La angiotensina II amplifica la respuesta a la estimulación simpática por un mecanismo periférico: modulación presináptica facilitadora de la liberación de norepinefrina. Otros mediadores que contribuyen a la estimulación simpática son las especies reactivas de oxígeno y la endotelina. Hay evidencia de función quimiorrefleja exagerada, con incremento de la activación simpática en respuesta a estímulos como la apnea y la hipoxia. La estimulación simpática crónica lleva a remodelación vascular e hipertrofia ventricular izquierda. La estimulación renal simpática también está aumentada en pacientes con HTA; la actividad simpática periférica está incrementada en pacientes con insuficiencia renal, algo que no se observa en los nefrectomizados bilaterales sometidos a hemodiálisis, y que sugiere una señal neurogénica originada en los riñones.

Reactividad vascular

Los pacientes hipertensos tienen respuestas vasoconstrictoras más marcadas en respuesta a la fusión de norepinefrina. Si bien la norepinefrina circulante induce regulación negativa de receptores en pacientes normales, esto no ocurre en los hipertensos, lo que conduce a mayor sensibilidad a la norepinefrina y aumento de la resistencia vascular periférica y de la PA. En estas personas son muy eficaces los simpaticolíticos centrales o los antagonistas adrenérgicos. El estrés estimula el SNS produciendo vasoconstricción que llevará a hipertrofia vascular, con incremento en la resistencia vascular periférica y en la PA.

Remodelación vascular

La resistencia vascular periférica está aumentada en la HTA por alteraciones en la estructura, propiedades mecánicas y función de las pequeñas arterias. La remodelación de los vasos contribuye a la HTA y al daño parenquimatoso. La resistencia periférica está determinada a nivel de los vasos precapilares, estrechados en personas hipertensas. El tratamiento con ciertos antihipertensivos normaliza la estructura de los vasos de resistencia.

Enfermedad de la microvasculatura renal

Algunos autores señalan que habría una vía unificada de inicio de la HTA en la que los riñones estarían sometidos a lesión subclínica crónica. Esto produciría arteriopatía aferente selectiva y enfermedad tubulointersticial. El mecanismo, que podría iniciarse a partir de diferentes factores, estaría facilitado por factores genéticos o por enfermedad microvascular primaria o por compromiso renal tubulointersticial; lo cual conduciría a vasoconstricción con isquemia renal, que estimula el influjo de leucocitos con producción de especies reactivas de oxígeno.

Acido úrico

La hiperuricemia está claramente asociada con la HTA y ECV, pero no se sabe si es un factor de riesgo independiente o simplemente un marcador. La hiperuricemia se asocia con vasoconstricción y con actividad de renina en plasma. En las mujeres, los niveles de ácido úrico han sido asociados con incremento del riesgo de ECV. El ácido úrico podría producir HTA por estimulación de arteriopatía renal aferente y de enfermedad tubulointersticial.

Rigidez arterial

La PA sistólica y la presión de pulso se incrementan con la edad, principalmente por reducción de la elasticidad de las arterias. Hay aterosclerosis por depósito de colágeno e hipertrofia de células de músculo liso, así como engrosamiento, fragmentación y ruptura de fibras de elastina en la media. Además se produce disfunción endotelial. La disminución de la síntesis de óxido nítrico (ON) contribuye al engrosamiento arterial, y los donantes de ON aumentan la elasticidad y distensibilidad arterial, con reducción de la PA sistólica. Otros factores que contribuyen a la rigidez

vascular son la falta de estrógenos, la ingesta elevada de sodio, el tabaquismo, los niveles elevados de homocisteína y la DBT, posiblemente por daño al endotelio. Los vasos de conducción no se ven afectados por estímulos neurohumorales vasodilatadores, pero sí por los vasoconstrictores. La rigidez arterial contribuye al aumento de la presión de pulso observado en ancianos hipertensos, que a su vez induce aumento en la PA sistólica, con mayores requerimientos metabólicos cardíacos, conduciendo a la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. La mayoría de los antihipertensivos actúan a nivel de las arterias musculares periféricas, más que en los vasos de conducción centrales.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La angiotensina II aumenta la PA e induce hipertrofia cardíaca y de células vasculares. La activación de receptores de angiotensina tipo 1 (AT1) provoca vasoconstricción y crecimiento y proliferación celular, mientras que la activación de los receptores AT2 produce el efecto contrario. La producción local de angiotensina II es controlada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y otras enzimas. La actividad del sistema renina-angiotensina puede contribuir a la remodelación de los vasos de resistencia y al daño de diferentes órganos en personas hipertensas.

Angiotensina II y estrés oxidativo

Otro mecanismo por el cual la angiotensina II aumenta el riesgo cardiovascular es por producción de estimulantes de la oxidación. Los aniones superóxido reaccionan con el ON, con reducción de su bioactividad, lo que ocasiona vasoconstricción. También hay oxidación de las LDL.

Ensayos clínicos de inhibidores de la ECA y bloqueantes de receptores de angiotensina (BRA)

Los inhibidores de la ECA tendrían efectos protectores, además de la reducción de la PA (efecto directo en el corazón y los vasos). Los BRA serían mejores que los beta-bloqueantes en la reducción de las tasas de mortalidad, infarto o accidente cerebrovascular, si bien producen reducciones similares de la PA. También tienen efectos renoprotectores en pacientes con DBT2 y trastornos renales. Se trata de las drogas de elección para el tratamiento de la HTA en pacientes con DBT2 y albuminuria.

Aldosterona

Tiene efectos autocrinos y paracrinos sobre el corazón y los vasos sanguíneos. La activación de receptores mineralocorticoides estimula la fibrosis intravascular y perivascular y la fibrosis intersticial en el corazón. Los antagonistas de la aldosterona previenen o revierten el depósito de colágeno cardíaco y vascular, por lo que tienen efectos citoprotectores. El exceso de aldosterona puede ser una causa más común de HTA de lo que se pensaba. No se requiere de hipokalemia para el hiperaldosteronismo primario.

Disfunción endotelial

El ON, un potente vasodilatador, inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria y supresor de la migración y proliferación de células de músculo liso, es liberado por las células endoteliales normales en respuesta a diferentes mecanismos. La relajación vascular relacionada al ON está disminuida en personas hipertensas. La angiotensina II aumentaría la formación de superóxido, en tanto que el incremento del estrés oxidativo y la disfunción endotelial predispondrían a HTA.

Endotelina

Se trata de un potente péptido vasoactivo producido por las células endoteliales con propiedades vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Los niveles circulantes de endotelina están elevados en algunos pacientes hipertensos. La sustancia actúa en forma paracrina en las células de músculo liso, lo que causa vasoconstricción.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué mecanismo está involucrado en la fisiopatogenia de la hipertensión esencial?

- A. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.**
- B. Remodelación y rigidez vascular.**
- C. Disfunción endotelial.**
- D. Todas son correctas.**

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continua