

HIPERTENSIÓN

BOLETÍN OFICIAL SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSION

Volumen 17, año 2011



Tópicos Contemporáneos en Hipertensión Arterial

Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 y Factores de Riesgo Cardiovasculares.

Receptor de Renina / Prorenina.

Estudio clínico CAFE: Primer estudio clínico randomizado utilizando medición no invasiva de la presión arterial central.

Hipertensión arterial y ejercicio físico.

Hipertensión paroxística.

Hipertensión arterial y altura.

Hipertensión arterial y cirugía bariátrica.

Hipertensión arterial y cronobiología.

Uso de los beta bloqueadores en hipertensión arterial.

Rux[®]

ROSUVASTATINA / SAVAL

Potencia hipolipemiante
en una sola palabra

- ▶▶▶ PRINCIPIO ACTIVO **PROTEGIDO EN ENVASE CON DOBLE CAPA DE ALUMINIO**
- ▶▶▶ **COMPRIMIDOS RANURADOS** FACILITAN TITULACIÓN DE DOSIS
- ▶▶▶ EL PRECIO MÁS CONVENIENTE DEL MERCADO Y **CON 5 SEMANAS DE TRATAMIENTO**
- ▶▶▶ FACILITA LA **ADHESIVIDAD A LA TERAPIA**



Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.savall.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.savall.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



BOLETÍN DE HIPERTENSIÓN

Volumen 17, año 2011

Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión

Editor: Walter Passalacqua y Rodrigo Tagle.

CONTENIDOS:

Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 y Factores de Riesgo Cardiovasculares.

Receptor de Renina / Prorenina.

Estudio clínico CAFE: Primer estudio clínico randomizado utilizando medición no invasiva de la presión arterial central.

Hipertensión arterial y ejercicio físico.

Hipertensión paroxística.

Hipertensión arterial y altura.

Hipertensión arterial y cirugía bariátrica.

Hipertensión arterial y cronobiología.

Uso de los beta bloqueadores en hipertensión arterial.

Dirección: Bernarda Morin 488, Piso 3°, Providencia, Santiago, Chile

Fono-Fax: (562) 753 5560

e-mail: hipertension@smschile.cl

www.hipertension.cl

Sociedad Chilena de Hipertensión

■ **Presidente:**

Dr. Luis Michea

■ **Vice-Presidente:**

Dra. María Eugenia Sanhueza

■ **Past-Presidente:**

Dr. Rodrigo Tagle

■ **Secretaria:**

E.M. Patricia Morgado

■ **Directores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Jorge Jalil

E.M. Patricia Morgado

■ **Tesorero:**

Dr. Miguel Orriols

■ **Editores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Rodrigo Tagle

■ **Socios Colaboradores 2011**

Astra Zeneca

Boehringer Ingelheim

Saval

Merck SA.

Pfizer

Recalcine

Novartis

Laboratorio Chile

Sanofi & Aventis

Tecnopharma

Ferrer Chile SA

ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2009-2010 Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

Dra. Tania Alfaro Morgado.

Jefa de la Unidad de Estudios y Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles.
Departamento de Epidemiología.
Ministerio de Salud.

INTRODUCCIÓN

Actualmente hay un cambio de perfil demográfico en nuestro país, un envejecimiento de la población producto de la disminución de la natalidad y de la tasa global de fecundidad por debajo de la tasa de reemplazo, ó sea, las personas no alcanzan a tener suficientes hijos para reemplazar a esta población que está envejeciendo.

Ha disminuido la mortalidad, principalmente aquella por enfermedades transmisibles, y ha habido un aumento de la expectativa de vida al nacer. Todo eso lleva a un cambio en el perfil epidemiológico que produce un aumento de la mortalidad por enfermedades no trasmisibles y una mayor carga de enfermedad por las mismas, además de una alta prevalencia de sus factores de riesgo (FR). En ese contexto, en el año 2000 empezaron a trabajarse los Objetivos Sanitarios (OS) para la década 2000-2010, que, entre otros, pretendían hacer frente a este envejecimiento poblacional, utilizando información recabada en encuestas y estudios tales como la Encuesta de Calidad de Vida y Salud (2000 y 2006); el Estudio de Carga de Enfermedad (1996); encuestas en jóvenes (Encuesta Mundial de Salud Escolar y Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adolescentes); la Encuesta de Satisfacción y Gasto en Salud 2006 y la Encuesta Nacional de Salud 2003, primera encuesta que medía prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENTs), principalmente, y sus FR, con mediciones biofísicas y exámenes de laboratorio, gran avance para un país como el nuestro. Los principales resultados mostraron un predominio de estilos de vida poco saludables, gran prevalencia de multimorbilidad y coexistencia de FR cardiovasculares (CV), inequidades en salud, gradientes sociales y diferencias por sexo y por área geográfica, urbana vs rural.

La información obtenida se ha utilizado como insumo para varios estudios: Estudio de Carga de Enfermedad realizado el año 2007 con datos de 2004, Selección de Intervenciones GES, Estudios de Verificación del Costo esperado por beneficiarios con Ges, entre otros. Además la ENS 2003 se utilizó para evaluar los OS, priorizar algunas patologías GES y en algunas estrategias particulares de intervención en salud, por ejemplo, la Estrategia Global contra la Obesidad. Dada la relevancia de este estudio, fue necesario repetirlo para ver cómo se estaba avanzando y hacer una nueva ENS, cuyos resultados se presentan hoy y cuyo terreno se realizó entre los años 2009 y 2010.

Principales objetivos: medir la prevalencia de 42 problemas de salud en población general chilena mayor de 15 años; describir su variación según sexo, edad, nivel socioeconómico (NSE), zona urbano rural y región y constituir una seroteca para estudios futuros. Las muestras de sangre se almacenaron en el Instituto de Salud Pública y están disponibles para estudios que tienen relación con los mismos problemas de salud de la encuesta.

Este es un estudio de prevalencia, es decir, es una foto de lo que estaba pasando en Chile en el período 2009 – 2010 con estos problemas de salud. La muestra es aleatoria, en población de 15 años o más que vive en Chile, representativa a nivel nacional, regional y en población urbana y rural. No incluyó a personas embarazadas ni a aquellas que pudieran poner en riesgo al encuestador; se resguardaron los aspectos éticos en el sentido de que tuvo la aprobación pertinente del Comité de Ética, el Consentimiento Informado del paciente - más complejo esta vez porque se incorporó medición de examen de VIH, para el cual había que tener un consentimiento informado especial dada la ley chilena-, se resguardó el tema de la confidencialidad de los datos y de entregarle los resultados a los participantes. La información se recolectó a través de visitas al domicilio: en una primera se hace el empadronamiento y se seleccionan los hogares, en la segunda se invita a participar al seleccionado, en la tercera va el encuestador y hace un primer cuestionario y en la cuarta va una enfermera capacitada para hacer un segundo cuestionario que tiene las preguntas más complicadas, mediciones biofisiológicas (antropometría y presión arterial (PA)) y toma de muestras para exámenes de laboratorio, sangre y orina.

¿Qué se midió?: De lo que se había medido el 2003 se mantuvo, entre otros, el tamizaje de PA, dislipidemia, diabetes y estado nutricional y se incorporaron algunos problemas nuevos como módulos de discapacidad, trastorno

funcional tiroideo, consumo de alcohol y algunas enfermedades transmisibles. El trabajo de campo se extendió entre Octubre del 2009 y Agosto del 2010 y posteriormente se trabajó con los casos rezagados, es decir, todas las personas que no se pueden ubicar, aquellas que se hacen la primera parte, pero después no quieren hacerse la segunda, que no quieren los exámenes, o que ya están aburridos porque han concurrido muchas veces, etc. Para completar este trabajo de campo se necesitaron 95 enfermeras, 175 encuestadores, 65 choferes, 62 tecnólogos médicos y técnicos de laboratorio. El terreno de este estudio se licitó y la Pontificia Universidad Católica (PUC) fue la encargada de su realización; no obstante, se necesitó siempre la cooperación de los Servicios de Salud y de las SEREMI. Las muestras de sangre debían ser todas procesadas en el laboratorio de la PUC en Santiago para mantener la homogeneidad de los resultados, pero tenían una vigencia de sólo cuatro horas desde que se tomaba la muestra, por lo tanto, había que llevarla al laboratorio del Servicio de Salud, donde los tecnólogos y los técnicos las procesaban, las almacenaban y después las mandaban en envíos semanales o mensuales a Santiago. La coordinación y la supervisión estuvo a cargo de la Unidad de Estudios y Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y además requirió un trabajo de difusión y comunicación muy amplio, sobre todo para abrir los hogares más difíciles que son aquellos del nivel socioeconómico (NSE) alto.

Principales resultados en base al tema de FRCV

Tabaco

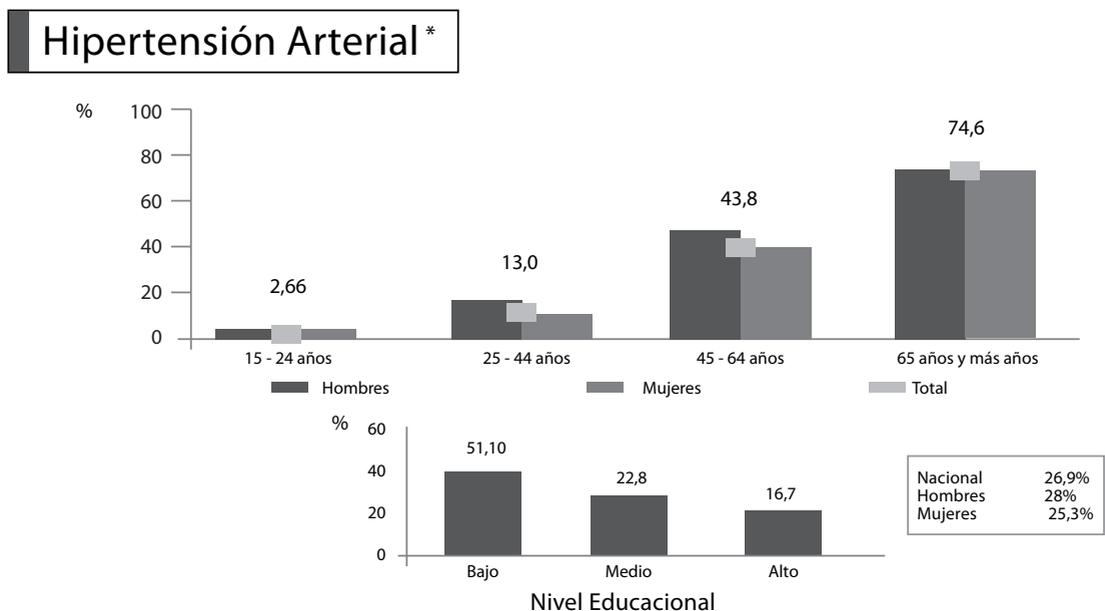
Se definió como fumador actual a las personas que se consideraban fumador ocasional o fumador diario (si fuma al menos un cigarrillo al día o fuma ocasionalmente). El 40,6 % de la población refiere ser fumador actual, con diferencias significativas entre hombres y mujeres (44% y 37%, respectivamente). Este es probablemente uno de los únicos problemas, junto con el alcohol

(OH), en que el Nivel Educativo (NE) favorece al NE más bajo, o sea, la mayor prevalencia es en el NE alto. Los niveles se definieron como sigue: NE bajo, menos de ocho años de estudio; NE medio, ocho a doce y NE alto, más de 12 años de estudio. Esas diferencias son estadísticamente significativas entre sí. En la población adulta mayor (PAM) disminuye significativamente la prevalencia.

El 18,1% de los encuestados refiere ser ex fumador, habiendo dejado de fumar hace más de seis meses. Este grupo está dado principalmente por hombres, es decir, ellos han dejado más de fumar que las mujeres. El 37,9% de los encuestados refiere que nunca ha fumado. La pregunta de fumador actual presenta diferencias

por regiones: en comparación con la Región Metropolitana (RM), las Regiones de Tarapacá, O'Higgins, Maule, Bío-Bío, Araucanía y Los Ríos, tienen prevalencias menores al ajustar por edad y sexo; además, la Región de Los Ríos tiene prevalencias menores respecto al país, no sólo respecto a la RM. La edad de inicio de consumo de tabaco como promedio nacional es de 17,9 años, 16,8 años los hombres y 19,1 años las mujeres, diferencia estadísticamente significativa. El grupo de 65 años y más en promedio empezaba a fumar cuando tenía 23,5 años y actualmente en los jóvenes el promedio es de 15,7, considerando personas de 15 años o más. Las diferencias en edad de inicio por NE no son estadísticamente significativas y por Regiones tampoco.

Gráfico N°1 **Hipertensión arterial**



*Tamizaje poblacional de PA elevada

Se hizo tamizaje poblacional de PA elevada, entendiendo que es tamizaje porque no cumple con los criterios diagnósticos para decir que una persona es hipertensa, pero es la mejor aproximación que se puede hacer en el contexto de una encuesta poblacional en que se realizaron 5.400 entrevistas. Se midió la PA a la persona en una visita en tres oportunidades y se promediaron estas mediciones. Se respetaron los requisitos para una correcta medición (reposo de 5 minutos, no haber fumado, etc.). Se encontró una prevalencia nacional de PA elevada de 26,9%, 28,7 en hombres y 25,3 en mujeres, lo que no es estadísticamente significativo entre sexos.

Sí hay diferencia por NE: el NE bajo tiene una prevalencia mucho mayor que el NE alto y estas diferencias se mantienen cuando se ajusta por edad y sexo. Como es esperable, la prevalencia también va aumentando con los grupos de edad. Por regiones, todo el país tiene prevalencias altas, excepto Arica y Parinacota que tiene una prevalencia menor respecto a la RM.

Consumo de sal: a través de una medición en orina se mostró que, en promedio, las personas consumen 9,8 g/día de sal, sin diferencias significativas entre regiones, a excepción de la Región de Magallanes que consume 9 g /día, que no es mucho menor. El 99% de la población chilena consume más de 5 g/día, es decir, sólo 1% consume menos del máximo (5 g/día) que recomienda OMS.

Diabetes: Para considerar la prevalencia de diabetes se hizo examen de glicemia en ayunas y además se consideró el autorreporte de diagnóstico médico de diabetes, resultando una prevalencia nacional de 9,4% (en hombres 8,4 y en mujeres 10,4, sin diferencias significativas entre sí). Se presentan diferencias por NE, pero la significancia estadística se pierde al ajustar por sexo y edad. La prevalencia va aumentando con la edad. En general, entre regiones las prevalencias son muy similares, excepto Los Lagos que es menor que

la RM, al ajustar por edad y sexo.

Colesterol: A nivel nacional, el colesterol ≥ 200 mg/dL se presenta en 38,5% de la población sin diferencias por sexo. Con puntos de corte entre 200 y 240 y >240 mg/dL, las prevalencias más altas se concentran en el grupo de 45 a 64 años en ambos sexos.

Colesterol HDL: La prevalencia nacional de colesterol HDL <40 mg/dL es de 28,3%, con diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (37,6% y 19,3%, respectivamente). Si se utilizan otros criterios, como el ATP III Up date, en que se define que para hombres el punto de corte es 40 y para mujeres 50, cambia totalmente el perfil y las mujeres tienen mayor prevalencia de este FR con 52,8% (en hombres, 37,6%), lo que también es estadísticamente significativo.

Triglicéridos: Utilizando el punto de corte de triglicéridos >150 mg/dL, se pudo apreciar que las prevalencias son muy altas: 43% en el grupo de hombres de 25 a 44 años y 42,2 % en el de mujeres de 45 a 64 años.

Sobrepeso y Obesidad

Sobrepeso: la prevalencia nacional es de 39,3%, principalmente a costa de los hombres, que presentan una prevalencia de 45%, con diferencia estadísticamente significativa respecto de la mujer (33,6%), pero al estudiar la obesidad las mujeres compensan. Por NE no hay diferencias significativas ni tampoco por región, excepto en Tarapacá, que aparece como el más crítico con 51,5% de sobrepeso, prevalencia significativamente más alta respecto al país.

Obesidad: a nivel nacional es 25%, lo que significa que más de 64% de la población tiene exceso de peso si se suma sobrepeso y obesidad. Los hombres tienen 19% y las mujeres 30,7%, diferencias significativas estadísticamente. Sí hay diferencias entre el NE bajo y el alto, siendo de

mayor riesgo el NE bajo. En regiones, la obesidad es más alta en Aysén, Araucanía y Los Ríos respecto a la RM, al ajustar por edad y sexo. La única región favorecida es la de Valparaíso con 18,2% de obesidad, cifra menor respecto al país y a la RM, pero con significancia límite.

Obesidad Abdominal: con un punto de corte de 102 cm para hombres y 88 para mujeres, ellas tienen mayor prevalencia con 46,7%; en ambos sexos es 33,1%, lo que también es altísimo.

Sedentarismo de tiempo libre: se le preguntó a la persona si realizaba ejercicio físico al menos tres veces a la semana, mínimo treinta minutos por vez. Con ese punto de corte, bastante poco exigente, 88,6 % de la población es sedentaria, con diferencias significativas entre hombres y mujeres (84 y 93%, respectivamente). También hay diferencias significativas entre el NE bajo y el alto. Por edad, el único grupo un poco más activo es el de 15 a 24 años. No hay diferencias significativas entre Regiones.

Síndrome metabólico (SM): se utilizaron los criterios ATP III Update, que consideran diagnóstico del SM cuando 3 o más de 5 los siguientes factores de riesgo están presentes: Circunferencia abdominal elevada; Triglicéridos >150 mg/dL; PA \geq 130/85 mm Hg; HDL Colesterol <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres y Glucosa en ayunas > a 100 mg/dL. La prevalencia nacional de SM es de 30,4%, con diferencias no significativas entre hombres y mujeres, aumentando por grupo de edad, donde sólo existen diferencias significativas entre los grupos menores respecto a los mayores. También hay diferencias entre los NE bajo y alto.

Riesgo cardiovascular (RCV): 59,04% de la población estaría en RCV bajo, pero más de 13% está entre riesgo alto y muy alto; por ejemplo, la prevalencia nacional de RCV alto es de 11,92% con diferencias no significativas entre hombres y mujeres y va aumentando conforme a la edad.

Hay diferencias significativas entre los NE bajo (24,2%) y alto (8,4%). Para RCV muy alto la prevalencia nacional es de 2,5%, sin diferencias significativas por NE.

Alcohol: antes el OH se relacionaba a todo el tema de conducción en estado de ebriedad, con accidentes, pero también se ha visto que existe una asociación no solamente como factor protector que podría ser tomar moderadamente en forma diaria, sino también entre consumo de OH y FRCV y aumento del RCV, y en ese sentido, nuevamente el panorama está muy mal. El trago estándar para los chilenos contiene en promedio 15 gramos de alcohol, mientras el estándar de la OMS contiene 10 gramos. 42% de los chilenos no ha bebido OH en el último mes y de las personas que lo han consumido en la última semana, sólo 2% lo ha hecho en forma saludable. En Chile se concentra el trago el fin de semana y lo más preocupante es que los grupos de adolescentes cuando toman, consumen en promedio 80 g/día de OH. El 74,5% de los encuestados en ambos sexos ha tomado OH en los últimos doce meses. Por regiones, se consume menos OH en los últimos 12 meses en O'Higgins, Maule, Araucanía y Aysén.

Indicador de salud óptima: Al hablar de factores protectores, se define el índice de salud óptima, es decir, que la persona no sea fumadora, que tenga un IMC <25, que realice al menos 150 minutos de actividad física moderada a la semana, que consuma al menos 5 porciones de frutas y verduras al día, que su colesterol sea <200, su PA <120/80, su glicemia <100mg/dL y que no tenga consumo de OH de alto riesgo. Si se trata de que la persona se mantenga con su índice de salud óptima a plenitud y que tenga todos los factores protectores simultáneamente, solamente 0,2% de la población de 15 años y más tendría salud óptima.

Tabla N°1 **Comparaciones entre las encuestas 2003 y 2010:****Comparación* ENS 2003 - 2010**

Problema de Salud	Prevalencia (%) ENS 2003	Prevalencia (%) ENS 2009 - 2010
Tabaquismo (Fumador Actual)	42	40,6
Sobrepeso	37,8	39,3
Obesidad	23,2	25,1
Hipertensión Arterial*	33,7	26,9
Diabetes Mellitus*	6,3	9,4
Sedentarismo	89,4	88,6
Síntomas depresivos en último año	17,5	17,2

*Se deben realizar algunos ajustes metodológicos para obtener la comparación real entre ambas encuestas

Gobierno de Chile /Ministerio de Salud

Las comparaciones deben ser cuidadosas. La ENS 2003 tomó población de 17 años y más y la 2010 población de 15 años y más, por lo tanto, ése es un primer ajuste a realizar. La medición de sobrepeso y obesidad y las preguntas de fumador actual, sedentarismo y síntomas depresivos en el último año son iguales en las dos encuestas, por lo tanto, estas prevalencias se ajustaron a los 17 años y más y son más comparables, pero HTA y diabetes no. Es preciso aclarar que la prevalencia de diabetes publicada en el 2003 por el Ministerio era 4,2, pero se corrigió tras algunos ajustes en el informe de Salud de Las Américas que publicó la

OPS, siendo en realidad de 6,3%. Para la Encuesta 2010 se hicieron ajustes al aparato de PA y al cuestionario; para el tema de la glicemia cambió la técnica de laboratorio, por lo tanto, no es llegar y comparar y se está trabajando en los ajustes. Tratando de mejorar la metodología de medición de la PA se realizó una submuestra en la Región Metropolitana en que se midió la PA en la visita del encuestador, se capacitaron los encuestadores y se les tomó las mismas tres mediciones de PA. Ese es un sub estudio que se está haciendo para ver si efectivamente se correlacionan los dos días de la medición.

Conclusiones:

- Existe alta prevalencia de enfermedades crónicas y de FRCV, con importantes desigualdades según sexo, NE y región.
- Mayor prevalencia en NE bajo de PA elevada, obesidad y sedentarismo, entre otros.
- En mujeres, mayor prevalencia de obesidad, sedentarismo de tiempo libre y obesidad abdominal.
- Alta prevalencia de FRCV en todas las regiones, con grandes diferencias en algunas de ellas con RM y el país.
- Consumo de tabaco y de OH presentan gradientes educacionales inversas.
- Persistencia de alta prevalencia de tabaquismo.
- Sólo 2% de los adultos bebe en forma diaria y en moderada cantidad (<20 g OH/día).

Agradecimientos a las personas que participaron en la Encuesta y a las personas de las SEREMI y los Servicios de Salud que nos apoyaron.

Receptor de Renina / Prorenina.

Dr. Luis Michea.

ICBM, CEMC, IMII. Profesor Asociado.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

a) Renina como regulador central de la actividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

Renina es una proteasa que se produce a nivel renal y cuya secreción es dependiente del balance de sodio y los cambios de la volemia en forma homeostática. Renina modula la retención de sodio y agua en el riñón a través del control de la actividad del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (Figura 1). Renina actúa sobre el angiotensinógeno, una alfa globulina de 452 aminoácidos. Renina tiene actividad proteasa generando el decapeptido Angiotensina I, a partir del angiotensinógeno del plasma (producido por el hígado). Por acción de una segunda proteasa, la enzima convertidora (ECA), Angiotensina I se transforma en un octapéptido llamado Angiotensina II. La ECA se expresa en todas las células endoteliales, pero en condiciones fisiológicas y dado la superficie relativamente mayor que presenta el lecho capilar pulmonar, muestra su mayor actividad en el pulmón. Angiotensina II, que es el principal péptido del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS), actúa en la glándula suprarrenal sobre los receptores de tipo 1 y estimula la secreción de aldosterona, además de ejercer acciones en el músculo liso vascular (sobre receptores tipo 1 y tipo 2), otros segmentos del túbulo renal, Sistema Nervioso Central y células del Sistema Inmune.

Al estudiar las concentraciones en el medio extracelular de los distintos componentes del RAAS (ver Figura 1), podemos identificar cuáles son los pasos "velocidad limitantes" en la activación de este eje hormonal. Angiotensinógeno en el plasma está en una concentración de 300 a 600 nanomoles por litro, Angiotensina I se encuentra en una concentración de 0,05 a 0,15 nanomoles por litro. Es decir que hay cuatro órdenes de magnitud de diferencia en la abundancia de angiotensinógeno vs la abundancia de Angiotensina I. Desde el punto de vista de la cinética de la formación de Angiotensina II, la gran abundancia de Angiotensinógeno aporta el gradiente químico de reactante para lograr que la reacción ocurra hacia la formación de Angiotensina II. Estos datos muestran además que el paso velocidad limitante en la actividad del RAAS es justamente la reacción generación proteolítica de Angiotensina I, lo que depende de la actividad de la proteasa Renina.

El lugar de producción de renina es el Aparato Yuxtaglomerular (AYG). La secreción de Renina por el AYG es la etapa que controla la velocidad de activación del RAAS. Desde el punto de vista fisiológico, aquí debería estar el control principal o el control maestro de la actividad RAAS.

Como muchas de las moléculas peptídicas Renina se produce a partir de precursores: la preprorenina y después la prorenina. Las células productoras de Renina contienen gránulos de almacenamiento que contienen la molécula madura y activa, junto con el precursor prorenina y que tiene un peso molecular un poco mayor. Prorenina, a diferencia de renina, se produce en distintos tipos de células: mononucleares, mastocitos ovario, en las células de Leydig, en la corteza adrenal y probablemente en algunas células del tejido cardiovascular en condiciones fisiopatológicas.

El aparato yuxtaglomerular es una zona de contacto entre el glomérulo y el túbulo renal, que marca el inicio, podríamos decir, del túbulo distal. En la circulación renal existen células derivadas de un

precursor mesenquimático tipo músculo liso, que se han diferenciado. Las células que producen la renina en realidad son Yuxtaglomerulares con gránulos densos. Se supone la proteína intragranular está en alta concentración, casi un cristal natural de renina, rodeado por una molécula más abundante que es la prorenina. La vía biosintética de comienza con la transcripción nuclear, la traducción de mRNA en el retículo endoplásmico, el paso por el aparato de Golgi. La pérdida del segmento pre (veinte aminoácidos) y la glicosilación son seguidas por el almacenamiento en los gránulos, en un ambiente ácido. En alguno de los gránulos existe actividad proteásica, que permite el corte del segmento de más o menos cuarenta aminoácidos (depende de la especie), para que se transforme en renina.

b) Regulación de la secreción de renina:

En el AYG existen mecanismos que regulan la cantidad de células productoras de renina, y la abundancia y secreción de renina y prorenina. Los mecanismos que regulan la producción y la secreción de renina son diferentes de aquellos que regulan la síntesis y secreción de prorenina. Prorenina se produce en forma constante, se libera en forma no regulada, dependiente de la abundancia intracelular.

Renina posee secreción regulada en forma episódica, según el balance de sodio y distintas señales que llegan a las células yuxtaglomerulares. Experimentos con animales sometidos a dietas con distintos aportes de sal, muestran que cuando el aporte dietario de NaCl es bajo aumenta el número de células yuxtaglomerulares productoras de renina; ocurre a la inversa en los casos de aumento del NaCl en la dieta. Este cambio se debe a la capacidad de las células de músculo liso arteriolar de cambiar su fenotipo y transformarse en forma reversible en células productoras y secretoras de renina frente a bajas de la volemia, de la presión arterial renal o de la ingesta de sal. Además de la cantidad de células productoras de renina, el mecanismo de retroalimentación modula la abundancia del transcrito y de los gránulos secretorios en cada célula. El gen de renina tiene dos zonas promotoras principales:

- el promotor proximal (mas cercano al codón de inicio del gen), que controla la velocidad estándar de transcripción.
- Enhancer: que multiplica la velocidad de síntesis del mensajero llamado. Esta zona promotora enhancer tiene distintos sitios regulatorios para proteínas activadas por aumentos del AMP cíclico intracelular, aumentando muy drásticamente la producción del transcrito.

Además de la regulación de la transcripción del gen que codifica para renina, en el AYG también se regula la secreción de renina. Agonistas beta adrenérgicos producen un rápido aumento en la secreción de renina que depende de la producción de AMP cíclico por las células yuxtaglomerulares.

Por el contrario, señales que lleven a aumentos del $[Ca^{2+}]_i$ disminuyen la secreción de renina. Este efecto inhibitor del calcio intracelular se conoce como "la paradoja en la secreción de renina", ya que habitualmente en las células secretoras los aumentos de calcio son los que promueven la secreción. El mecanismo mejor caracterizado como regulador de la secreción de renina es la variación en el flujo y/o concentración de Na^+/Cl^- en la mácula densa (flujo intraluminal). Aumentos de la concentración o el flujo de sodio en la mácula densa producen liberación de ATP, que inhibe la secreción de renina. La llegada de sodio a la mácula densa aumenta la secreción de renina por la secreción de PGE_2 que estimula la producción de AMP cíclico, produce liberación de renina y aumenta la transcripción de preprorenina.

La actividad del sistema simpático (norepinefrina, dopamina) de los terminales que inervan a las células productoras de renina que poseen receptores Beta-1 adrenérgicos ó de dopamina (D1), producen aumento del AMP cíclico, por lo tanto, secreción de renina. Finalmente, también existen factores paracrinós. En condiciones fisiológicas, el óxido nítrico aumenta la secreción de renina, la presión en la arteriola aferente también aumenta la secreción de renina; el principal estímulo inhibitor pareciera ser Angiotensina II, que actúa a través de receptores tipo 1 del músculo liso arterial, inhibiendo la secreción de renina porque produce aumentos del calcio.

c) Niveles de renina plasmática:

En condiciones de aporte dietario de sal normal, la razón prorenina/renina plasmática es cercana al menos 75% (prorenina tres a diez veces más abundante que renina). La inhibición farmacológica de la síntesis de prostaglandina (por ejemplo con indometacina) disminuye la abundancia de renina y prorenina plasmática, por baja el AMPc intracelular en el AYG, disminución de la transcripción del gen de renina y la secreción de renina. Caídas en el aporte de sal en la dieta aumentan el total renina más prorenina: mientras mayor es el estímulo (depleción de sodio, caída de la volemia o de la perfusión renal) se favorece en forma progresiva la secreción de renina activa vs prorenina. Es decir, normalmente predomina la secreción de prorenina, pero cuando hay un estímulo para la secreción de renina esta relación se va invirtiendo hasta que llega a predominar la secreción de renina.

d) Activación de renina y prorenina

Tanto renina como prorenina pueden tener actividad catalítica sobre el angiotensinógeno. La diferencia entre prorenina y renina es la presencia del segmento pro, que corresponde a una secuencia de cuarenta aminoácidos, que están normalmente bloqueando el sitio activo donde se produce la interacción física de la zona amino terminal del angiotensinógeno con renina. Para que exista actividad catalítica se debe remover el segmento pro, que bloquea el sitio activo de renina. Esto puede ocurrir por dos mecanismos:

- Activación proteolítica: por acción de una proteasa y/o el pH ácido se corta el segmento pro. Esta ocurre normalmente dentro de los gránulos en las células de AYG.
- Activación no proteolítica: En este caso, la unión de prorenina a un receptor presente en la membrana celular produce un cambio conformacional a la molécula de prorenina, que permite exponer el sitio catalítico de prorenina, y la molécula es capaz de procesar al angiotensinógeno y liberar la angiotensina I.

e) Receptor de Prorenina:

La existencia de un receptor de prorenina tiene al menos dos implicancias fisiológicas:

- i-** Se puede producir activación en los tejidos (células que expresan el receptor) no proteolítica de prorenina, con la consiguiente generación de un sistema renina-angiotensina local.
- ii-** La unión de renina a su receptor puede activar una vía de señalización intracelular, con efectos diversos dependientes de la célula blanco que exprese el receptor.

El receptor de renina es una proteína que no tiene familia (orphan receptor), de 350 aminoácidos, con un dominio trans-membrana, una cola c-terminal citosólica y un gran dominio extracelular.

El mensajero de esta proteína se encuentra en el corazón, cerebro, placenta, hígado, riñón (células epiteliales del nefrón distal, músculo liso vascular y endotelio), páncreas y músculo esquelético. Originalmente, esta proteína se identificó a partir de la precipitación de vesículas de células del túbulo renal, asociada a la protón ATPasa vacuolar. Este receptor tiene en realidad tres formas, el receptor completo (350 aminoácidos), sólo el dominio extracelular soluble (generado por la acción de la proteasa intracelular furina), y el fragmento transmembrana que se asocia con la protón potasio ATPasa vacuolar. La unión de prorenina a su receptor (forma completa de 350 aa) activa la cascada de señalización de la Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) ERK1/2.

f) Potenciales efectos fisiopatológicos de la activación no-proteolítica de prorenina y su unión a receptor:

Condiciones que modifiquen la abundancia de prorenina en el plasma podrían desencadenar efectos secundarios a la unión al receptor de prorenina. Por ejemplo, los pacientes diabéticos que desarrollan microalbuminuria muestran aumentos de la prorenina del plasma que preceden a la aparición de microalbuminuria, y que llegan hasta 200 veces el nivel normal. Este aumento de prorenina no se acompaña de aumentos en la concentración de renina del plasma.

Se ha sugerido que la unión de prorenina a su receptor y/o su activación no proteolítica podrían ser mecanismos de daño relacionados a la microalbuminuria. Diversos estudios experimentales apoyan esta hipótesis: la producción de Transforming Growth factor (TGF) α_1 , una molécula proinflamatoria profibrótica, aumenta en células que expresan el receptor de prorenina. Otras moléculas profibróticas, como el inhibidor del plasminógeno (PAI1), también aumentan su expresión en células mesangiales en cultivo o en los animales de experimentación en que se activa el receptor de prorenina. Además, la sobre-expresión del receptor de prorenina en ratones transgénicos induce aumento de la presión arterial y activación del RAAS. Ambos efectos son consistentes con que la unión de prorenina a su receptor es capaz de activar localmente la producción de angiotensina I. La hiperglicemia en ratas induce la expresión del receptor de prorenina en células mesangiales, sugiriendo que la diabetes no solamente aumenta los niveles de prorenina en el plasma, sino que además induce la expresión del receptor de prorenina.

Sin embargo, la sobreexpresión de prorenina humana en ratas transgénicas no se asocia con injuria glomerular o daño vascular durante los primeros meses, causando sólo aumentos moderados de la presión arterial y proteinuria leve.

Una explicación para estos resultados aparentemente contradictorios podría ser el estado de oxidación de angiotensinógeno. Estudios recientes muestran que la oxidación de angiotensinógeno facilita la interacción y proteólisis por renina/prorenina. Sobre la base de ésta y otras observaciones, se ha propuesto que el estrés oxidativo hace aumentar la forma oxidada de angiotensinógeno plasmático, lo que aumentaría la velocidad de producción de angiotensina I por mecanismos locales, dependientes del receptor de prorenina.

En resumen, aunque existen muchos aspectos novedosos en cuanto a la activación de renina/prorenina y su receptor, existen conceptos esenciales a internalizar:

- 1.- La actividad renina es el paso velocidad limitante, que controla la actividad del RAAS.
- 2.- El aparato yuxtaglomerular secreta renina y prorenina: la secreción de renina se regula homeostáticamente, mientras que la diabetes mellitus estimula la secreción de prorenina.

- 3.- Renina libre del plasma y la prorenina unida al receptor de prorenina tienen actividad proteolítica sobre angiotensinógeno y generan angiotensina I.
- 4.- El efecto deletéreo de aumento de secreción en la prorenina y/o renina en el AYG u otros tejidos requiere de la actividad catalítica de renina. Esto es interesante ya que existen herramientas farmacológicas para inhibir la actividad de renina, incluso en los gránulos secretorios.
- 5.- La unión de prorenina a su receptor, además de producir activación no proteolítica de prorenina, activa una vía de señalización que podría inducir la expresión de moléculas proinflamatorias y profibróticas en los tejidos.

Figura N°1 **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)**

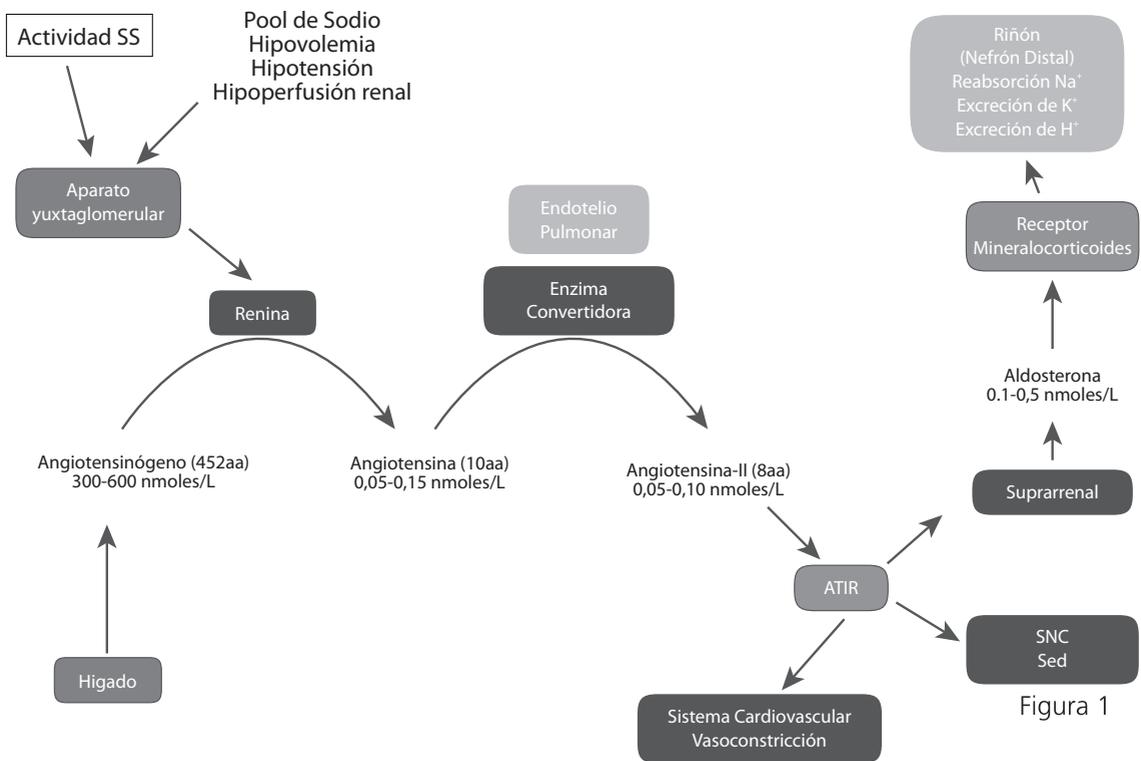


Figura 1

El diagrama muestra los principales componentes del sistema. Se indican las concentraciones plasmáticas de los componentes peptídicos del sistema y de aldosterona en condiciones normales, con dieta occidental. SS= Sistema Simpático.

Figura N°2 **Mecanismo de activación de Prorenina.**

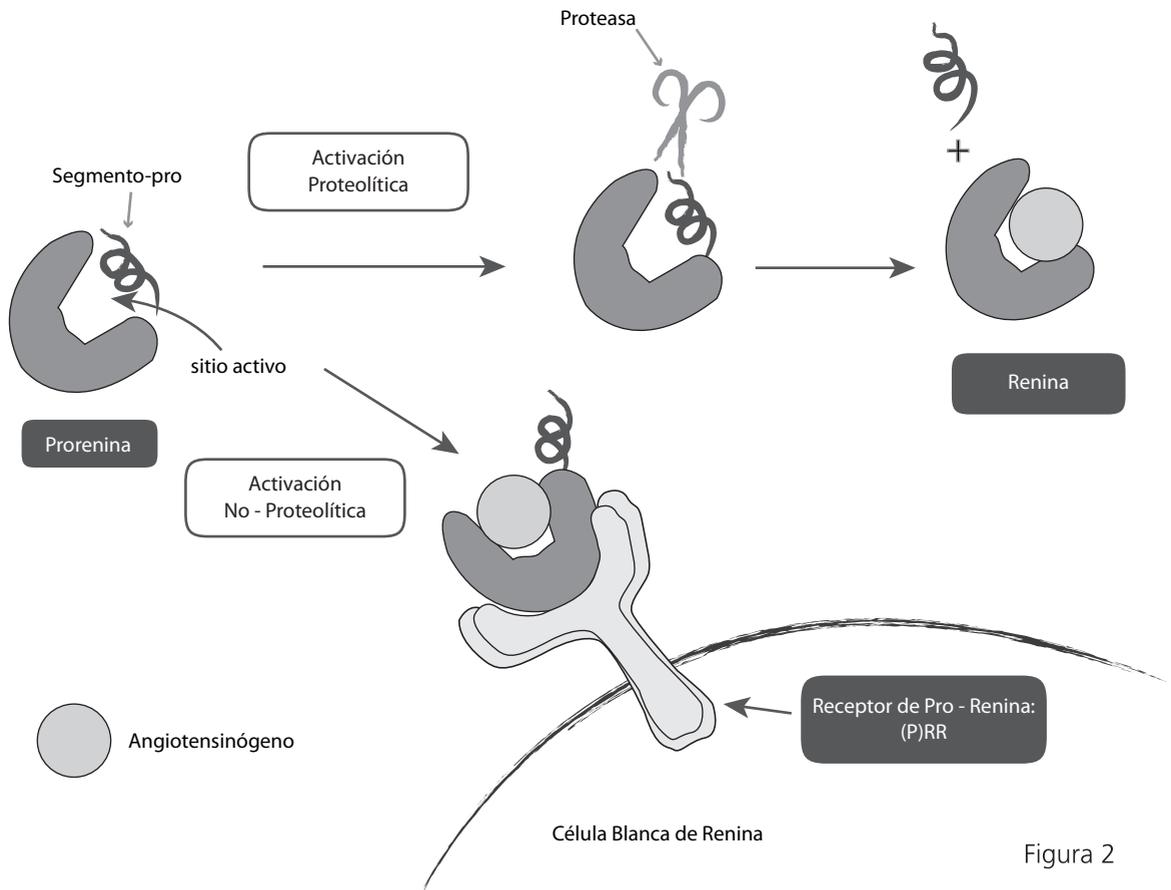


Figura 2

Prorenina es inactiva por la presencia del segmento peptídico “pro”, que bloquea la unión de angiotensinógeno al sitio activo de prorenina. Mediante la activación proteolítica, el péptido puede ser removido por acción de proteasas y pH ácido (gránulos intracelulares) en las células del aparato yuxttaglomerular, siendo secretada en forma activa al plasma. Por otra parte, la prorenina (también secretada) se puede activar en forma no-proteolítica, en los tejidos que expresan el Receptor de Pro-Renina (P)RR. La unión de prorenina a su receptor produce un cambio conformacional en prorenina, que desplaza el péptido “pro”, permitiendo la unión al angiotensinógeno. Los antireninémicos (Aliskiren) bloquean ambas formas activas.

Referencias

- 1.- M Krop, I M Garrelds, R J A de Bruin, J M G van Gool, N D L Fisher, N K Hollenberg, and A H Jan Danser. Aliskiren Accumulates in Renin Secretory Granules and Binds Plasma Prorenin. *Hypertension*, 2008 vol. 52 (6) pp. 1076-1083.
- 2.- Armin Kurtz. Renin Release: Sites, Mechanisms, and Control. *Annu Rev Physiol*, 2011 vol. 73 (1) pp. 377-399.
- 3.- J L Lavoie. Minireview: Overview of the Renin-Angiotensin System--An Endocrine and Paracrine System. *Endocrinology*, 2003 vol. 144 (6) pp. 2179-2183.
- 4.- G Nguyen and D N Muller. The Biology of the (Pro)Renin Receptor. *J Am Soc Nephrol*, 2010 vol. 21 (1) pp. 18-23.

Estudio Clínico CAFE: Primer estudio clínico randomizado utilizando medición no invasiva de la presión arterial central.

Dr. Rodrigo Tagle Vargas.

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

Cuando la presión arterial (PA) es medida convencionalmente en la arteria braquial, se asume que esta medición refleja las presiones en la circulación central, lo que se llama presión arterial aórtica o central (PAC). Esta presunción se basa fundamentalmente en que múltiples estudios han demostrado que los componentes de la presión arterial braquial (PAB), tanto la PA sistólica (PAS), la PA diastólica (PAD) y la presión de pulso (PP), son predictores de: daño estructural cardiovascular (CV) y renal, morbilidad y mortalidad CV(1).

La PAC depende no sólo como la PAB, del débito cardíaco (DC) y la resistencia vascular periférica (RVP), sino también de la velocidad y la magnitud de las ondas de presión retrógradas, que originan el componente que se llama de aumentación. La proporción de dicho aumento en relación a la presión de pulso se conoce como índice de aumentación (Figura N°1).

Figura N°1 Componentes de la presión arterial aórtica central.

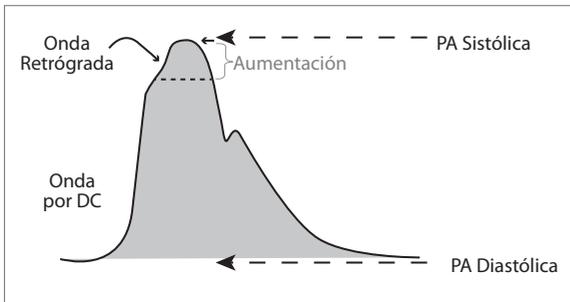
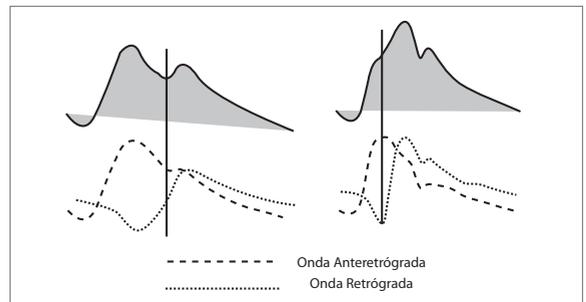


Figura N°2 Efecto de la onda retrógrada en la PAC



Este componente de la PA depende de las características estructurales de los grandes vasos, si éstos se encuentran elásticos como en sujetos jóvenes sanos, la onda retrógrada llegará en el diástole, pero si éstos se encuentran rígidos como en adultos mayores, la onda retrógrada llegará en el sístole, aumentando más la PAS central (Figura N°2).

La presión aórtica es la principal responsable del flujo a los tejidos que constituyen los principales órganos blanco de la hipertensión (HTA) y determina el stress en el ventrículo izquierdo y en los grandes vasos como carótidas y aorta. Debido a cambios estructurales arteriales como aquellos que ocurren en el envejecimiento o en la misma HTA, puede que elevaciones de la PAB no siempre se correspondan con elevaciones de la presión a nivel aórtico y viceversa.

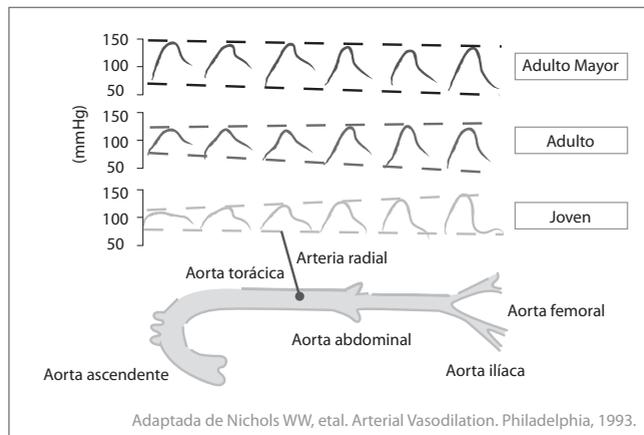
La diferencia entre PAB y PAC puede variar en cada persona. En general en los jóvenes cuyos vasos centrales son elásticos y absorben en sus paredes la energía ocasionada por el debito sistólico,

generando ondas de pulso de velocidad reducida, "lentas", que determinan que la llegada de las ondas retrógradas ocurre a nivel central en el diástole y a nivel periférico en el sístole. En otras palabras, en sujetos jóvenes la "amplificación" de la onda de pulso hacia la periferia, consecuencia de la velocidad de la onda de pulso anterógrada y de la reflexión de la onda de pulso, hace que la PAB sistólica sea aproximadamente 10 mm Hg mayor a nivel braquial que en la aorta ascendente.

Así en individuos jóvenes la PAC sistólica es menor que la PAB sistólica. En cambio en individuos con arterias centrales rígidas como los adultos mayores o hipertensos crónicos, la amplificación periférica se pierde y las ondas retrógradas llegan a las arterias centrales en el sístole, así la PAC sistólica es mayor que la PAB sistólica. En síntesis, las diferencias entre PAC y PAB disminuyen con el envejecimiento y con la presencia de factores de riesgo CV. A mayor aterosclerosis de los grandes vasos, se pierde la amplificación periférica y más ondas retrógradas llegan en el sístole, aumentando la PAC sistólica, determinante fundamental en el pronóstico de la HTA (Figura N°3).

Hasta hace algunos años, la medición de la PAC se realizaba sólo por cateterización central, dificultando su utilidad en la práctica clínica. Sin embargo, en los años recientes se han desarrollado métodos no invasivos que utilizan la tonometría de aplanamiento y el análisis de la onda de pulso a

Figura N°3 **Transmisión de las ondas de presión**



nivel periférico para estimar, mediante algoritmos validados, la presión a nivel aórtico central. Estos mismos aparatos son igualmente capaces de calcular la velocidad de la onda de pulso entre dos territorios (habitualmente carotideo y femoral), parámetro que refleja el estado de rigidez arterial. En la actualidad la medición no invasiva de la PAC por tonometría de aplanamiento efectuada a nivel de la arteria radial tiene una diferencia de 1 mmHg respecto a medición invasiva intra-aórtica por cateterización, en aquellos sujetos con curvas de presión adecuada y efectuada por personas adiestradas (2, 3).

Por otro lado, puede que el efecto de los tratamientos antihipertensivos puede ser diferente sobre dichos componentes de presión. Así, es posible que una reducción de la PAB no se acompañe forzosamente de una reducción equiparable de la PAC, como ocurre frecuentemente con fármacos que tienen

efecto vasoconstrictor periférico. Además, diversos estudios de corto plazo han demostrado que los antihipertensivos pueden tener diferentes efectos sobre las ondas de pulso retrógradas y sobre los parámetros hemodinámicos centrales a pesar de tener similares efectos en la PAB. Por ejemplo, Morgan y col. observaron en un estudio de corto plazo que los beta bloqueadores (BB) reducen más la PAB que la PAC, y en cambio lo inverso ocurre con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los canales de calcio (BCC)(4).

Hasta el año 2005, previo al estudio CAFE, casi no existían estudios que correlacionaran la PAC con los eventos CV y/o mortalidad. Los primeros estudios fueron realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis, demostrando una correlación positiva entre PAC y eventos CV(5, 6). En esos estudios la mortalidad fue mayor a mayor velocidad de onda de pulso aórtica.

Objetivos del estudio CAFE

El estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)(7) investigó el impacto sobre la PA y la morbimortalidad CV de 2 diferentes regímenes de antihipertensivos: terapia convencional con atenolol \pm tiazidas versus terapia con nuevas drogas con amlodipino \pm perindopril. Un subestudio del estudio ASCOT, el estudio CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint)(8) fue diseñado para evaluar la hipótesis de que diferentes regímenes antihipertensivos podrían producir diferentes efectos sobre la presión aórtica central a pesar de presentar un efecto similar sobre la PAB, y si había una relación entre las mediciones de la PAC y los resultados cardiovasculares dentro de la cohorte de pacientes del estudio CAFE.

Protocolo del estudio CAFE

El estudio CAFE reclutó pacientes de 5 centros del estudio ASCOT, localizados en el Reino Unido e Irlanda. La población de este estudio estuvo compuesta por un total de 2.199 pacientes, de los 19.257 pacientes hipertensos participantes del estudio ASCOT(9).

En el estudio ASCOT se incluyeron personas entre 40-79 años de edad, con HTA no tratada (≥ 160 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y/o ≥ 100 mmHg de presión arterial diastólica (PAD)), o pacientes con HTA tratados (PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg), que tenían además 3 o más factores de riesgo CV tales como: sexo masculino, fumadores, >55 años de edad, ECG con cambios isquémicos y/o hipertrofia del ventrículo izquierda, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad vascular periférica, historia no reciente de accidente cerebrovascular (AVE), microalbuminuria o proteinuria, relación colesterol total/colesterol-HDL >6 , o historia familiar de infarto de miocardio en edad precoz (< 50 años). No incluyó pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio o estuvieran en tratamiento por angina de pecho, un AVE en los últimos 3 meses, triglicéridos en ayunas > 400 mg/dl, arritmias no controladas, insuficiencia cardíaca o cualquier anomalía hematológica o hepática(10).

El estudio ASCOT fue un estudio aleatorizado, dividido en 2 grupos para recibir 1 de 2 tratamientos: amlodipino con o sin perindopril, o atenolol con o sin bendroflumetiazida, un diurético tipo tiazida. En el estudio CAFE en el momento de la randomización, aproximadamente el 90% de los pacientes habían sido tratados por HTA, un 11% recibía hipolipemiantes y un 25% aspirina. La población del estudio CAFE estaba constituida por 2.199 pacientes con las siguientes características: predominantemente de sexo masculino, caucásicos, con un promedio de edad de 63 años. La presión arterial braquial basal en los participantes del estudio CAFE fue de 160/93 mmHg (ligeramente inferior a la observada en el estudio ASCOT).

La presión arterial braquial fue medida utilizando un equipo automático Omron HEM-705CP con el paciente sentado y en reposo durante 5 minutos en una habitación silenciosa. Se tomaron 3 medidas con intervalos de 5 minutos, registrándose el promedio de las 2 últimas mediciones.

Luego de un año en el estudio, una vez ya finalizada la etapa de ajuste de terapia antihipertensiva, se iniciaron las mediciones tonométricas. Después de la última medición de la presión arterial braquial, las ondas de presión de la arteria radial del mismo brazo fueron medidas cada 10 segundos con un tonómetro Millar SPC-301 (Millar Instrument) y procesadas con un software (SphygmoCor versión 7, AtCor medical). Se realizaron más de 17.000 mediciones de la presión central en 4 años de seguimiento. El promedio por paciente fue de 3.4 mediciones tonométricas.

Las mediciones de la velocidad de las ondas del pulso carotideo-femoral (PWV) fueron realizadas en un subgrupo de 114 pacientes de la población CAFE, en un solo centro, en Leicester. La medida de las PWV a nivel de la arteria carótida y arteria femoral fueron con un equipo transductor de presión sensible Complior SP, Artech-Medical.

Un total de 2.199 ingresaron al estudio CAFE, pero 126 pacientes fueron excluidos por pulso irregular u ondas de pulso defectuosas, así se aleatorizaron 2.073 pacientes que fueron aquellos evaluables por tonometría, y 1.042 recibieron amlodipino ± perindopril, y 1.031 recibieron atenolol ± tiazida. En el estudio CAFE, la mayoría de los pacientes estaba recibiendo un esquema terapéutico combinado, menos del 7% estaba con amlodipino como monoterapia y sólo un 3,5% con atenolol solamente.

Resultados

La PAS braquial medida en las 2 ramas del estudio no mostró diferencias significativas, en cambio la PA diastólica braquial fue ligeramente menor en los pacientes que recibieron amlodipino, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). La presión del pulso (PP) braquial fue ligeramente más alta en el grupo con amlodipino sin alcanzar la significación estadística. En tanto que la frecuencia cardíaca fue significativamente menor en el grupo con atenolol 58,6 vs 69,3 lpm ($p < 0.0001$)(9). Tabla1.

Tabla N°1 **Presiones arteriales braquiales finales en el estudio CAFE.**

PAB	Atenolol	Amlodipino	P (t-test)
PAS (mm Hg)	133.9	133.2	NS
PAD (mm Hg)	78.6	76.9	<.0001
PP (mm Hg)	55.3	56.2	.06

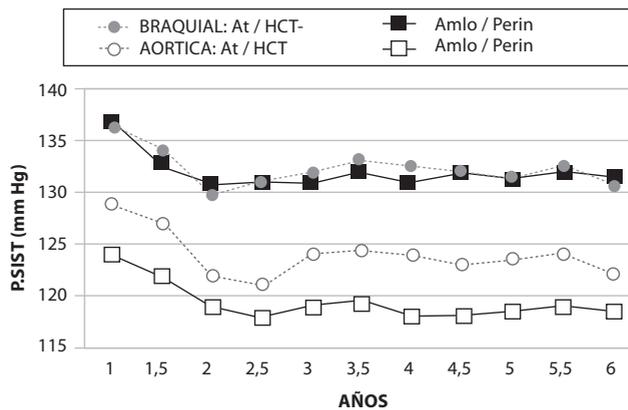
Cuando se comparó la PAS aórtica se observó que el grupo que recibió amlodipino presentaba valores significativamente inferiores 121.2 mmHg vs. 125.5 mmHg (P<0.001). Tabla 2.

Tabla N°2 **Presiones arteriales centrales finales en el estudio CAFE.**

PAC	Atenolol	Amlodipino	P (t-test)
PAS (mm Hg)	122.5	121.2	<.0001
PAD (mm Hg)	79,1	77,8	.0002
PP (mm Hg)	46,4	43.3	<.0001

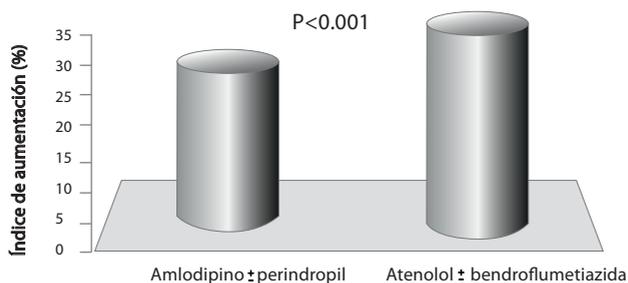
La evolución de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas, tanto centrales como braquiales, según esquema terapéutico se muestra en la figura N°4.

Figura N°4 **Comparaciones del efecto sobre presión aórtica y braquial según esquema terapéutico**



El análisis de las ondas de pulso mostró que en comparación con la terapia basada en amlodipino, la onda de presión de salida aórtica central (dependiente del débito cardíaco o P1) fue significativamente inferior con atenolol y por lo tanto no podía explicar el aumento en la PAS central observado con atenolol. Sin embargo, el índice de aumentación, una medición de la reflexión de las ondas, fue marcadamente superior con atenolol, lo que sugiere una relación con el incremento de la presión central observada con atenolol (Figura N°5).

Figura N°5 **Índice de aumentación según esquema terapéutico.**



Adaptado de CAFE Investigators. Circulation. 2006

En el estudio CAFE las variables clínicas compuestas fueron definidas post-hoc cuando la tasa de los puntos finales del estudio ASCOT fue conocida, incluyendo todos los eventos cardiovasculares y los procedimientos cardiovasculares, más el desarrollo de compromiso renal. Una significativa reducción del 16% con amlodipino fue observada en los resultados de esta variable compuesta de resultado del estudio CAFE en la cohorte ASCOT (HR=0,84, IC 95% 0.79-0.90; $p < 0.0001$), aunque dado que solamente ocurrieron 305 eventos en el estudio CAFE, el poder estadístico fue limitado en lo que respecta a este punto primario.

Respecto a qué mediciones de la PA se correlacionaron con los eventos primarios, eventos cardiovasculares y los procedimientos cardiovasculares, más el desarrollo de compromiso renal, la PP central y PP braquial presentaron un valor predictivo significativo, luego de análisis multivariados con diferentes modelos (Tabla N°3)(9).

Tabla N°3 **Valores predictivos de las mediciones de presión arterial.**

Medición	HR	Valor P	IC 95%
PP Braquial	1.12	0.034	1.01 - 1.24
PP Central	1.13	0.026	1.02 - 1.26
Aumentación	1.21	0.040	1.01 - 1.45

Comentarios

Los hallazgos del estudio CAFE tiene importantes implicancias. Este estudio provee un mecanismo plausible para explicar, al menos en parte, los mejores resultados clínicos observados en pacientes tratados con la terapia amlodipino \pm IECA en el estudio ASCOT y más recientemente en el estudio ACCOMPLISH(11).

En el estudio ASCOT las diferencias en PAB y en factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares permiten explicar sólo hasta un 50% de las diferencias en las tasas de eventos coronarios entre ambos regímenes terapéuticos y sólo un 40% de las diferencias en las tasas de AVE. Más aún, es posible especular que la hipótesis de la PAC podría también explicar los diferentes efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la estructura cardiovascular y los resultados clínicos observados en otros ensayos clínicos recientes.

La conclusión fundamental del estudio CAFE fue que el esquema terapéutico de BCC \pm IECA tuvo efectos significativamente distintos en la hemodinamia y en la PA aórtica central comparado con el esquema atenolol \pm bendroflumetiazida, a pesar de cambios similares de PA braquial. En el estudio CAFE el tratamiento con atenolol \pm tiazida fue mucho menos efectivo que la terapia con amlodipino \pm perindopril para disminuir las presiones aórticas centrales.

Aunque no logró precisarse estadísticamente, pudiese plantearse que los diferentes efectos en la PA aórtica central y la hemodinamia central podrían explicar en parte las diferentes respuestas clínicas observadas en el estudio ASCOT.

En el estudio CAFE, las principales razones que explican las diferencias en la PAC y PAB entre ambos esquemas terapéuticos se relacionan al tiempo de llegada de la onda retrógrada a la circulación central y al grado de vasoconstricción periférica. Las velocidades de las ondas de pulso fueron similares entre ambos regímenes terapéuticos, lo que sugiere que las diferencias en la rigidez vascular central no tuvieron un rol significativo.

Hasta el año 2011, el estudio CAFE es la evaluación prospectiva de mayor tamaño sobre los efectos de las drogas cardiovasculares en la presión aórtica central y en los parámetros hemodinámicos. Los resultados de este estudio demuestran que la presión arterial braquial parece no ser siempre un buen marcador de la PAC.

Los médicos debiésemos mirar más allá de los límites máximos de la presión arterial. La PAS no es constante a través del árbol arterial, de modo que los límites de la PA no pueden detectar la relevancia clínica de los cambios causados por las ondas retrógradas en la PAS central, como fue mostrado en el estudio CAFE o por el impacto de la amplificación de las ondas de presión sobre los órganos lesionados. Basado en este estudio se puede mencionar que no todos los antihipertensivos tienen efectos similares sobre la biomecánica arterial, así se explicaría por qué algunos antihipertensivos parecen conferir menos protección sobre los órganos blancos. Es necesario conocer los efectos a corto plazo y a largo plazo de los diferentes antihipertensivos sobre la circulación central.

Referencias

- 1.- Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. *J Hypertens.* 2010;28(2):237-9.
- 2.- Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation.* 1997;95(7):1827-36.
- 3.- Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens.* 1999;13(9):625-9.
- 4.- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):118-23.
- 5.- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001;38(3):434-8.
- 6.- Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;39(3):735-8.
- 7.- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.
- 8.- Williams B, O'Rourke M. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *J Hum Hypertens.* 2001;15 Suppl 1:S69-73.
- 9.- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25.
- 10.- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *ASCOT investigators. J Hypertens.* 2001;19(6):1139-47.
- 11.- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.

Hipertensión arterial y ejercicio físico.

Dr. Fernando Yáñez.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

El ejercicio y la hipertensión arterial serán analizados desde tres puntos de vista que dan una visión de conjunto sobre el tema, a saber: el efecto de la actividad física sobre la presión arterial (PA), las recomendaciones básicas de actividad física en hipertensos sedentarios y cuál sería el mejor tratamiento antihipertensivo para la práctica deportiva.

EFFECTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PRESIÓN ARTERIAL

Al estudiar la respuesta cardiovascular frente al ejercicio físico hemos de tomar en cuenta que existen dos tipos de ejercicios básicos en relación a la variación que se produce en la fibra muscular: el dinámico o isotónico que afecta a su longitud (con mantención de la tensión) y el estático o isométrico en que existe un cambio en su tono (con mantención de la longitud), como Ej.: del primero tenemos el trote y del segundo el levantamiento de pesas.

¿Cuál es el efecto de uno u otro ejercicio sobre la presión arterial?

En ambos tipos sube la PA, encontrándose involucrados mecanismos fisiológicos distintos, siendo éstos proporcionales a la intensidad de la actividad y a la cantidad de masa muscular involucrada. En el ejercicio isotónico aumenta la PA producto de un incremento de 3 - 5 veces en el gasto cardíaco (aumento de la frecuencia cardíaca 3 - 4 veces y del volumen expulsivo 0 - 40%) dependiendo del tipo de ejercicio y de la posición corporal, lo que se asocia al descenso en la resistencia vascular periférica. Por otra parte, en el ejercicio isométrico hay elevaciones más significativas de la PA, producto de aumento de la presión intramuscular, con disminución y oclusión transitoria del flujo circulatorio en el segmento corporal involucrado en proporción a la masa muscular y porcentaje de la fuerza máxima utilizada.

Al analizar el impacto de la actividad física aeróbica sobre la PA, hay abundantes publicaciones entre las que destaca la de Cornelissen (Hipertension 2005), meta-análisis de 72 estudios (3936 pacientes), en la que se observa que hay una reducción significativa de la PA y en especial en la presión arterial sistólica (PAS) en hipertensos (7/5 mm Hg) en relación a normotensos (2,4/1,6 mm Hg). Por lo tanto se considera favorable la práctica de ejercicio aeróbico pues reduce significativamente la PA.

En cuanto a los ejercicios de fuerza (anaeróbicos) hay menos estudios, en 12 trabajos (351 pacientes) se observó una reducción en la PA (3,2/3,5 mm Hg). Por lo tanto, el ejercicio de fuerza no es inadecuado o al menos no altera en el largo plazo significativamente la PA.

Por otra parte, al analizar el efecto del ejercicio sobre la PA hemos de encontrar:

1.- Efectos Agudos:

Se conoce como "Hipotensión post-ejercicio" siendo de causa multifactorial: inhibición simpática, disminución de la sensibilidad vascular, persistencia de liberación local de óxido nítrico, prostaglandinas y adenosina. Esto puede observarse para ejercicios aeróbicos continuos o intermitentes, donde se ha objetivado en estudios una baja de la PAS de un poco más de 5 mm Hg y de la presión arterial diastólica (PAD) de 3 mm o algo más, de esta manera una sesión aislada de ejercicio aeróbico puede prolongar un efecto hipotensor relativo por 12 horas. En cuanto al ejercicio de fuerza, se ha objetivado en la literatura una disminución tanto de la PAS como de la PAD al menos por 60 minutos. Por lo tanto, en forma aguda el ejercicio tanto aeróbico como de resistencia, puede producir un descenso de la PA.

2.- Efectos Crónicos:

La PA y el sistema circulatorio en general sufren diferentes adaptaciones frente al ejercicio físico sistemático:

a) Adaptación neuro-humoral:

Sistema nervioso autónomo: a través de reducción de la actividad simpática, incremento de la actividad parasimpática, reducción de los niveles de nor-adrenalina (28,7%) y reducción de la resistencia a la insulina.

Sistema renina aldosterona: cursa con disminución de la actividad de renina plasmática (alrededor de un 20%), aunque hay trabajos contradictorios en este aspecto.

Reactividad vascular: se observa una disminución de la sensibilidad a receptores -adrenérgicos, disminución de endotelina 1 e incremento de la producción de óxido nítrico. Por lo tanto, se observa una disminución de los elementos vasoconstrictores y aumento de los vasodilatadores (observación efectuada fundamentalmente en estudios realizados en ciclistas con una hora de ejercicio 3 – 4 veces a la semana).

b) Adaptaciones estructurales:

Remodelación vascular: Se ha encontrado un incremento del diámetro de los vasos y en su área de sección transversal. Se ha encontrado el llamado "Síndrome del corazón del atleta" en individuos que sometidos a altos niveles de entrenamiento junto con modificaciones cardiacas presentan modificaciones en la circulación periférica. Al mismo tiempo se han encontrado en sedentarios hipertensos sometidos a entrenamiento físico de intensidad y frecuencia moderada, elementos de remodelación vascular con incremento del diámetro de los vasos (al aumentar el área de sección transversal debiera caer la resistencia vascular periférica total).

Angiogénesis.

c) Factores genéticos:

Se ha descrito la existencia de grupos que responden mejor al ejercicio físico (alrededor de un 17%), siendo mejor la respuesta en anglosajones y peor en la raza negra, y también mejor en los hombres que en las mujeres.

RECOMENDACIONES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN HIPERTENSOS SEDENTARIOS.

Las recomendaciones pueden variar de acuerdo al individuo que consulte, pero en general para los sedentarios que tienen algún factor de riesgo, hay una pauta relativamente similar que debiera contar de los siguientes elementos:

1.- Evaluación pre participativa o pre deportiva:

Se analiza la frecuencia, duración, intensidad de la actividad y tipo de ejercicio. En general, de acuerdo a la Sociedad Europea de Cardiología, frente a un individuo que quiera hacer actividad física de baja intensidad debería ser aplicada una encuesta con preguntas simples, para no generar un obstáculo a la práctica del ejercicio. Hay encuestas de la sociedad europea, americana y canadiense que apuntan a factores de riesgo o síntomas (siete u ocho preguntas), si todas son negativas y la persona va a hacer una actividad liviana no requiere una evaluación adicional (Ej.: caminata o actividades de casa). Si el ejercicio es moderado o intenso debiera indicarse una evaluación más completa con historia, examen físico, electrocardiograma y si existe más de un factor de riesgo, debiera ir a un test de esfuerzo. En relación a los individuos que realizaban ejercicio previamente también existen recomendaciones específicas, las que dependerán de frecuencia e intensidad de ejercicio como de los antecedentes y factores de riesgo personales.

2.- Frecuencia:

Hay varias publicaciones que analizan este punto, en Sport Med 2003 se observa como cae la PAS y PAD al incrementar los días de ejercicio. Se concluye que una actividad liviana debería realizarse al menos 5 días a la semana, una moderada al menos 3 días a la semana, siendo el ideal todos los días.

3.- Duración:

Inicialmente se aconsejan 30 minutos intermitentes (serían equivalentes tres series de 10 minutos o 30 minutos continuos), el tiempo ideal serían 60 minutos de actividad continua.

La relación frecuencia/duración va a estar condicionada por la capacidad funcional del paciente, hay que tratar de que haga una actividad que le guste y no lo canse. Existen algunas máximas: la duración del ejercicio es inversamente proporcional a la intensidad, el gasto calórico debería ser progresivo de 1000 a 3000 calorías a la semana (existe consenso en las pautas en que el ejercicio tiene un impacto en salud alrededor de las 2000 calorías), las sesiones deberían ser de 20 a 60 minutos según la capacidad individual. Personas con capacidad física muy limitada (alrededor de 3 METs) deberían realizar múltiples sesiones cortas de uno, dos o tres minutos, dado que esta capacidad equivale a un paciente con insuficiencia cardiaca avanzada (MET es una unidad de metabolismo basal que equivale a 3,5 ml de consumo de oxígeno por kg/peso). Aquellos entre 3 y 5 METs deberían hacer una a dos sesiones al día de 10 o 15 minutos máximo y los que tienen más de 5 METs deberían hacer entre 3 y 5 sesiones por semana.

4.- Intensidad:

En sedentarios que nunca han hecho ejercicio, las cargas deberían ser inferiores a aquellas que produzcan síntomas o signos, pero superiores al mínimo para producir efectos de entrenamiento. En tal sentido, aquellos que tienen una capacidad funcional menor son los que más rápidamente ganan

con estímulos pequeños, ésta debe ser moderada para permitir una actividad posterior normal. En general, al hablar de intensidad se recomienda que la actividad aeróbica sea moderada, lo que se puede medir de cuatro formas: frecuencia cardiaca máxima para la edad de 60 - 79%, consumo de oxígeno máximo (VO_2 max) 40 - 70%, 3 - 6 METs y de 12 a 13 puntos en la Escala de Borg de 6 a 20 (escala de percepción de fatiga).

5.- Tipo:

recomendar la actividad física que le guste al paciente. La que debe tener básicamente un componente aeróbico, debiendo ser complementado con actividad de resistencia muscular. Hay que diferenciar que al levantar peso el ejercicio puede ser un trabajo de hipertrofia, de potencia o de fuerza pura, porque las cargas son distintas. Al aconsejar a un adulto mayor ejercicio de resistencia entre un 20 - 40% de su fuerza máxima, éste es prácticamente un trabajo aeróbico que mejora la flexibilidad, equilibrio. En estos pacientes es deseable ejercicios de equilibrio y flexibilidad que le den mayor facilidad para el desarrollo de la vida cotidiana.

a) Actividad aeróbica:

debe realizarse un mínimo de 5 veces por semana de moderada intensidad o tres veces de alta intensidad. La idea es acumular al menos 30 minutos al día de intensidad moderada, en tandas de al menos 10 minutos.

b) Actividad de entrenamiento de fuerza muscular:

desde 1990 la Sociedad Americana de Cardiología y Sociedad Americana de Medicina del Deporte reconocen que el entrenamiento de potencia muscular es un componente importante y significativo en un programa de ejercicios para todas las edades, incluso en pacientes con disminución de la función ventricular, en virtud de que aumenta la fuerza muscular, aumenta la resistencia, aumenta la masa muscular, promueve independencia en la vida cotidiana, ayuda en el manejo de la osteoporosis, mejora las malas posturas por debilidad muscular e incrementa el metabolismo basal. Hay publicaciones que apoyan que pacientes con cardiopatía (no hipertensos) y coronarios pueden hacer ejercicios de resistencia, sin que se haya demostrado que se deteriore su función, aumente el número de eventos nuevos o la mortalidad por el ejercicio.

c) Entrenamiento de la fuerza muscular:

- Prescripción de ejercicios:

Dos a tres veces por semana

Alternando EESS, EEII y tronco

10 a 15 repeticiones

Resistencias entre 20 y 60% de RM (> 60% genera isquemia regional)

Escala de Borg (RPE 11 a 13)

Reposo de 30 segundos a un minuto entre cada serie

- Progresión:

Incremento de 1 a 2 kilos en tren superior una vez que se realizan 15 repeticiones confortablemente.

Incremento de 2,5 a 5 kilos en tren inferior una vez que se realizan 15 repeticiones confortablemente.

Flexibilidad y equilibrio: al menos dos veces por semana, éstos evitan las caídas Ej.: Tai-Chi.

6.- Resumen de recomendaciones de actividad física. Un programa de entrenamiento para adultos debería contemplar:

a) Frecuencia: 3 – 5 veces por semana

b) Duración: 45 a 90 minutos

c) Actividades:

- Calentamiento previo: 5 a 10 minutos
- Actividad aeróbica: 20 a 40 minutos
- Resistencia muscular: 15 a 30 minutos
- Vuelta a la calma: 5 a 10 minutos

7.- Clasificación de actividades deportivas:

Hay referencias en la literatura que dividen las actividades de la vida cotidiana o deportiva en livianas < de 3 METs. Vigorosas > 6 METs y moderadas entre ambas; también se clasifican de acuerdo a la intensidad estática o dinámica (bajas, moderadas o altas). Se han desarrollado tablas que permiten escoger actividades deportivas de acuerdo a sistemas de recomendaciones, de acuerdo a la patología cardiovascular o grado de hipertensión o a factores de riesgo, donde se consigna la actividad deportiva o deporte a realizar.

8.- Consejos prácticos para realizar actividades:

Separar la actividad física al menos dos horas de las comidas.

Poder conversar brevemente durante el ejercicio y sentir “respiración cómoda” durante el esfuerzo.

Aprender a conocer su propio ritmo,

Si presenta “cansancio excesivo o síntomas” con el ejercicio consulte a su médico,

Si usa cardiofrecuenciómetro respete las indicaciones de límites de frecuencia cardiaca,

Realice deporte con vestuario adecuado y lugares agradables, evite condiciones climáticas adversas e idealmente con compañía agradable.

TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN DEPORTISTAS

La prevalencia de hipertensión arterial en atletas es aproximadamente un 50% más baja que en la población general. No obstante lo anterior, el 5% de los hombres y 2% de las mujeres que realizan deportes son hipertensos, correspondiendo a la patología más frecuente entre las personas que practican deportes. Por lo tanto, corresponde a un grupo de pacientes al cual nos vamos a enfrentar. Para su estratificación existen tablas de riesgo en que se analizan grados de hipertensión y la existencia o ausencia de otros factores como la diabetes u otras condiciones de co-morbilidad sobre los órganos blancos. Lo anterior, permite catalogar a las personas que hacen ejercicio como de bajo, moderado, alto y muy alto riesgo. Esto permite definir cómo tenemos que evaluarlos, que exámenes realizar, cuáles son los criterios para seleccionar las prácticas deportivas, la evaluación de los factores de riesgo asociados, compromiso de órganos blanco y la frecuencia de control.

Por ejemplo, un paciente con un control adecuado de su PA y que no tiene otros factores de riesgo puede competir en cualquier deporte y requiere de un control anual; por el contrario, aquellos de alto riesgo que tienen otros factores asociados con morbilidad podrían desarrollar aquellas actividades de baja carga dinámica y estática y requerirían de un control cada 6 meses, en virtud de que la respuesta a la PA que tengan durante el ejercicio pudiese significar un riesgo para la práctica del ejercicio.

¿Afectan los fármacos antihipertensivos la capacidad física y la tolerancia al esfuerzo?

Uno de los mayores problemas es qué medicamentos indicar a los pacientes físicamente activos, sin deteriorar su rendimiento deportivo, toda vez que pueden preferir el rendimiento deportivo al tratamiento de la hipertensión.

En las Tablas N°s 1 y 2 se presentan los fármacos antihipertensivos y su interacción con el ejercicio:

Tabla N°1 **Fármacos antihipertensivos y su interacción con el ejercicio**

FARMACO	Frecuencia Cardíaca	Volúmen Expulsivo	Gasto Cardíaco	RVS	Volumen Plasmático
Diurético	▬	↓	↓	↓	↓ ↓
β-Bloqueador	↓ ↓	▬	↓ ↓	↑	▬
IECA	↑	↑	↑	↓	▬
ARA II	↑	↑	↑	↓	▬
Bloqueador Calcio	↓ ↑	▬ ↓	▬ ↓	↓	▬ ↑
Alfa Bloqueador	▬	▬	▬	↓	▬

Los diuréticos, β-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los canales del calcio (BCC) y α-bloqueadores tienen efecto sobre la frecuencia cardíaca, el volumen expulsivo, el gasto cardíaco, la resistencia vascular sistémica (RVS) y el volumen plasmático. Así los diuréticos tienden a disminuir el rendimiento físico, los β-bloqueadores tienen más efectos negativos que positivos.

Los IECA por el contrario tienen un discreto incremento en la frecuencia cardíaca (lo que no es deletéreo), pueden aumentar el volumen expulsivo, el gasto cardíaco, disminuir la RVS, no actúan negativamente sobre el volumen plasmático y al igual que los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II), parecieran ser los que tienen el mejor perfil para el tratamiento de los deportistas. Los BCC presentan un patrón intermedio y los α-bloqueadores son bastante neutros.

Tabla N°2 **Fármacos antihipertensivos y su interacción con el ejercicio**

FARMACO	Rendimiento	VO2	Metabolismo Energético	Otros Efectos
Diurético	↓	▬ ↓	▬	Alteración electrolitos y magnesio. Rabdomiolisis
β-Bloqueador	↓	↓	↓	Broncoespasmo. Alteración termoregulación
IECA	▬	▬	▬	Hipotensión post - esfuerzo. Tos.
ARA II	▬	▬	▬	Hipotensión post - esfuerzo
Bloqueador Calcio	▬ ↓	▬ ↓	▬	"Robo" flujo sanguíneo muscular. Incremento precoz lactato
Alfa Bloqueador	▬	▬	▬	Hipotensión / Lipotimia Post - esfuerzo

En cuanto al rendimiento, el consumo de oxígeno y el metabolismo energético, pareciera que los IECA y ARA II serían los que tienen un mejor perfil para ser utilizados en individuos físicamente activos.

Recomendaciones:

- Los ARA II son la 1^{ra} elección en deportistas de élite y aficionados, los IECA son la alternativa. En especial frente a daño renal y diabetes. No se sugieren en mujeres en edad reproductiva sin un método anticonceptivo.
- Los BCC (dihidropiridínicos) pueden ser la 1^{ra} elección en deportistas de raza negra y asmáticos.
- Los diuréticos y β-bloqueadores no deben ser indicados en deportistas de élite (doping).
- Los β-bloqueadores sólo en condiciones específicas: enfermedad coronaria o alteraciones del ritmo cardiaco, también en deportistas master (> de 40 años).
- Los diuréticos tiazídicos son la 2^{da} elección en dosis bajas en deportistas de nivel recreativo o de raza negra en disciplinas de corta duración o colectivas.
- Los α-bloqueadores se pueden utilizar en deportistas con hiperplasia prostática, dislipidemia en asociación con β-bloqueadores.

Hipertensión Paroxística.

Rodrigo Tagle¹, Hugo Monroy² y Claudia Pizarro³.

Profesor Asistente, Departamento de Nefrología¹, Residente, Medicina Interna Interna², Psicóloga Clínica, Departamento de Nefrología¹ y Enfermedades Cardiovasculares³, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La hipertensión arterial (HTA) paroxística corresponde a un tipo de HTA que se caracteriza por episodios de elevaciones de la presión arterial, de alta magnitud, asociados a síntomas autonómicos y por presentar presiones arteriales normales "intercrisis".

La presencia de HTA paroxística genera la duda diagnóstica de un feocromocitoma. Su diagnóstico debe ser excluido en todos los pacientes con HTA paroxística no provocada, debido a su alta morbi-mortalidad si no son tratados(1). Sin embargo no es la regla demostrarlo, siendo las cifras de diagnóstico establecido de feocromocitoma de 1 por cada 300 sospechados(2-4), ya que es una entidad infrecuente basado en que su incidencia anual se estima en 1 a 2 casos por millón de habitantes según los registros poblacionales(5), y detectarse en menos del 0,3% de los hipertensos referidos por sospecha de HTA secundaria(6, 7). Se comprende así que la mayoría de los pacientes con HTA paroxística tienen evaluación negativa para feocromocitoma.

La causa entonces de la HTA paroxística suele no seguirse investigando, pero los afectados continúan con paroxismos y muy pocos son aliviados. Sin embargo, ciertas enfermedades, no sólo el feocromocitoma, pueden manifestarse como HTA paroxística, por lo que parece necesario conocer y efectuar un correcto diagnóstico diferencial (Tabla 1).

Tabla Nº1 **Causas de HTA paroxística**

Feocromocitoma	Migrañas tipo clúster
Pseudofeocromocitoma	Síndrome coronario agudo
Trastorno de pánico	Hipertiroidismo
HTA renovascular	Epilepsia diencefálica
Drogas y Síndrome de privación	Carcinoide
Lesiones en Sistema Nervioso Central	Falla de los Baroreflejos
Síndrome apnea del sueño	HTA ficticia
HTA lábil	Mastocitosis sistémica

nuevo

VALAXAM[®]-D

VALSARTAN / AMLODIPINO / HIDROCLOROTIAZIDA

*Sinergia antihipertensiva
que facilita la terapia^{1,2}*



*VALAXAM[®]-D es fabricado en la
nueva planta de producción SAVAL,
Calidad SAVAL 100% GMP*



1- Patient Prefer Adherence. 2010 May 13;4:105-13 | 2- Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Nov;8(11):1609-18

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.saval.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



Eurocor[®]

BISOPROLOL / SAVAL

*Flexibilidad posológica
para el manejo de sus pacientes*



Envase calendario
facilita la terapia
en el paciente
polimedcado

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.saval.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



Diagnóstico Diferencial de la Hipertensión Paroxística

Feocromocitoma:

La sintomatología clásica, que consiste en episodios de HTA asociados a una triada de cefalea, sudoración y taquicardia, la presentan menos del 50% de los pacientes. Típicamente estas crisis son repentinas, autolimitadas, tienden a durar sólo algunos minutos, rara vez más de una hora, y son habitualmente estereotipadas. Su frecuencia es usualmente semanal, pero pueden llegar a ocurrir varias veces al día.

Las manifestaciones clínicas tienen directa relación a las alteraciones que se producen en el sistema nervioso autónomo, a consecuencia de la estimulación crónica y pulsátil originada por la secreción de catecolaminas y neuropéptidos por parte del tumor cromafín, y por la liberación masiva y paroxística de catecolaminas desde el tumor.

Tradicionalmente se ha mencionado que estos pacientes pueden presentar elevaciones paroxísticas de la presión arterial durante el uso de drogas tales como glucocorticoides, beta bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, metoclopramida, y anestésicos.

Los glucocorticoides pueden ocasionar "crisis" de feocromocitoma debido a que pueden aumentar los niveles de catecolaminas por variados mecanismos tales como: inhibición de la enzima COMT, inducción de la enzima feniletanolamino N metil transferasa y aumento de la actividad de la enzima tirosin hidroxilasa, que participan en la síntesis y degradación de las catecolaminas.

Al administrar beta bloqueadores, los receptores beta-2 adrenérgicos ubicados en la vasculatura muscular no podrán ocasionar una vasodilatación en presencia de catecolaminas, y sólo los receptores alfa adrenérgicos podrán ser estimulados, produciéndose una intensa vasoconstricción periférica y un marcado aumento de la resistencia

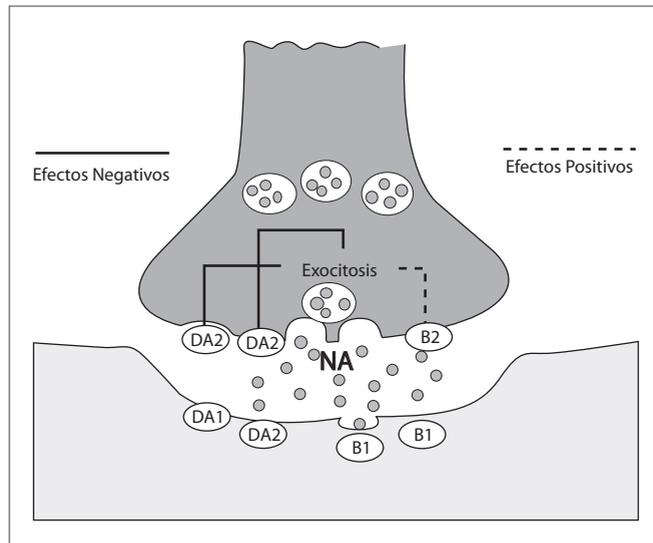
vascular sistémica, explicando así las crisis hipertensivas descritas con el uso exclusivo de beta bloqueadores(8).

En cambio, las drogas que bloquean la recaptación de catecolaminas como los antidepresivos tricíclicos, pueden llevar a un aumento de estos neurotransmisores en las terminales nerviosas, que ya tienen un aumento en su contenido, lo que se traduce en una excesiva estimulación de los receptores adrenérgicos post-sinápticos, al aumentar la concentración de catecolaminas en el espacio sináptico(9).

Por otro lado, existen múltiples reportes de desenmascaramiento de un feocromocitoma con los inhibidores de la MAO. La MAO, mono-amino-oxidasa, es una enzima que participa en la degradación de las catecolaminas, junto a la COMT, catecol-orto-metil-transferasa, lo que explica el aumento de noradrenalina en el espacio sináptico.

A su vez, los fármacos que son antagonistas de los receptores dopaminérgicos, sean con efectos centrales y/o periféricos, tales como metoclopramida, domperidona, sulpiride o veralaprada, pueden al bloquear los receptores dopaminérgicos tipo DA-2 pre-sinápticos, originar un aumento de la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas centrales y periféricas. Normalmente, estos receptores DA-2 pre-sinápticos actúan de manera semejante a los receptores alfa-2 adrenérgicos pre-sinápticos, disminuyendo la liberación exocítica de noradrenalina. El bloqueo de estos receptores dopaminérgicos pre-sinápticos permite comprender la fisiopatología de las crisis hipertensivas acaecidas posterior al uso de estas drogas(10). (Figura 1)

Figura N°1 **Receptores del sistema nervioso autonómico simpático**



Más aún, en ocasiones se han descrito este tipo de crisis después de la ingesta de alimentos ricos en tiramina, tales como quesos, vinos, cervezas, panas, pickles y embutidos ahumados, ya que la tiramina puede reemplazar a la dopamina en la vía de la síntesis de noradrenalina.

El diagnóstico se basa en la medición de catecolaminas y/o sus metabolitos. La determinación de metanefrinas urinarias son diagnósticas en el 95%, aunque se ha reportado un mejor rendimiento para las metanefrinas plasmáticas(11). Las normetanefrinas no son afectadas por ansiedad ni cambios posturales, siendo de alta utilidad clínica en HTA paroxísticas. El valor diagnóstico aumenta si son obtenidas en circunstancias de elevación de la presión arterial, por lo que debe de consignarse su valor al efectuarse la toma de la muestra. La mayoría de los pacientes sintomáticos tienen niveles muy alterados más que discretamente elevados de estos marcadores.

Las catecolaminas pueden también medirse en la orina de 24 horas, pero su rendimiento no es superior a las metanefrinas, ya que la mayor parte de las catecolaminas se eliminan en la orina como metabolitos.

Para tener resultados fidedignos con cualquiera de estos exámenes, debe seguirse protocolos estandarizados, como por ejemplo, las catecolaminas plasmáticas deben ser tomadas con el paciente en ayunas, habiendo eliminado el alcohol, cigarrillo y café en las últimas 12 horas, y habiendo estado en reposo estricto por lo menos 30 minutos después de la punción venosa; la muestra requiere ser tomada en tubo especial y centrifugadas a 4° C. Para realizar estos exámenes siempre debe de considerarse la dieta y drogas que el paciente esta recibiendo, ya que pueden interferir con su medición y originar falsos positivos. Entre los agentes que interfieren se encuentran: cafeína, colorantes, paracetamol, antidepresivos, alfa bloqueadores, beta bloqueadores y nicotina.

Pseudofeocromocitoma:

Esta constelación clínica se ha definido como un síndrome de HTA paroxística asociado a síntomas de exceso de catecolaminas como ansiedad, sudoración, palpitations y temblor”(12). Definido como un síndrome invalidante de HTA paroxística de alta magnitud, con síntomas de exceso de catecolaminas como ansiedad, sudoración, palpitations y temblor, como las manifestaciones

cardinales(13). En algunos pacientes se pueden agregar otros síntomas como dolor torácico, cefalea, náuseas, mareos, pseudoconvulsiones y descenso paradójico de la PA. Los episodios tienden a ser de instalación rápida y de duración que va desde minutos hasta horas seguidas por fatiga que puede durar varios días. Entre los episodios, la PA es normal o levemente elevada(14). La presentación de estos síntomas siempre obliga a descartar un feocromocitoma, requiriéndose ausencia de evidencia bioquímica y anatómica.

En la mayoría de los casos se deduce una activación del sistema nervioso autonómico simpático (SNAS), lo que se ha inferido de las siguientes observaciones:

- a) Presentación en paroxismos
- b) Asociación con taquicardia
- c) Aumento moderado de los niveles de catecolaminas plasmáticas, documentadas durante los ataques
- d) Aumento de los niveles basales de adrenalina y metanefrinas
- e) Respuesta al bloqueo alfa/beta adrenérgico.

Las bases psicológicas del pseudofeocromocitoma son rara vez sospechadas debido a que sus manifestaciones son físicas y el estrés emocional es observado como una consecuencia más que como causa de los paroxismos. Los costos del pseudofeocromocitoma en términos no tan sólo económicos sino de esfuerzo diagnóstico, controles médicos, tratamientos ineficaces y pérdida de productividad, supera incluso al de un feocromocitoma(15).

Pacientes en los cuales el diagnóstico de feocromocitoma se ha excluido, se ha de considerar el diagnóstico de pseudofeocromocitoma, si sus episodios de HTA episódica presentan tres de las siguientes características:

1.- Elevación abrupta de la PA (tan alta como 200/110 mmHg en algunos).

2.- Presentación aguda de síntomas como cefalea, dolor torácico, mareos, náusea, palpitaciones, flushing, y diaforesis.

3.- Los ataques no son desencadenados por miedo o pánico, y si estos ocurren son consecuencia y no causa de los síntomas(16).

El tratamiento consiste en tres medidas, solas o en combinación: antihipertensivos que tengan propiedades de alfa y beta bloqueo, psicofármacos, y psicoterapia. La experiencia clínica sugiere que dos intervenciones son muy eficientes en estos casos. Una es la tranquilización acerca de la naturaleza de la enfermedad y que rara vez representarán un evento adverso cardiovascular, y otra intervención es lograr empatía con el conocimiento de su trauma pasado.

Trastorno de pánico:

Se caracteriza por episodios de miedo generalmente asociado a síntomas físicos como dolor torácico, cefalea, palpitaciones, flushing y mareos(17). Este trastorno es una forma de angustia anormal caracterizada por una tríada sintomática, cuyo eje central son las crisis de pánico recurrentes. Ello genera temor a que se presenten nuevos episodios de pánico con ansiedad anticipatoria, y desarrollo de conductas de evitación como agorafobia, a fin de no exponerse a situaciones a las cuales se atribuye el riesgo de experimentar nuevas crisis.

La crisis de pánico consiste en angustia de inicio súbito, breve y aparentemente inmotivada. Los pacientes experimentan miedo intenso, ya sea a morir, perder el control, enloquecer, o bien a que algo inminente y catastrófico está por ocurrir. Trastorno de pánico y pseudofeocromocitoma tienen síntomas físicos similares y ambos responden con agentes antidepresivos. Como se ha mencionado, en series se menciona que cerca del 40% de los pacientes evaluados por pseudofeocromocitoma cumplen criterios de trastorno de pánico vs 5% de los controles con HTA esencial(3). En los pacientes

con pseudofeocromocitoma predominan las manifestaciones autonómicas y el miedo sólo se desencadena como respuesta a síntomas físicos. En contraste el trastorno de pánico es dominado por manifestaciones psicológicas y los cambios en la PA son discretos(17).

Hipertensión Renovascular:

La HTA renovascular es aquella HTA sistémica resultante de una estenosis, frecuentemente debida a lesiones obstructivas (> 75% del lumen), de las arterias renales principales.

En adultos, aproximadamente en el 90% de los casos es debido a aterosclerosis. La enfermedad renovascular aterosclerótica es una combinación de estenosis de arteria renal e isquemia renal. Debido a su naturaleza sistémica, la enfermedad renovascular aterosclerótica afecta con frecuencia tanto a arterias grandes como a las arterias pequeñas de ambos riñones, pudiendo ocasionar un deterioro progresivo de la función renal por isquemia y por daño hipertensivo.

Los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica pueden presentar un cuadro de edema pulmonar "flash" o repentino, a veces recurrente, de aparición brusca y frecuentemente acompañados de HTA paroxística. Esta entidad conocida como "flush pulmonary edema", puede aparecer si la enfermedad renovascular aterosclerótica es bilateral o unilateral con riñón contralateral ocluido. La retención de sodio y súbita activación del eje renina angiotensina aldosterona explicaría el desarrollo en estos enfermos de los episodios de edema pulmonar flash, frecuentemente en el contexto de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo sin evidencia de enfermedad coronaria, o con disfunción diastólica junto a hipertensión e insuficiencia renal(18). Estos pacientes se benefician claramente de las intervenciones vasculares.

Drogas:

Las más nombradas son: fenilpropanolamina(19),

anfetaminas, drogas antiparkinsonianas(20), antidepresivos tricíclicos(21), cocaína, LSD, raboxetina(22), clozapina(23), uso concomitante de tirosina (alimentos ahumados) e inhibidores de la MAO(24). Todas ellas se relacionan al funcionamiento del SNAS central, ocasionando una hiperactividad de éste. También la privación brusca de clonidina u alcohol puede desencadenar este tipo de HTA(25).

Síndrome de apnea del sueño:

La hipoxia intermitente crónica induce activación simpática en cada evento apneico, con desarrollo ulterior de un aumento permanente del tono simpático, lo que se considera la principal explicación fisiopatológica de la HTA(26, 27).

Lesiones del sistema nervioso central:

Cualquier compromiso encefálico que involucre el SNAS central, fosa posterior, puede ocasionar HTA paroxística como: tumores, hemorragia, trauma, compresión medular, convulsiones, epilepsia diencefálica.

HTA lábil:

Esta entidad se caracteriza por amplias fluctuaciones de la presión arterial, relacionadas estrechamente a stress emocional. En estos pacientes es claramente reconocible por los mismos pacientes, la relación de causalidad entre los episodios de HTA y estrés emocional. Algunos de ellos llegan a ser hipertensos crónicos.

Evaluación de la HTA paroxística:

Todos los pacientes con HTA paroxística deben ser examinados para feocromocitoma, que se puede hacer con la medición de metanefrinas en orina. Si los resultados de estos son negativos, debe procederse a efectuar el diagnóstico diferencial según tabla 1. En aquellos en que los síntomas son compatibles pseudofeocromocitoma o trastorno de pánico es apropiado la evaluación y seguimiento con un psiquiatra y/o un psicólogo clínico.

Conclusiones

La HTA paroxística constituye un cuadro angustiante para los pacientes, que en su mayoría no padecen de un feocromocitoma, pero sí de desbalances del SNAS de múltiples causas, desde anatómicas hasta psicológicas, y estas "crisis" tienden a repetirse en el tiempo generando desazón en los afectados. Cualquiera sea la causa de este tipo de HTA, una breve explicación de las interacciones fisiológicas puede ayudar a tranquilizar al paciente y disminuir los episodios de HTA paroxística.

Referencias

- 1.- Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(1):62-72.
- 2.- Vaclavik J, Stejskal D, Lacnak B, Lazarova M, Jedelsky L, Kadalova L, et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. *J Hypertens*. 2007;25(7):1427-31.
- 3.- Fogarty J, Engel CC, Jr, Russo J, Simon G, Katon W. Hypertension and Pheochromocytoma Testing: The Association With Anxiety Disorders. *Arch Fam Med*. 1994;3(1):55-60.
- 4.- Barron J. Pheochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2010;63(8):669-74.
- 5.- Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum Hypertens*. 1988;2(3):187-9.
- 6.- Anderson GH, Jr, Blakeman N, Streeter DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994;12(5):609-15.
- 7.- Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *J Intern Med*. 1994;236(6):675-7.
- 8.- Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, Peaston RT, James RA, Lennard TW, et al. Pheochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):186-90.
- 9.- Kaufmann JS. Letter: Pheochromocytoma and tricyclic antidepressants. *JAMA*. 1974;229(10):1282.
- 10.- Mannelli M, Lazzeri C, Ianni L, La Villa G, Pupilli C, Bellini F, et al. Dopamine and sympathoadrenal activity in man. *Clin Exp Hypertens*. 1997;19(1-2):163-79.
- 11.- Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002;287(11):1427-34.
- 12.- Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(1):12-8.
- 13.- Kuchel O. Pseudopheochromocytoma. *Hypertension*. 1985;7(1):151-8.
- 14.- Pickering TG, Clemow L. Paroxysmal hypertension: the role of stress and psychological factors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(7):575-81.
- 15.- Eisenhofer G, Sharabi Y, Pacak K. Unexplained Symptomatic Paroxysmal Hypertension in Pseudopheochromocytoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1148(1):469-78.
- 16.- Mann SJ. Severe Paroxysmal Hypertension (Pseudopheochromocytoma): Understanding the Cause and Treatment. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):670-4.
- 17.- Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, Noble TW, Hardy PG, Hippisley-Cox J, et al. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *The American journal of medicine*. 1999;107(4):310-6.
- 18.- Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2231-5.
- 19.- Hyams JS, Leichter AM, Breiner RG, Hill DW, McComb RB, Manger WM. Pseudopheochromocytoma and cardiac arrest associated with phenylpropanolamine. *JAMA*. 1985;253(11):1609-10.
- 20.- Duarte J, Sempere AP, Cabezas C, Calvo T, Claveria LE. Pseudopheochromocytoma in a patient with Parkinson's disease. *Ann Pharmacother*. 1996;30(5):546.
- 21.- Jahnel M. [Pseudopheochromocytoma in Parkinson disease and depression]. *Psychiatr Prax*. 2003;30 Suppl 2:S64-5.
- 22.- Zornitzki T, Knobler H, Schattner A. Reboxetine treatment and pseudopheochromocytoma. *QJM*. 2007;100(1):61-2.
- 23.- Krentz AJ, Mikhail S, Cantrell P, Hill GM. Drug Points: Pseudopheochromocytoma syndrome associated with clozapine. *BMJ*. 2001;322(7296):1213.
- 24.- McCabe BJ. Dietary tyramine and other pressor amines in MAOI regimens: a review. *J Am Diet Assoc*. 1986;86(8):1059-64.
- 25.- Reid JL, Campbell BC, Hamilton CA. Withdrawal reactions following cessation of central alpha-adrenergic receptor agonists. *Hypertension*. 1984;6(5 Pt 2):1171-5.
- 26.- Hoy LJ, Emery M, Wedzicha JA, Davison AG, Chew SL, Monson JP, et al. Obstructive Sleep Apnea Presenting as Pseudopheochromocytoma: A Case Report. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(5):2033-8.
- 27.- Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *Journal of Hypertension*. 1997;15(12):1613-9.

Hipertensión arterial y altura.

Dr. Mario Sandoval M.

Médico Internista.

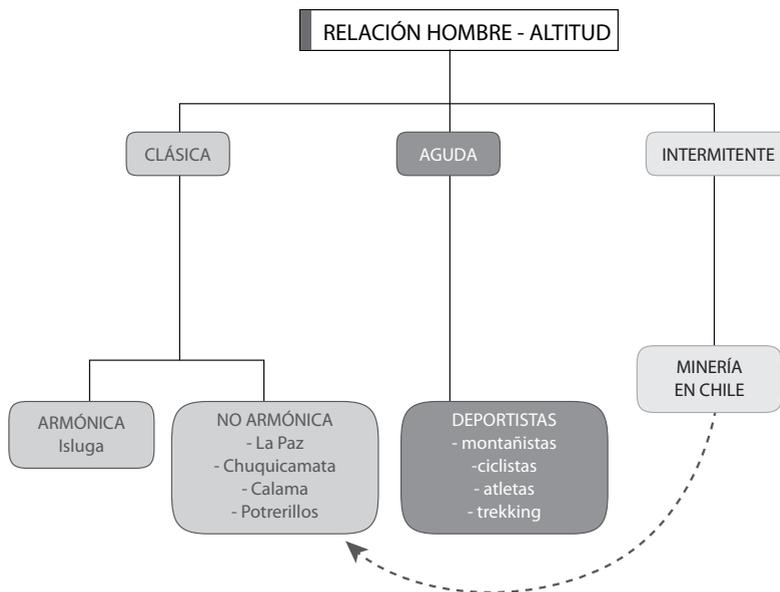
MSc. Ambientales.

Mg. Ergonomía.

¿Cuál es la población expuesta hoy en día?

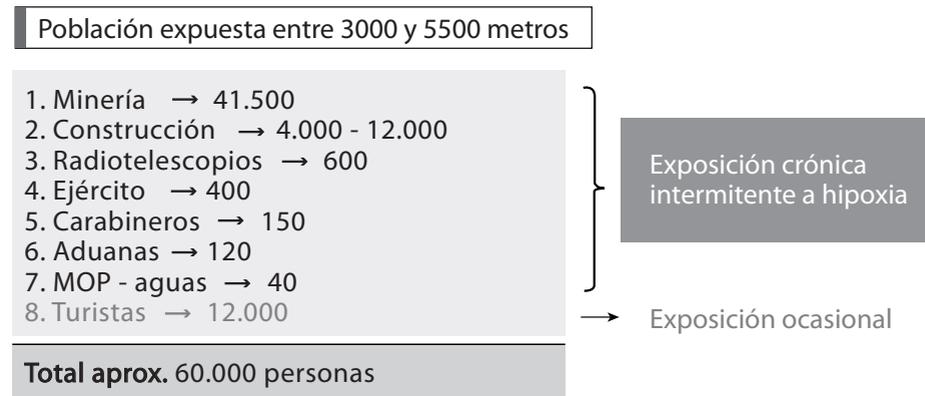
La relación entre el ser humano y la gran altitud es de al menos 3 tipos, la más clásica, es la de aquellas personas que viven en altitud, es decir por encima de los 3000 metros sobre el nivel del mar, como por ejemplo, en el Norte de Chile, en Isluga o en Potrerillos. Esa gente está aclimatada y adaptada genéticamente a ese medio. Otra relación la establecen aquellas personas que van en forma aguda a la altitud como montañistas, deportistas o investigadores, que en forma ocasional suben a la altitud. Una tercera relación es la surgida a partir de la década de los 80, cuando comienza la explotación masiva de la gran minería en Chile y se concentran gran cantidad de personas que trabajan sobre los 3000 metros de la altura, pero descansan a nivel del mar. (Figura N°1)

Figura N°1



En el área minera hay sobre cuarenta mil trabajadores que ascienden en forma intermitente. En el área de construcción, hay campamentos mineros donde el número de trabajadores oscila en una sola empresa entre cuatro mil a doce mil personas. A esto se suman personas de la astronomía, del ejército, carabineros, aduanas, MOP (ministerio de Obras Públicas) y turistas. En resumen llegamos aproximadamente a 60.000 mil personas hoy en día y en tres años más se espera que lleguemos a cien mil.

Figura N°2



En la figura N°2 se observan las personas con exposición crónica intermitente y los turistas con exposición ocasional.

Historia

El Dr. Thomas Ravenhill, médico inglés que trabajó en los yacimientos de Collahuasi y La Poderosa, publica en 1913 en una revista de medicina tropical, lo que hoy nosotros denominamos enfermedad de montaña. La enfermedad de altura la clasificó como: puna normal (enfermedad de montaña), puna cardíaca (edema pulmonar) y puna nerviosa (edema cerebral).

En la década del 60 en Chile, un grupo de investigadores: Dr. Raimundo Santolaya, Dr. Hugo Donoso y Tec.Médico Elías Apud, iniciaron investigaciones en este tema de altitud.

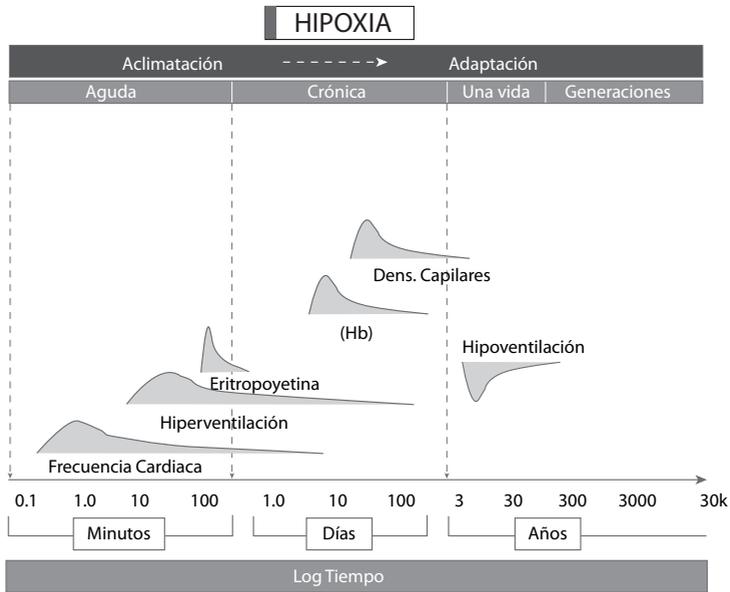
El año 2000 y dado los descubrimientos que se habían efectuado en Chile, se realizó el Congreso Mundial de Medicina de Altura en nuestro país.

Cambios fisiológicos en la altura

En la figura N°3, se muestra los cambios fisiológicos que ocurren a un sujeto al exponerse a gran altitud, en forma aguda, crónica y de adaptación (de generaciones).

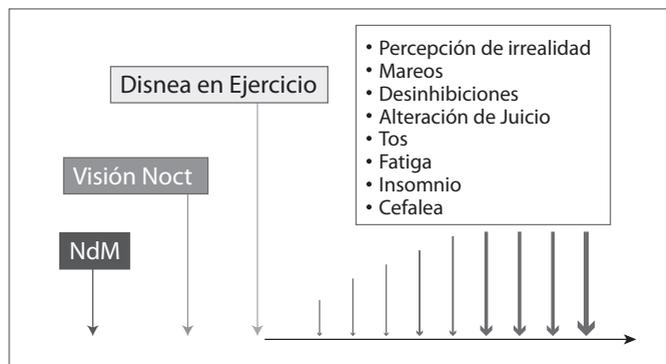
Frente a la hipoxia, aumenta la frecuencia cardíaca que tiende a normalizarse en los días posteriores, hiperventilación con tendencia a la alcalosis respiratoria. A la hora, se produce una gran elevación de eritropoyetina, con producción de glóbulos rojos que se liberan, en el cuarto a quinto día, a la circulación para mejorar el transporte de oxígeno. Posteriormente, hay un aumento de capilares, factores de crecimiento tisular y finalmente con la adaptación, hay cambios hacia la hipoventilación.

Figura N°3 **Respuesta del ser humano a la exposición hipóxica.**



A los 1.400 metros hay una disminución de la visión de colores, porque los conos son más sensibles al oxígeno que los bastones. A los 2.000 metros se produce disnea por ejercicio que va aumentando con la actividad y la altura. Además, aparece percepción de irrealidad, cambios en el comportamiento, extroversión, mareos, desinhibiciones, alteraciones de juicio, tos (síntoma clásico de la hipoxia de altura), fatiga, insomnio y cefalea (Figura N°4).

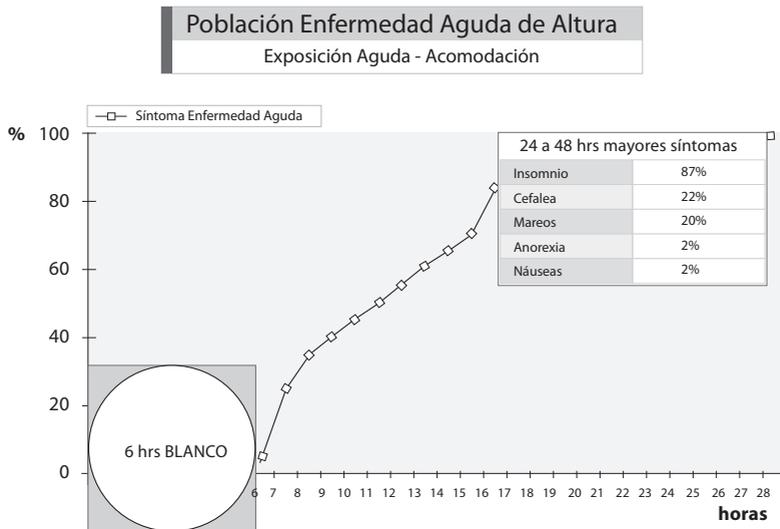
Figura N°4 **Efectos de la exposición aguda a la hipoxia.**



Síntomas de enfermedad de montaña.

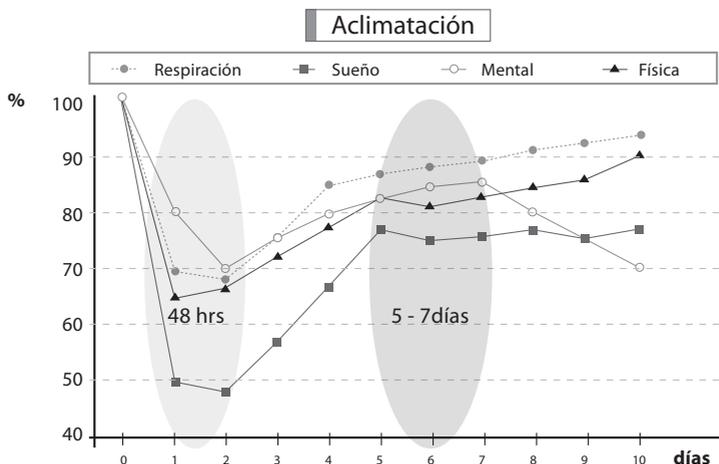
En las primeras horas hay una reacción que es fisiológica, que el individuo en general no percibe. Síntomas que se instalan a las 6 horas que crecen en intensidad y frecuencia llegando a un máximo entre las 24 y 48 horas (Figura N°5).

Figura N°5 **Síntomas durante las primeras horas de exposición.**



La hipoxia provoca una disminución de la eficiencia de 4 funciones principalmente, como se muestra en la figura 6 (líneas), en donde se representan como disminución respecto de la función plena (100%) respecto de nivel del mar. Esta caída es mayor en las primeras 48 hrs (óvalo rojo) y su mayor recuperación se logra después del quinto día (óvalo verde). La frecuencia respiratoria cae, pero se recupera posteriormente. El sueño se compromete en mayor medida con recuperación parcial. La capacidad intelectual disminuye en forma importante y la capacidad física, es prácticamente la única que tiene una tendencia creciente a la recuperación, con la mayor recuperación de estas funciones.

Figura N°6 **Deterioro de funciones en días de exposición.**

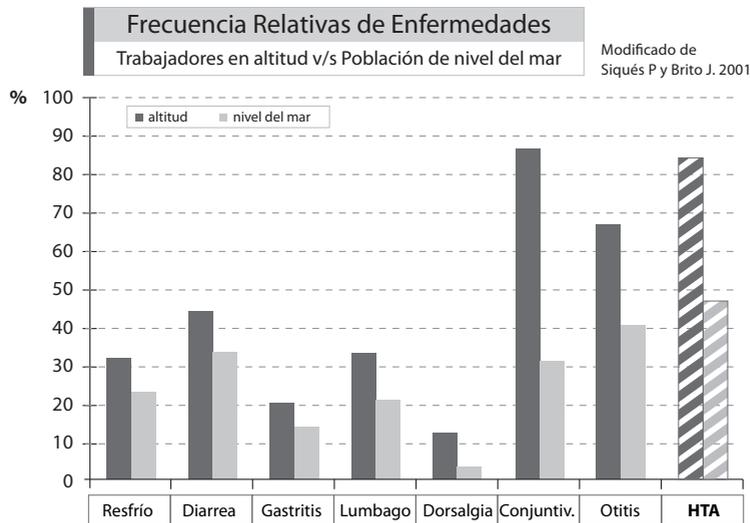


Los síntomas antes descritos corresponden a una enfermedad aguda de montaña simple, pero puede ocurrir un edema pulmonar de altura. En general este cuadro se diagnostica como neumonía, con disnea, fiebre y compromiso del estado general, que se recupera rápidamente en 24 horas con el suministro de oxígeno.

En otros pacientes puede aparecer edema cerebral de altura, con riesgo vital y con la necesidad de descender inmediatamente. Los síntomas son de cambio de comportamiento muy notorio y ataxia.

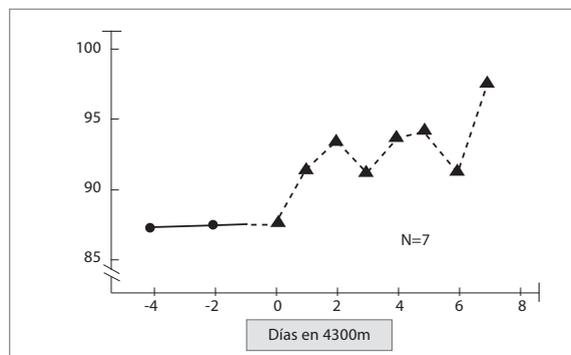
En un estudio en la ciudad de Iquique, al comparar personas que trabajan en altura con personas que viven permanentemente a nivel del mar, se observó un patrón distinto de frecuencia de consultas a nivel de policlínico, 6 vs 1,8. Dentro de la patología destaca la hipertensión arterial, que en altura aumenta su frecuencias (Figura N°7 y N°8), como ya había sido descrito en 1971 y ratificado en 1986.

Figura N°7



Modificado de ModiGrover R; Weil J. and Reeves J. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. Exerc Sport Sci Rev. 1986;14:269-302.

Figura N°8 Evolución de la presión arterial en altura



Modificado de Grover R; Weil J. and Reeves J. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. Exerc Sport Sci Rev. 1986;14:269-302.

El perfil de salud de los hipertensos chilenos, trabajadores de altura corresponde a: 60% dislipidémicos, 90% sedentarios, 56% fuman, 64% con sobrepeso u obesidad.

Los mecanismos hipertensógenos de la altura se relacionan al sistema nervioso autonómico. Hay liberación inmediata de adrenalina que es corta, hay una liberación de noradrenalina prolongada y se produce una disminución de la sensibilidad en los receptores beta adrenérgicos. El efecto de hipoxia crónica sobre la PA está dado por noradrenalina y se independiza de la respuesta a hipoxia aguda. Adrenalina aumenta 2,4 veces ($p < 0,05$) y noradrenalina 3,7 veces ($p < 0,001$). A las 9 semanas de exposición a 5260 m. aumenta la PA media en un 28% ($p < 0,01$); la PAS en un 18% ($p < 0,05$) y la PAD en un 41% ($p < 0,001$).

En un estudio en hipertensos de nivel del mar comparado con su exposición en Campana Regina Margarita en el Monte Rosa a 4.500 metros se utilizó carvedilol o nebivolol, hubo respuesta hipotensora a nivel del mar con ambos medicamentos, pero con pérdida de efecto antihipertensivo en la altitud. Con nebivolol, se observó además una mayor pérdida de la caída nocturna de PA y también presentan mayor desaturación nocturna.

La indicación en estos pacientes (Figura 9) son los bloqueadores de canales de calcio, que han demostrado: utilidad en la prevención del edema pulmonar de altura, descenso de la presión de la arteria pulmonar, reducción del gradiente alvéolo-arterial, mejoría del intercambio de oxígeno y descenso de la PA. La cefalea y el edema no son mayores que lo habitual y van pasando con el tiempo. Los inhibidores de la ECA son efectivos, pero tienen el gran inconveniente de la tos. Claramente no debe utilizarse ningún beta y/o alfa bloqueador, ya que producen fatiga, disminuyen saturación y aumentan somnolencia.

Los diuréticos no son recomendados excepto la acetazolamida por los riesgos de deshidratación por hiperventilación. La acetazolamida es un diurético que produce bicarbonaturia y con ello, acidosis lo que compensa la alcalosis respiratoria propia de la hipoxia.

Figura N°9

ANTIHIPERTENSIVOS y ALTITUD

	Efectividad	Precauciones	Ventajas a nivel del mar en jóvenes
β -Bloqueadores	+	Fatiga, ↓ Sat O ₂ , ↓ de rendimiento, alt. vida sexual	
α -Bloqueadores	+	Fatiga, náuseas, mareos, cefalea, somnolencia, ↓ Sat O ₂ .	Tto Hipertrofia prostática
α y β Bloqueadores	+++	Mareos, náuseas, fatiga, cefalea, reducción de ventilación	Tto Hipertrofia prostática
IECA	+++	Tos ++, Insomnio, alt renal	Útil en tto policitemia
ARA - 2	+++	Tos +, Insomnio, alt renal	Útil en tto policitemia
Bloqueadores Ca ⁺⁺	+++	Cefalea, edema, fatiga, somnolencia, palpitaciones	Mejora Sat O ₂ previene EPA
Diuréticos	- -	Deshidratación, > riesgo EAM	Sólo acetazolamida en EAM, EPA y ECA

Bibliografía:

- Grover R, Weil J, and Reeves J. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. *Exerc Sport Sci Rev.* 1986;14:269-302.
- Siques. P. Blood Pressure Responses in Young Adults First Exposed to High Altitude for 12 Months at 3550m. *High Altitude Med & Biol.* Vol.10, Number 4, 2009
- Richalet J. Chilean Miners Commuting from Sea Level to 4500 m: A Prospective Study. *High Altitude Med Biol.* Volume 3, Number 2, 2002
- Al-Huthi M et Al. Prevalence of Coronary Risk Factors, Clinical Presentation, and Complications in Acute Coronary Syndrome Patients Living at High vs Low Altitudes in Yemen. *Med. Gen. Med.* 2006; 8(4): 28
- Yu et al. Sympathetic and Respiratory Responses to Hypoxia. *Clin and Exper. Hypertension*, 1999; 21(3): 249-262.
- Mazzeo et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high altitude exposure. *Am J Physiol.* 1991; 261: E419-E424.
- Calbet et al. Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J. Physiol* (2003), 551, 1, 379-386.
- Stream JO, Grissom CK. Update on high-altitude pulmonary edema: pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness Environ Med* 2008 Winter;19(4):293-303.
- Oelz O et Al. Prevention and treatment of high altitude pulmonary edema by a calcium channel blocker. *Int J Sports Med.* 1992 Oct;13 Suppl 1:S65-8.

Hipertensión arterial y cirugía bariátrica.

Dra. Karen Papapietro.

Dra. María Eugenia Sanhueza.

Escuela de Medicina, Facultad de Medicina.

Universidad de Chile.

Existe una estrecha relación entre obesidad e hipertensión en los datos de la última encuesta nacional ENS 2009. Los obesos tienen 3,5 veces más riesgo de ser hipertensos y un 60 % de los hipertensos tienen sobrepeso u obesidad.

La cirugía bariátrica es una herramienta eficaz para mejorar el síndrome metabólico y controlar la obesidad, causando pérdida de peso duraderas, de hasta 80% del peso excesivo. En la cirugía bariátrica, existen métodos restrictivos como es la banda gástrica, gastroplastía vertical en banda y gastrectomía tubular vertical o sligastrectomy, y métodos malabsortivos como la derivación biliopancreática con switch duodenal y el bypass gástrico. La manga gástrica es sólo una reducción del tamaño del estómago sin intervención sobre el intestino. Las dos cirugías que actualmente se practican con mayor frecuencia en nuestro país son el bypass gástrico y la banda gástrica.

En el íleon distal se producen péptidos llamados incretinas que son hormonas que tienen importante participación en el metabolismo. El bypass gástrico es el principal productor o estimulador de GLP1, que es la incretina más importante. Ésta tiene acciones a nivel central en términos de disminuir el apetito y la velocidad de vaciamiento gástrico. Estimula la producción de insulina y disminuye la resistencia a la insulina. Hay estudios que demuestran que la disminución de presión arterial en sujetos hipertensos fue concordante con una disminución de los niveles de aldosterona plasmáticas, que no se observó en pacientes normotensos. Los mecanismos por los cuales se postula el descenso de la presión arterial son variados y se muestran en la tabla 1.

Tabla N°1 **Mecanismos potenciales del descenso de la presión arterial.**

Aumento del GLP-1 de sus efectos neuronales y renales
Disminución de la ingesta de sal
Normalización del sistema renina angiotensina
Mejoría de la función endotelial
Mejoría de la resistencia a la insulina
Reducción de peso

Hace muchos años se diseñó en Suecia un estudio en que se compararon pacientes con obesidad mórbida sometidos a dos tipos de tratamiento, el primer grupo fue a tratamiento médico de tipo multidisciplinario, y el segundo grupo a tratamiento quirúrgico con cirugía restrictiva del tipo banding

gástrico o con cirugía malabsortiva tipo bypass gástrico. Este estudio no fue randomizado pero si fue un estudio pareado, donde se analizan 18 variables. Los primeros resultados a dos años mostraron que los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tenían una reducción de peso significativamente mayor mientras que el grupo de tratamiento médico prácticamente no cambió.

También se observó una disminución de las comorbilidades tales como disminución en los niveles de presión arterial, glicemia y de lípidos. A los diez años de seguimiento en el nivel de mejoría fue significativo para hipertrigliceridemia, colesterol de HDL, diabetes, hipertensión e hiperuricemia, pero no para hipercolesterolemia total. Lo más importante ha sido el impacto en la diabetes, favorecida por la cirugía bariátrica en todos los estudios hasta el día de hoy. La hipertensión arterial siempre aparece como la comorbilidad menos favorecida por la cirugía bariátrica en relación a las otras comorbilidades como la diabetes y la hipertrigliceridemia. Sin embargo, con el bypass gástrico se obtuvo una reducción mayor de la presión arteria sistólica y diastólica, que con las otras técnicas(1). En una revisión donde se incluye 22.094 pacientes de 135 estudios, los pacientes sometidos a bypass gástrico lograron una disminución del 60% del exceso de peso, una remisión o mejoría del 93% en la diabetes, 97% para dislipidemia, 87% en hipertensión y 80% de apnea del sueño(2) (Tabla N°2).

Tabla N°2 **Reducción de exceso de peso y mejoría de comorbilidades.**

	Bypass	Manga
Exceso de peso	60%	65%
Diabetes Mellitus	93%	>70%
Dislipidemia	97%	>80%
Apnea del sueño	80%	>70%
Hipertensión	87%	>60%

El estudio sueco con seguimiento a 12 años de obesos tratados quirúrgicamente, fue el primero en demostrar una reducción en la mortalidad general y en la tasa de infartos al miocardio, especialmente en los diabéticos.

Un estudio de la Universidad de Chile que incluyó pacientes con obesidad mórbida sometidos a bypass gástrico, muestra una disminución de peso significativa, y en relación a las comorbilidades, se observó una resolución del 97% de la diabetes, 88% en dislipidemia y 52% de resolución en hipertensión arterial(3).

Respecto a la rapidez del efecto de la cirugía bariátrica sobre la hipertensión arterial, se ha observado que ocurre una disminución muy precoz ya a la primera semana, incluso antes de que se produzca una pérdida de peso sustancial.

Se ha encontrado una importante relación entre el grado de obesidad y el grado de mejoría de la hipertensión. Todos los pacientes que lograron remitir la hipertensión arterial eran pacientes que tenían un índice de masa corporal más alto que aquellos que sólo lograron una mejoría.

Los estudios muestran que a largo plazo disminuye la tasa de resolución de la hipertensión. En embarazadas que fueron tratadas con cirugía bariátrica, se observa en relación a hipertensión, una disminución del riesgo de preclampsia y diabetes gestacional, y del índice de cesáreas. Probablemente la cirugía colabora con la mejoría de la hipertensión no a través de la técnica quirúrgica sino con el cambio en el estilo de vida que adopta el paciente operado, dieta Dash, actividad física, menor consumo de sal y de alcohol.

En resumen, la cirugía bariátrica logra remisión o mejoría precoz y en el largo plazo, en más del 50% de los hipertensos, especialmente a mayor severidad de la obesidad junto con disminuir otros factores de riesgo cardiovasculares que habitualmente tienen los hipertensos.

Bibliografía

1. Sjoström L, Narbro K, Sjoström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37.
3. Papapietro K, Diaz E, Csendes A, Diaz JC, Braghetto I, Burdiles P, et al. [Effects of gastric bypass on weight, blood glucose, serum lipid levels and arterial blood pressure in obese patients]. *Rev Med Chil.* 2005;133(5):511-6.

Hipertensión arterial y Cronobiología.

Dr. Héctor Díaz Yarrá.

Unidad de Cardiología.

Hospital Clínico Fusat.

Rancagua

INTRODUCCIÓN

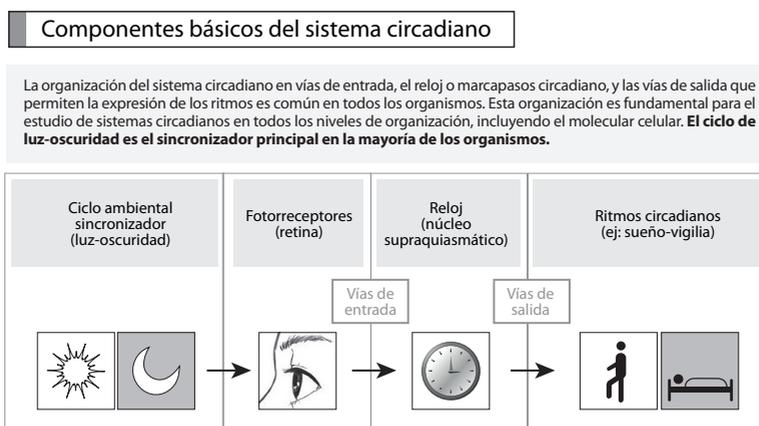
La cronobiología estudia los ritmos biológicos y sus mecanismos subyacentes. La presión arterial sigue un patrón circadiano, presentando marcadas variaciones a lo largo de las 24 horas, con cifras de presión arterial (PA) más elevadas durante el día, y más bajas por la noche, variando en promedio más de 50 mmHg, lo que echa por tierra el antiguo concepto de que la PA debe permanecer uniforme y estable a lo largo de las 24 horas (1).

Estas variaciones circadianas de la PA, representan, por una parte, la influencia de factores internos, tales como factores étnicos, género, tono del sistema nervioso autónomo, hormonas vasoactivas y variables hematológicas y renales. La PA es también afectada por una variedad de factores externos, incluyendo humedad y temperatura ambiental, actividad física, estado emocional, consumo de alcohol/cafeína, dieta y rutina sueño/despertar.

La cronoterapia de la hipertensión arterial contempla las variaciones circadianas, e intenta sincronizar el tiempo de administración de los fármacos antihipertensivos con el ciclo biológico (perfil circadiano) de cada paciente (2, 3, 4, 5), considerando también, las posibles modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antihipertensivos en función de su hora de administración; para con ello, optimizar la efectividad terapéutica (aumentar la eficacia y reducir o eliminar los posibles efectos secundarios).

La cronobiología ha experimentado avances espectaculares en los últimos 30 años. Los expertos en este campo no entienden por qué la Medicina prescinde de estos conocimientos y continúa rigiéndose por el principio de Homeostasis. Según esta teoría, el organismo humano funciona de manera constante, sin seguir un ritmo determinado. Hoy día se ha comprobado que no es así. Todas nuestras funciones vitales tienen un patrón rítmico diario, orquestado por un centro unificador, un verdadero reloj interno, ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que coordina una variedad de osciladores periféricos (los genes reloj), localizados en la mayoría de las células del organismo.

Figura N°1



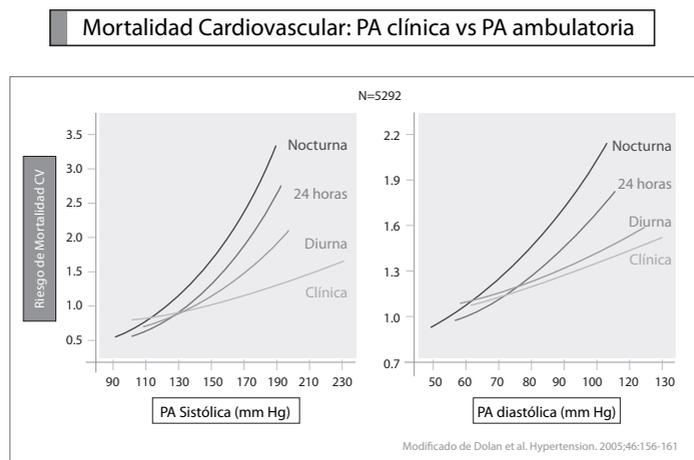
La existencia de estos relojes biológicos hacen que el organismo humano viva al ritmo de determinados ciclos naturales, que deben respetarse, pues si no, se producen alteraciones, como por ejemplo los fenómenos del Jet Lag (viajes prolongados en avión en diferentes husos horarios) y los individuos que trabajan de noche (peor desempeño laboral), ambos ejemplos actuando en contra del reloj biológico; la cronoterapia trata de adaptarse a estas variaciones biológicas. Para conocer el ciclo biológico de cada individuo (perfil circadiano), se requiere del monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA).

Medición de la presión arterial

- Convencional: valor casual aislado sesgado, influenciado por el efecto “bata-blanca”.
- AMPA (automedición de la PA): ausencia de valores durante ciclo de descanso.
- MAPA (monitoreo ambulatorio de la PA): Mayor correlación con daño en órganos diana, riesgo cardiovascular y pronóstico.

MAPA: además, sirve para descartar hipertensión de delantal blanco (aprox. 30%) e hipertensión enmascarada (aprox. 10%), vale decir, aquella que en la consulta está normal y en domicilio está alta. Varios estudios avalan la superioridad de la PA ambulatoria (MAPA) versus la PA clínica, en la predicción de mortalidad cardiovascular (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Figura N°2

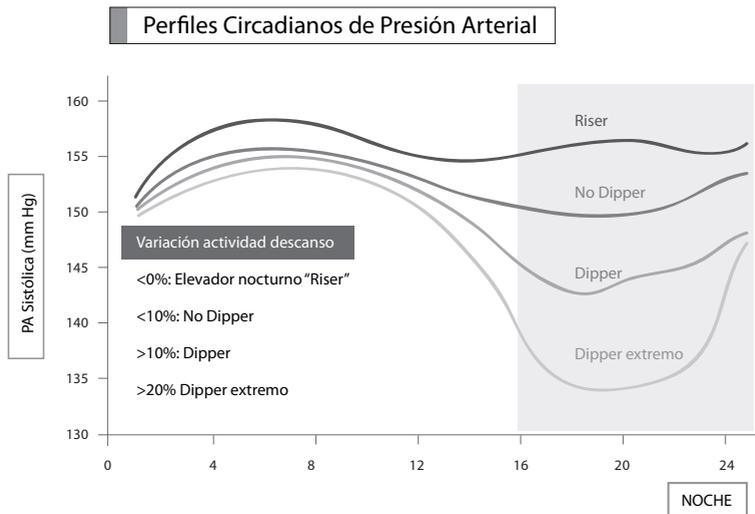


Presión arterial y perfil circadiano

El perfil circadiano de la PA se define como Porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA: PROFUNDIDAD.

Lo normal es que haya un descenso nocturno de la PA entre un 10 y un 20 % (Dipper). En muchos pacientes hipertensos no se produce este descenso nocturno (Non-Dipper). Este patrón se ha asociado a un peor pronóstico cardiovascular, por lo cual es importante conocer el patrón de cada paciente. Si el descenso nocturno es mayor a un 20%, se define como Extra-Dipper. Y si no hay descenso nocturno o la PA nocturna es mayor que la diurna, se define como Riser.

Figura N°3



Esta clasificación de los hipertensos es muy importante porque tiene valor pronóstico. El Patrón Non-Dipper y el Riser tienen peor pronóstico que el Dipper, en cuanto a morbimortalidad cardiovascular. El Dipper extremo (ó Extra-Dipper) también tiene mal pronóstico, porque suele indicar la presencia de enfermedad vascular clínicamente silente o no. La ausencia de descenso nocturno de la presión arterial también tiene valor pronóstico en el normotenso (13, 14) y así se ha visto que muchos pacientes diabéticos se hacen Non-Dipper antes de desarrollar nefropatía e incluso antes de hacerse hipertensos, y que pacientes con enfermedad vascular conocida y con PA normal en clínica tienen una pérdida del descenso nocturno de la PA.

Prevalencia de perfil circadiano

Patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos (1):

Extra-Dipper: 2%, Riser: 9%, Dipper: 39%, Non-Dipper: 50%.

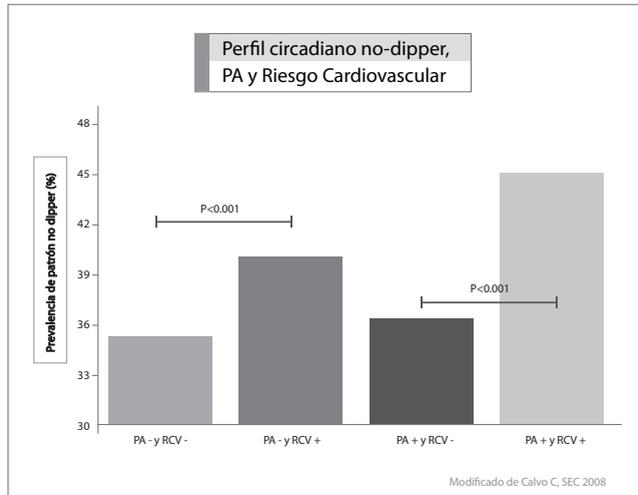
Este estudio muestra un porcentaje muy elevado de pacientes hipertensos con patrón Non-Dipper (ND). Este estudio es el más grande que se ha realizado en prevalencia de perfil circadiano (42.947 pacientes hipertensos) (15). Aproximadamente el 50% de los hipertensos presentó una disminución de la caída nocturna de la PA. Esta disminución fue más baja en pacientes no tratados (41%) y más alta en pacientes tratados (53%). Los factores asociados con un status Non-Dipper fueron: mayor edad, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares o enfermedades renales. (Tabla N°1)

Tabla N°1

Tabla 1: Factores asociados con el Patrón Non-Dipper.

Edad avanzada	S. Metabólico (51%)
Diabetes Mellitus (65%)	Dislipidemia (58%)
Sal sensibles	Tabaquismo (49%)
Apnea del sueño	Hipotensión Ortostática
Sobrepeso y Obesidad abdominal (58%)	Disfunción autonómica
Depresión y stress	Insuficiencia Cardíaca (72%)
HTA refractaria (69%)	Cardiopatía Isquémica (73%)
HTA secundaria (70%)	Ictus (68%)
Insuficiencia Renal Crónica (73%)	Microalbuminuria
Historia familiar de Enf. Cardiovascular prematura	Post-menopausia

Figura N°4



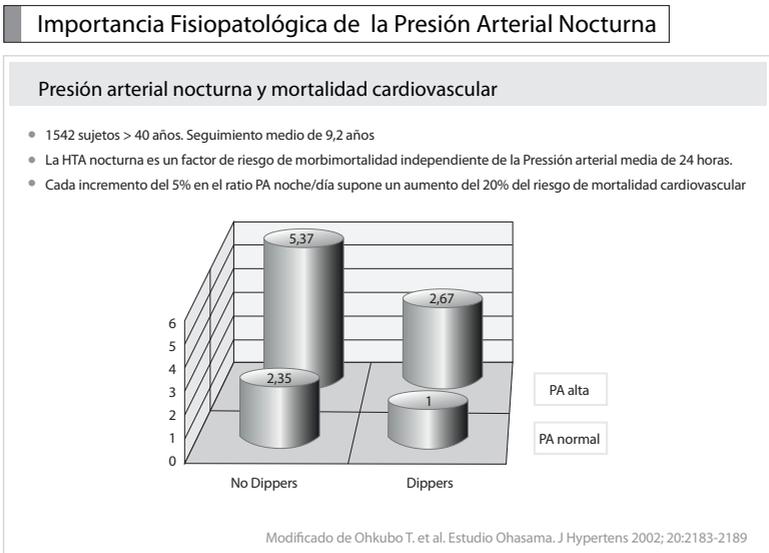
La proporción de status Non-Dipper en pacientes tratados versus pacientes no tratados ha sido atribuido al uso de antiHTA que comúnmente son administrados en la mañana y que bajan la PA especialmente durante el día.

A mayor número de factores de riesgo cardiovascular, mayor status Non-Dipper, lo que plantea que este sea un marcador de alto riesgo cardiovascular.

Importancia fisiopatológica de la presión arterial nocturna

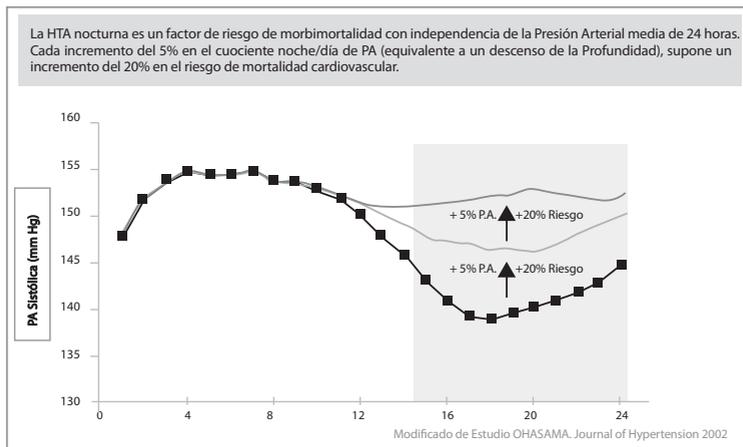
- Estudio Italiano PIUMA, en hipertensos a 3,2 años de seguimiento, mostró que hipertensos Non-Dipper presentaron casi 3 veces más eventos cardiovasculares que los Dippers (16)
- Estudio Japonés en pacientes hipertensos de mayor edad, mostró que los Extra-Dippers están relacionados a isquemia cerebral clínica o silente, a través de hipoperfusión durante el sueño, y a glaucoma con presión intraocular normal o a una exagerada elevación de la PA matinal (morning surge), mientras los Riser lo están a riesgo de hemorragia intracranéana (17).

Figura N°5



- Estudio Japonés, con seguimiento promedio de 9,2 años, en la población de Ohasama, (1.542 individuos > 40 años) hipertensos y normotensos. Un 5% de disminución de la caída de la PA nocturna estuvo asociada con un 31% de aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular. Fue aún más relevante el hallazgo que hipertensos Dipper tenían un riesgo relativo de mortalidad cardiovascular similar a los normotensos Non-Dipper.

Figura N°6 **Hipertensión nocturna como factor de riesgo.**



Estos resultados indican que el riesgo cardiovascular puede ser influenciado no por la elevación de la PA, per se, si no también por la magnitud de la variabilidad de la PA (variación circadiana). Este mismo estudio con 10,8 años de seguimiento mostró que la PA nocturna comparada con la diurna, es el mejor predictor de riesgo cardiovascular (18).

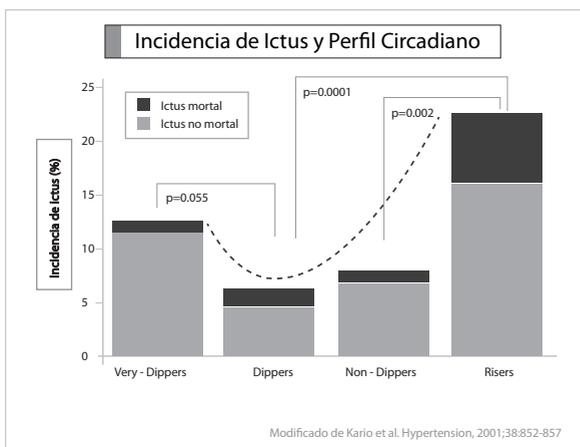


Figura N°7

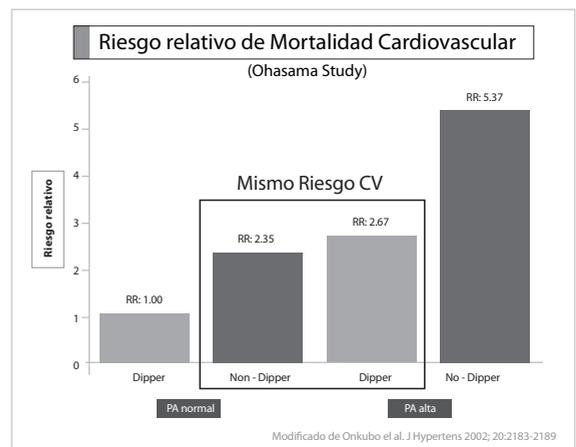


Figura N°8

El estudio español MAPEC (Monitorización Ambulatoria de la Presión arterial y Eventos Cardiovasculares), fue diseñado para investigar si la normalización del perfil circadiano de la PA hacia un patrón predominantemente Dipper, mediante Cronoterapia reduce la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Estudio prospectivo, con 2.643 sujetos (5,6 años de seguimiento): Se comparó grupos de pacientes con tratamiento antihipertensivo administrados todos al despertar y otro grupo con 1 ó más medicamentos antiHTA al acostarse, se concluyó que con los medicamentos al acostarse, hubo una menor prevalencia de Non-Dipper (de 62 a 34%), una mayor prevalencia de PA controlada (52 – 62%) y un menor riesgo relativo de eventos cardiovasculares.

Medicamentos antiHTA y cronoterapia

En estudios internacionales se ha pesquisado que la mayoría de las veces (92% de los casos) se prescriben los medicamentos antiHTA, preferentemente en la mañana. Esto, sin un fundamento científico. Si es por controlar la elevación matutina de la PA (Morning Surge), momento crítico del día; al tomar los medicamentos con el desayuno, se está actuando después de ese momento crítico (habría que despertarse a las 4 ó 5 de la madrugada para tomar la medicación matutina), por lo tanto, ese fundamento no es válido.

Por otra parte, cuando indicamos los fármacos antiHTA, nos basamos en la PA diurna (estamos tratando hipertensos diurnos) y no sabemos cómo está la PA nocturna, que de acuerdo a los estudios ya presentados, es la mejor predictora de eventos cardiovasculares (6).

La Cronoterapia haría las veces de una “receta a la carta”, de ahí la importancia de que el médico comience a recetar no sólo en función del tipo de fármaco y la dosis, sino de la hora más eficaz en la que ha de tomarse.

El mismo fármaco administrado a horas distintas del día es más o menos eficaz, además de tener un mayor o menor número de efectos secundarios. Las características farmacocinéticas (vida media, metabolización, tiempo de fijación a receptor, etc) son diferentes, lo cual hace que sus propiedades farmacocinéticas (eficacia antihipertensiva y duración de dicha eficacia) también lo sean. Estos condicionantes se deben a las variaciones biológicas que se presentan en el individuo.

No es lo mismo administrar un fármaco en la mañana, cuando existe una verdadera “efervescencia neurohumoral” (máxima actividad del sistema simpático y sistema renina–angiotensina, disfunción endotelial, agregación plaquetaria, etc), que administrarlo en la noche cuando existe una más lenta motilidad gastrointestinal, absorción intestinal, peak y nivel plasmático y fijación a proteínas plasmáticas del fármaco y su metabolización, lográndose un alargamiento de su vida media.

Otra novedad, en cuanto a la hora de administrar los fármacos antiHTA en cronoterapia, es indicarlos al inicio del periodo de actividad (al levantarse) y/o al inicio del periodo de descanso (al acostarse), cambiando el concepto de tomar los medicamentos con el desayuno o cena, por el de “al levantarse” ó “al acostarse” (los medicamentos pasarían de estar en el comedor, al dormitorio de los pacientes). Esto, de acuerdo a estudios con actigrafía (con un sensor de pulso que se coloca en la muñeca para detectar con precisión el cambio de actividad–reposo y viceversa), comprobándose que con este horario de administración, los fármacos son más eficaces en la prevención de eventos cardiovasculares, y cerebrovasculares y con menos efectos colaterales.

Cronoterapia con antagonistas del calcio

Varios estudios han investigado los diferentes efectos de la administración matinal versus nocturna de los antagonistas del calcio, incluyendo amlodipino, isradipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino y diltiazem. Los derivados dihidropiridínicos reducen la PA homogéneamente durante el día y la noche, independiente de su tiempo de dosificación, sin modificar el perfil circadiano, haciendo excepción el Isradipino (en insuficiencia renal crónica) y el nitrendipino (estudio Syst-Eur), administrados en dosis nocturnas, comprobándose restauración del pattern de PA nocturna normal y disminución de complicaciones cardiovasculares, y de efectos colaterales, como disminución del edema que se produce por vasodilatación, y que al usar dosis nocturnas, eliminamos el efecto agregado de aumento de la presión hidrostática venulocapilar en las extremidades Inferiores al estar de pie.

Figura N°2 **Cronoterapia con antagonistas del calcio**

Fármacos	Dosis	Horas de tratamiento	Sujetos	Efecto sobre la profundidad		Autores
				Mañana	Tarde	
Amlodipino	5 mg	08:00 vs. 20:00	12 HTA	=	=	Nold et al., 1998
Amlodipino	5 mg	Levantarse vs. acostarse	49 HTA	=	=	Hermida et al., 2003
Amlodipino	5-10 mg	07:00 vs. 21:00	62 HTA	=	=	Qiu et al., 2003
Amlodipino	5 mg	Levantarse vs. acostarse	87 HTA - TC	=	=	Calvo et al., 2004
Clinidipino	10 mg	Levantarse vs. acostarse	13 HTA	=	=	Kitahara et al., 2004
Diltia zem retard	100-200 mg	08:00 vs. 19:00	13 HTA	=	↓	Kohno et al., 1997
Isradipino	5 mg	08:00 vs. 20:00	16 HTA	=	↑	Portaluppi et al., 1995
Isradipino	5 mg	07:00 vs. 19:00	18 HTA	=	=	Fogari et al., 1993
Nifedipino GITS	30 mg	10:00 vs. 22:00	15 HTA	=	=	Greminger et al., 1994
Nifedipino GITS	30-60 mg	Levantarse vs. acostarse	80 HTA	=	=	Hermida et al., 2004
Nisoldipino	20 mg	08:00 vs. 22:00	85 HTA	=	=	White et al., 1999
Nisoldipino	20 mg	Levantarse vs. acostarse	41 HTA	=	=	Meilhac et al., 1992
Nitrendipino	10 mg	06:00 vs. 18:00	6 HTA	=	↑	Umeda et al., 1994

Interesantemente el Dr. Calvo en un estudio prospectivo, comparó la eficacia de amlodipino en dosis matinal entre hombres y mujeres, siendo similar para la PA media diurna, pero no para la nocturna, con una reducida eficacia significativa en mujeres (19). En dosis nocturnas, la eficacia de la droga fue significativamente mayor para mujeres que para hombres, tanto para la PA diurna y nocturna.

Cronoterapia con beta bloqueadores

Los betabloqueadores convencionales reducen la PA diurna, con menos efecto sobre la PA nocturna; así, ejercen poco efecto sobre el pattern circadiano de PA o lo alteran hacia un perfil Non-Dipper. El mayor impacto de los Betabloqueadores sobre la PA diurna se correlaciona con el bien conocido ritmo circadiano del tono simpático.

Calvo y Hermida, en España, investigaron la eficacia antiHTA dependiente del tiempo de administración de nebivolol, siendo el primer estudio de cronoterapia de un betabloqueador convencional (20), 173 pacientes HTA, randomizados a recibir nebivolol en monoterapia en una dosis de 5mg/d por 2 meses, ya sea al despertar o al acostarse. La eficacia de nebivolol fue comparable, independiente de su tiempo de dosificación. Hubo una significativa reducción en la relación diurna/nocturna de la PA cuando el fármaco fue administrado al despertar, pero no al acostarse. La prevalencia de Non – Dipper se duplicó con la dosificación matinal y permaneció sin cambios de base con la dosificación al acostarse. Estos resultados sugieren que el tiempo de dosificación óptimo para el Nebivolol es al acostarse.

Cronoterapia con alfa bloqueadores

El bloqueo de alfareceptores reduce de forma más efectiva la resistencia periférica durante las primeras horas del ciclo de actividad que durante el resto del día. La administración de una dosis única de doxazosina nocturna así lo demostró, disminuyendo significativamente la PAS y la PAD, tanto durante el día como durante la noche, pero el mayor efecto se encontró en las primeras horas de la mañana. Además, la administración nocturna prolongó su vida media.

Cronoterapia con diuréticos

Torasemida ha sido el único diurético investigado, 5mg al acostarse versus 5mg al levantarse. Con la dosis al acostarse la reducción de la PA fue mayor, el porcentaje de pacientes con la PA ambulatoria controlada fue casi el doble que cuando la torasemida se administró al levantarse y la cobertura terapéutica de 24 horas sólo se presentó con el fármaco al acostarse.

Con los otros diuréticos, según el Dr. Calvo, posiblemente su eficacia sería superior en administración nocturna (sobre todo en los Non–Dipper / Riser), pero existe el problema de la nicturia; aunque a dosis bajas (12,5 mg de hidroclorotiazida), no hay problemas en muchos pacientes.

Cronoterapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Varios estudios han establecido el impacto diferencial de la administración matinal versus nocturna de benazepril, enalapril, perindopril, quinapril y ramipril. La mayoría de los IECA tienden a aumentar la profundidad (relación día/noche), cuando se administran por la noche y a disminuirla (o no modificarla de forma significativa) cuando se administran por la mañana.

Existen estudios que indican que durante el período de descanso nocturno es como si predominase una mayor actividad del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) y una mayor actividad simpática. Por ello, si utilizamos un fármaco que inhiba o bloquee el SRAA (IECA ó ARA II, por ej.), estaríamos actuando “en el momento del día” en que serían “más efectivos”, lo que sería muy importante en los pacientes Non–Dipper / Riser (en los cuales posiblemente la mayor actividad SRAA y/o Simpática condiciona dicho perfil). Por las mismas razones, serían más eficaces en dosis nocturnas los alfa bloqueadores y los beta bloqueadores.

Se ha mencionado que las dosis nocturnas aumentarían la vida media de algunos fármacos. En el caso de enalapril, con una vida media no mayor a 12 ó 16 horas (igual con ramipril), su administración nocturna prolonga su efecto antihipertensivo a casi 24 horas y del ramipril a 24 horas. Además, disminuye la tos con dosis nocturna, por disminución en la producción de bradikinina (involucrada en el mecanismo de la tos inducida por enalapril), que aumenta (la bradikinina) si el enalapril se administra en la mañana.

En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), los pacientes tomaron ramipril a la hora de acostarse y los resultados del estudio reflejaron una reducción del 22% de la morbimortalidad, sin cambios significativos de la PA (medida de manera convencional). En un sub-estudio del HOPE, con medición MAPA, se demostró que hubo una reducción de la PA nocturna e incremento de la profundidad (relación día/noche de la PA), con reversión del patrón Non-Dipper hacia un patrón Dipper, con menor riesgo cardiovascular.

Cronoterapia con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)

Estudios realizados con valsartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan y candesartan. Dosis nocturna de los ARA II, en comparación a dosis matinales, mejoran la profundidad (relación día/noche de la PA), en forma significativa con normalización del perfil circadiano de la PA hacia un pattern más Dipping (Dipper), e independiente de la vida media. Sería un efecto de clase y con un mecanismo similar a los IECA, resultante de su acción en el nivel peak o casi peak nocturno del medicamento, alrededor del tiempo de activación del SRAA: cuando la actividad de renina plasmática y concentraciones plasmáticas de enzima convertidora, angiotensina I y II, y aldosterona se elevan a sus niveles más altos. La dosificación nocturna de estos fármacos (valsartan por ejemplo), también disminuyó la excreción urinaria de albúmina y el fibrinógeno plasmático.

Hipertensión resistente y cronoterapia

Calvo y colaboradores estudiaron 578 pacientes con hipertensión arterial esencial (295 hombres y 283 mujeres), de $59,2 \pm 11,3$ años de edad, que ya estaban recibiendo tres fármacos anihipertensivos todos ellos en dosis matutina. Asignación aleatoria a 2 grupos de acuerdo con la modificación de su esquema terapéutico:

- Cambiar un fármaco por otro con efecto sinérgico, en dosis matutina (3 fármacos al levantarse).
 - Cambiar la hora de administración de uno de los fármacos a la noche (2 al levantarse y 1 al acostarse).
- Habitualmente, la estrategia terapéutica en estos pacientes, incluye añadir un nuevo fármaco o cambiar un fármaco por otro, buscando una mejor combinación sinérgica.

Con cronoterapia se trata de cambiar sólo la hora de administración de un fármaco, sin modificar la dosis ni aumentar el número de fármacos.

En este estudio español, al cambiar un fármaco (de los 3 matinales) a una dosificación nocturna (2 en la mañana y 1 en la noche), la reducción de la PA fue mucho mayor y significativa, lográndose también un cambio importante del perfil circadiano (Perfil Dipper aumentó de un 16% basal a un 52% post-intervención).

Se concluye que en pacientes con HTA refractaria, la hora del tratamiento puede ser más importante que el aumento de dosis o el cambio en la combinación terapéutica.

¿Debemos tratar a todos los pacientes hipertensos con el mismo esquema terapéutico?

La respuesta es NO: La Estrategia terapéutica (El tiempo de administración de los fármacos anihipertensivos) va a depender del Perfil Circadiano de cada paciente.

Estrategia Terapéutica

- Hipertenso Dipper: Uso de fármacos antihipertensivos de vida media larga (control presión arterial por 24 horas), en dosis matinal (al despertar) ó de vida media corta en 2 dosis.
- Hipertenso Non-Dipper: Uso de antihipertensivos en dosis única nocturna (al acostarse) o agregando una dosis nocturna, a una esquema previo matinal.
- Hipertenso Extra-Dipper: Uso de antihipertensivos en dosis única diurna (matinal), con fármaco de vida media corta.
- Hipertenso Riser: Uso de antihipertensivos en dosis nocturna (al acostarse), de vida media corta si la presión diurna es normal y de vida media larga si la presión diurna es alta.

Ventajas de la cronoterapia

La Cronoterapia proporciona soluciones para el tratamiento individualizado del hipertenso, en función del perfil circadiano de PA de cada paciente.

La Cronoterapia se plantea como una alternativa para mejorar el control del paciente hipertenso. La Cronoterapia puede ofrecer protección a los pacientes que no tienen un adecuado descenso de la PA nocturna (Non-Dipper), que son pacientes de mayor riesgo cardiovascular.

Algunos conceptos y consideraciones del Dr. Calvo.

Cuando hablamos de Cronoterapia en la Hipertensión Arterial, estamos definiendo “Administrar el tratamiento Antihipertensivo de manera temporalizada en el momento en que dicho tratamiento sea más efectivo y mejor tolerado”, y ello puede implicar administrar los fármacos por la mañana, por la noche o por la mañana-noche, pero el objetivo principal es tratar la Hipertensión (valores de PA elevados por encima de un determinado umbral).

Tratar el perfil circadiano es un objetivo secundario que ayudará a reducir aún más el riesgo de los pacientes hipertensos. En la población normotensa con perfil circadiano alterado (Non-Dipper, Riser, ó Extra-Dipper), no hay ninguna evidencia sobre que la intervención terapéutica reporte algún beneficio.

Existen algunas evidencias (muy pocas), como en los sujetos “normotensos” Non-Dipper del estudio Ohasama (Estudio poblacional japonés, que incluyó sujetos con PA elevada y sujetos con PA normal; en ambos grupos existen pacientes con perfil circadiano normal o Dipper, y sujetos con perfil circadiano alterado o Non-Dipper), donde el grupo de sujetos con PA normal y perfil Non-Dipper, después de 10 años de seguimiento, tuvieron el mismo riesgo relativo de mortalidad cardiovascular que los sujetos hipertensos Dipper. Sin embargo, el porcentaje de pacientes normotensos Non-Dipper es pequeños y no sabemos si “modificar” dicho perfil alterado en situaciones de normotensión, supone algún beneficio.

En resumen, en sujetos con normotensión y perfil circadiano Non-Dipper o Extra-Dipper, no debemos hacer tratamiento farmacológico.

Algunas preguntas y opinión – respuestas (al Dr. Carlos Calvo)

Si los hipertensos Dipper tomaran sus medicamentos al levantarse, no habría ningún problema, siempre que los medicamentos fueran de vida media larga, pues si son de vida media corta podrían transformarse en Non-Dipper ¿Es esto correcto? Respuesta: es correcto. (ej. enalapril en dosis única matinal).

Si los hipertensos Dipper tomaran los medicamentos al acostarse, ¿qué pasa?, ¿es este momento correcto?, ¿o podrían transformarse en Extra-Dipper?. Respuesta: si utilizamos un fármaco de vida media larga y que suponga una reducción homogénea de la PA, a lo largo de las 24 horas (por ej. amlodipino, telmisartan, aliskiren), el perfil circadiano no va a modificarse, porque el descenso de PA se mantiene prácticamente igual a lo largo de todo el día. Lo mismo ocurre si utilizamos fármacos de vida media corta (por ej. un IECA en administración mañana y noche). La administración de un fármaco de vida media corta sólo en horario nocturno va a reducir la PA fundamentalmente durante la noche y efectivamente puede convertir a los pacientes Dipper en Extra-Dipper (ej. rnalapril en dosis nocturna). Pregunta: en otras palabras, ¿da lo mismo que los Dipper tomen sus medicamentos a cualquier hora, siempre que estos sean de vida media larga y una vez al día?, ¿o de vida media corta 2 veces al día?. Respuesta: correcto.

¿Si no tengo posibilidades de realizar un monitoreo ambulatorio de 24 horas de la PA, que aconseja realizar?. Respuesta: “el no-descenso de la PA nocturna y la hipertensión nocturna” se asocian a la edad y al propio riesgo cardiovascular del sujeto, aún más que a las propias cifras de PA; de hecho, en los pacientes seniles con HTA nocturna, la incidencia de perfil Non-Dipper e HTA nocturna es superior al 60%; lo mismo sucede en los hipertensos – diabéticos, en los hipertensos con daño en órganos diana (nefropatía, cardiopatía, enfermedad arterial periférica, etc), en HTA resistente o en apnea del sueño.

A mayor riesgo cardiovascular del sujeto más alteración en la variabilidad circadiana de la PA. En sujetos ancianos con HTA sistólica aislada (fisiopatológicamente, con una pérdida o disminución de la “compliance” o distensibilidad arterial, que condiciona el consiguiente incremento en la PA diferencial o presión de pulso), el perfil circadiano más frecuente es el Non-Dipper (con PA nocturna elevada), pero también es relativamente frecuente el perfil Extra-Dipper, por la pérdida en la capacidad de autorregulación de la PA (en muchas ocasiones con valores normales de PA nocturna).

Si no disponemos de MAPA podría iniciarse el tratamiento antihipertensivo con fármacos de vida media larga, en dosis única al levantarse o con fármacos de vida media corta en 2 tomas (al levantarse y al acostarse). Si no se logra controlar la PA, se podría usar otro fármaco en dosis nocturna.

Una orientación práctica es que los pacientes midan la PA en dos momentos del día: al levantarse (antes de la toma matutina, en los que reciben tratamiento) y al acostarse. Si la medida de PA “al acostarse” es inferior en un 10% o más a la medida de PA “al levantarse”, posiblemente estamos ante un paciente con perfil Dipper y la medicación puede seguir tomándola por la mañana. Por el contrario, si la medida de PA “al acostarse” no desciende como mínimo un 10% respecto a la PA matutina ó es superior a ésta, posiblemente estemos ante un sujeto con el perfil circadiano alterado (Non-Dipper/Riser), y en este caso, haya que implementar administración nocturna.

Con las indicaciones de fármacos en la noche, ¿qué pasa con los coronarios y el curva J, especialmente si son Extra-Dipper?. Respuesta: habrá que valorar el nivel o cifras de PA nocturna que vayamos a

tratar y la capacidad de autorregulación de la PA que tengan estos pacientes. De hecho, en el Estudio INVEST, la curva J aparece cuando el umbral de PA diastólica se reduce por debajo de 60 mmHg, y en los pacientes con arterioesclerosis y rigidez arterial (objetivable por un incremento en la velocidad de la onda de pulso), un “descenso excesivo” de los PA, se va a traducir en “hipotensión relativa”. De entrada, en un paciente coronario Extra-Dipper, no utilizaría antihipertensivos en dosis nocturnas por el riesgo que conlleva aumentar el umbral de isquemia miocárdica y/o cerebral.

Si el paciente es un hipertenso diurno y Extra-Dipper, es otra cosa, porque si lo tratamos con un fármaco de administración matutina (por ej. un IECA con toma única al levantarse), reduciremos la PA dentro el período de actividad diurna, sin actuar sobre la PA nocturna, y el simple descenso de la PA durante el día, supondrá una “normalización” del perfil circadiano previamente alterado. Cuando nos disponemos de MAPA o de pruebas que nos permitan valorar la rigidez arterial, sobre todo en pacientes coronarios, hay un dato que nos puede orientar acerca de “cuando no debemos utilizar medicación antihipertensiva nocturna”, cual es conocer previamente si estos pacientes tienen hipotensión ortostática (diferencias de 20 ó más mmHg en PAS, ó 10 o más mmHg en PAD, cuando el paciente se pone de pie en relación con la PA sentado ó en decúbito). La hipotensión ortostática refleja un fallo en la capacidad de autorregulación de la PA, y en los pacientes que la presentan, hay que ser sumamente cuidadosos con la administración nocturna de los fármacos antihipertensivos, no obstante, ser en su mayoría Non-Dippers.

En una encuesta con más de 2.000 pacientes, se demostró que la medición de la PA en posición de pie, se realiza en menos del 10% de los sujetos.

¿Qué pasa con los hipertensos Extra-Dipper y el morning surge (elevación matutina de la PA fisiológica, pero que en los hipertensos se acentúa) al indicarles los medicamentos antiHTA en dosis matinal?, ¿estarían cubriendo esta alza crítica?. Respuesta: la elevación matutina de la PA en un paciente Extra-Dipper, grupo al que más está relacionada esta alza, se corrige simplemente con la reducción de la PA durante el período diurno (administración matutina, al levantarse), de un fármaco de acción corta).

Otro hecho destacable es que en pacientes seniles, la variación de la PA diurna anormal está estrechamente relacionada a la variación de PA postural anormal, con Extra-Dippers mostrando hipertensión ortostática y los Non-Dippers mostrando hipotensión ortostática.

Además de la hora de administración de un fármaco antihipertensivo, que en cronoterapia debe sincronizarse con el perfil biológico del individuo, es también importante, en algunas variedades de perfiles circadianos, el tipo (familia) de fármaco a usar? Respuesta: correcto. En un hipertenso Non-Dipper/Riser, por ejemplo, si damos amlodipino matinal, seguro que reducimos la PA, pero por el descenso homogéneo que posee de bajar la PA, el paciente seguirá siendo Non-Dipper/Riser. Si damos el amlodipino por la noche, ocurre lo mismo. Sin embargo, si damos un fármaco que bloquee el SRAA en dosis nocturna, un ARA II por ejemplo, además del efecto antiHTA, “se añade” el efecto modificador del perfil circadiano alterado, y esto agregado a mayor duración del efecto antihipertensivo, para cubrir las 24 horas.

En caso de usar un IECA en dosis única nocturna en los Non-Dipper/Riser, reduciría la PA nocturna, pero seguro que tendríamos que añadirle una dosis matutina o combinarlo con otro fármaco matutino de vida media larga.

Otro hecho a considerar, en relación a los pacientes Non-Dipper/Riser, es que no tienen importante elevación matutina de la PA como los Extra-Dipper, quienes tienen una elevación marcada (estudios de Kario). No obstante, de todos los pacientes, los que tienen más riesgo son los hipertensos Riser, siendo entonces, los valores de PA nocturna los que condicionan el mayor riesgo cardiovascular.

NOTA: Un agradecimiento especial al Dr. Carlos Calvo, jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular, del Hospital Clínico Universitario, de Santiago de Compostela, España, por su generoso apoyo y respaldo de este trabajo bibliográfico.

Bibliografía

- Mediavilla García JD, Fernández Torres C, Arroyo A, Jiménez – Alonso J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 61 – 66.
- Calvo C, Hermida R. Hipertensión Arterial y Cronoterapia. *Gac Med Bilbao*, 2006; 103: 19 – 29.
- Hermida R, Ayala D, and Calvo C. Administration–time–dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005, 14: 453 – 459.
- Smolensky et al. Chronotherapy of Hypertension Blood Pressure Monitory 2010, 15: 173 – 180.
- Hermida R, Ayala D, Calvo C. Chronotherapy of Hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (2007) 923 – 939.
- Dolan E. et al. The Dublin Outcome Study Hypertension 2005; 46: 156 – 161.
- Perloff D. et al. The prognostic value of ABPM blood pressure. *JAMA* 1983; 249: 2792 – 2798.
- Redon J. et al. Prognostic value of ABPM blood pressure in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712 – 718.
- Staessen J. et al. Syst–Eur trial. Predicting cardiovascular risk rising conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539 – 546.
- Ohkubo T. et al. Prediction of mortality by ABPM blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 1997; 15: 357 – 364.
- Ohkubo T. et al. Prediction of stroke by mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: The Ohasama study. *J Hypertens* 2000; 18: 847 – 854.
- Clement DL. Et al. The Office versus Ambulatory blood pressure (OvA) Study Investigators. *N. Engl J Med* 2003; 348: 207 – 215.
- Ohkubo et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183 – 2189.
- Investigadores Cronopres. SEH – LELHA. Proyecto Cronopres. Datos de las primeras 5.000 monitorizaciones ambulatorias de la presión arterial. *Hypertension* 2005; 22 (supl. 2): 16 – 27.
- Alejandro de la Sierra et al. Prevalence Circadian Blood Pressure Patterns in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2009; 53: 466 – 472.
- Verdecchia P. et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793 – 801.
- Kario K. et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001 Oct; 38 (4): 852 – 857.
- Kikuya M. et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non cardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 45 (2005): 240 – 245.
- Calvo C. et al. Gender and administration–time depend effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients (abstract), *J Hypertens* 24 (suppl 4)(2005) S 88.
- Calvo C. et al: Effects of nebivolol monotherapy on ambulatory blood pressure in patients with grade 1–2 essential hypertension, *J. Hypertens*, 22

Uso de los Beta bloqueadores en Hipertensión Arterial.

Emilio Roessler Bonzi.

Hospital del Salvador - U de Chile.

Clínica Alemana – UDD.

Analizaremos el uso de betabloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arteria (HTA). La farmacología de estos fármacos se puede encontrar en otras revisiones¹ y escapa a los objetivos de este artículo.

Para entender que ocurre al bloquear los receptores adrenérgicos se debe tener presente cuál es la respuesta fisiológica que sigue a la estimulación de los alfa 1, beta1 y beta 2 receptores adrenérgicos, las que en forma resumida se describen en la Tabla 1.

Tabla N°1 **Efectos de la estimulación de los diferentes receptores de catecolaminas**

Estimulación de los receptores β 1 adrenérgico:	
1.- A nivel cardíaco:	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Aumento de la energía contráctil • Aumento del gasto cardíaco
2.- En el aparato yuxtglomerular:	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de Renina
3.- Metabólicos:	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de insulina, gluconeogénesis, glicógenolisis.

Estimulación de los receptores β 2 adrenérgico:	
1.- A nivel vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación territorio muscular
2.- A nivel bronquial	<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatación
3.- Metabólico:	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el glucagón • Lipólisis

Estimulación de los receptores α 1 adrenérgicos:	
1.- Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción a nivel muco cutáneo, visceral y renal
2.- Metabólico:	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión de la liberación de insulina

La farmacología ha desarrollado moléculas capaces de ocupar los receptores de catecolaminas, betabloqueadores (β Bloq.) interfiriendo en grado variable con sus acciones fisiológicas. Un bloqueo farmacológico de los receptores beta adrenérgicos producirá:

- Baja de la energía contráctil del miocardio
- Baja de la frecuencia cardíaca
- Reducción del gasto cardíaco
- Disminución de la renina
- Vasoconstricción en territorio muscular con aumento de la resistencia periférica
- Bronquiolo constricción
- Disminución de la sensibilidad a la insulina
- Aumento de los triglicéridos

El bloqueo alfa adrenérgico a su vez producirá:

- Vasodilatación en territorios mucocutáneos, visceral y renal
- Relajación esfínter vesical
- Efectos favorables metabólicos, mejorando la sensibilidad a la insulina y el perfil Lipídico

En este momento se disponen de moléculas beta bloqueadoras que además tiene un efecto alfa bloqueador, con las cuales se logra reducción de la PA con baja de resistencia periférica sin reducir el gasto y se evitan o minimizan las acciones metabólicas desfavorables de los betabloqueadores. Desde la década de los 60, cuando se sintetizó el primer β Bloq. de uso clínico masivo, el propranolol, esta familia de fármacos ha sido ampliamente utilizada entre otras cosas en el tratamiento de hipertensos. Se dispone en la actualidad de diversas moléculas que como común denominador tienen el bloquear los receptores beta adrenérgicos pero entre ellas difieren por las siguientes características:

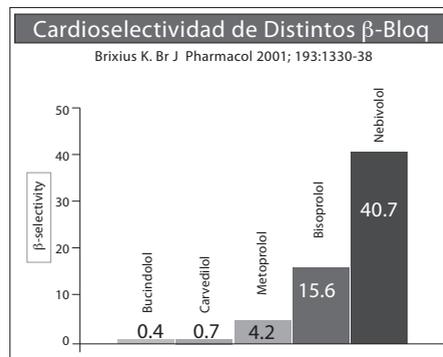
- Ser β Bloq. β_1 y 2 (no selectivos) o ser β_1 selectivos
- Tener o no una actividad simpático-mimética intrínseca
- Liposolubilidad o hidrosolubilidad
- Tener o no además algún grado de actividad α bloqueadora.

Tiene gran importancia la presencia de β_1 selectividad ya que aquellos que poseen esta cualidad, tienen una acción preponderante a nivel cardíaco y antihipertensiva. En mucho menor grado interfieren con la broncodilatación mediada por receptores β_2 y, tienen menos acciones metabólicas adversas. Sin embargo se debe tener claro que las moléculas β_1 selectivas, producen un betabloqueo β_1 selectivo pero no específico y por tanto retiene acciones β_2 bloqueadora por lo que se debe evitar su empleo en pacientes asmáticos o emplearlos con gran cautela, solo asma leve, en periodos inactivos y usando aquellas drogas muy afines a receptores β_1 como el bisoprolol. En caso de crisis obstructiva bronquial durante su uso, estas drogas deben ser suspendidas. En la Figura 1 se grafican el grado de cardioselectividad de diferentes β Bloq.² (Ver Tabla 2)

TABLA N°2

Cardioselectividad de los β Bloqueadores; tomar nota de:
Ningún β Bloq es totalmente cardioselectivo.
La cardioselectividad se pierde a dosis alta.

Figura N°1 **Grado de cardioselectividad de algunos beta bloqueadores**



(modificado de Brixius K. Br J Pharmacol 2001; 193:1330-38)

Todos los tejidos adrenérgicos sensibles tienen ambos tipos de receptores, β_1 y β_2 , predominando en algunos los β_1 y en otros los β_2 . En crisis asmática se requiere un alto nivel de catecolaminas endógenas por lo cual un mínimo β_2 bloqueo causará serios problemas.

Unas pocas drogas tienen acción simpaticomimética intrínseca, esto significa que al ocupar el betareceptor, además de bloquearlo ejercen alguna acción beta agonista minimizando así algunos efectos del beta bloqueo como la bradicardia. El que la molécula sea o no hidrosoluble, tiene importancia en la capacidad que tienen en penetrar al sistema nervioso central, los liposolubles, y en la excreción renal, los hidrosolubles. Por esta razón los liposolubles son de elección en profilaxis de migraña. Los hidrosolubles son eliminados por el riñón, se acumulan en insuficiencia renal debiendo en ese caso ajustar su dosis. Los β Bloq. hidrosolubles tienen concentraciones más estables, vida media más larga requiriendo un menor número de dosis y ajuste de esta en presencia de insuficiencia renal. La ventaja de tener además actividad alfa bloqueadora ya fue analizada. En la Tabla 3 se clasifican los β Bloq. en relación con estas propiedades.

Tabla N°3 **Propiedades farmacológicas de distintos beta bloqueadores**

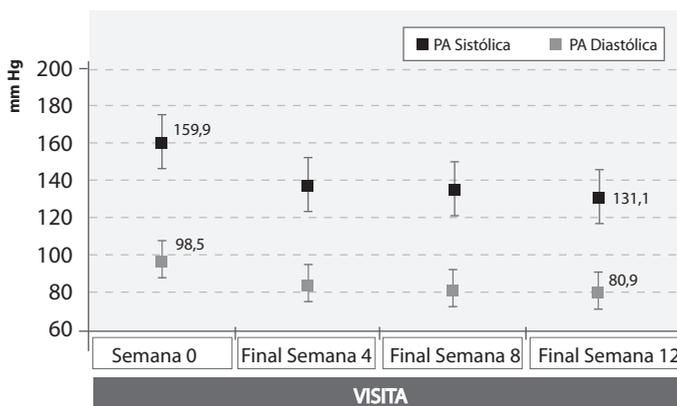
No selectivos	Propranolol Nadolol Pindolol Carvedilol
β_1 Selectivos	Atenolol Acebutolol Bisoprolol Nebivolol
Actividad ISA	Pindolol Acebutolol
Liposolubles	Propranolol Metoprolol
Hidrosolubles	Atenolol Nadolol
β Bloqueadores con acción α bloqueadora	Labetalol Carvedilol Nebivolol

USO DE LOS BETABLOQUEADORES COMO ANTIHIPERTENSIVOS

La acción antihipertensiva de los β Bloq. está dada por ser capaces de reducir el gasto cardíaco y la actividad renínica plasmática. Paradojalmente esta reducción de la PA se acompaña de un aumento de la resistencia periférica por pérdida de la acción vasodilatadora de las catecolaminas en los receptores β_2 adrenérgicos musculares. En cambio, aquellos con acción alfa bloqueadora agregada, bajan la resistencia periférica y mantienen el gasto cardíaco.

La efectividad antihipertensiva de esta familia de fármacos está demostrada (ver Figura 2) y su acción antihipertensiva es similar a las otras familias de fármacos.² Además no sólo controlan la presión arterial (PA) si no además protegen a los pacientes del daño de órganos de choque producido por la HTA, como ha sido demostrado en muchos estudios. Moser³ en un metanálisis de 17 estudios controlados vs placebo, demuestra como los β Bloq. reducen la incidencia de accidente coronario, muerte, insuficiencia cardíaca (IC), accidente vascular cerebral (AVC), hipertrofia ventricular izquierda, mortalidad cardiovascular y accidentes coronarios en la población tratada vs los controles. Bradley⁴ en un análisis de 4 trabajos que involucraron más de 23.000 pacientes comparando la incidencia de AVC en tratados con β Bloq. vs placebo, encontró que el RR era 0,58 a 0,84 en el grupo tratado vs placebo, salvo en uno de los 4 trabajos en el que el RR de los tratados fue 0,97. En grandes metanálisis, la protección que los β Bloq. confieren para IAM al ser comparados con otros antihipertensivos es variable. Lindholm⁵ en un análisis de 12 trabajos que involucraron más de 51.000 pacientes, el betabloquador fue mejor que otros fármacos en 7 trabajos con un RR 0,96 pero en los otros 5 el RR fue > 1 (1,13 a 1,63).

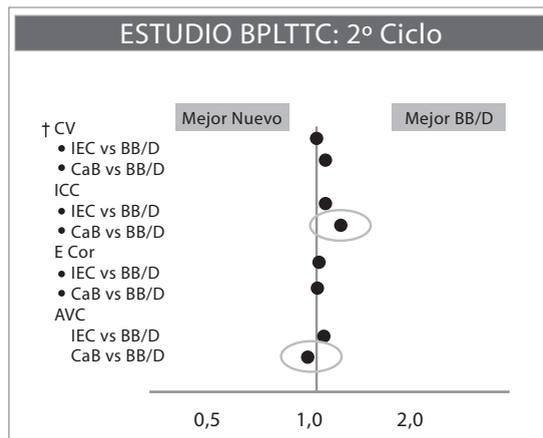
Figura N°2 **Acción antihipertensiva de un beta bloqueador con acción alfa betabloqueadora agregada, el carvedilol.**



(modificado de Roessler et al, Rev Chilena Cardiol 2004; 23: 343-352)

En el estudio BPLTTC segundo ciclo⁶, se comparan los β Bloq. con inhibidores de enzima convertidora (IECA) y bloqueadores de canales de calcio (CaBloq) en cuanto a sus capacidades protectoras de AVC, accidentes coronarios, mortalidad cardiovascular e IC y en líneas generales que las tres familias de fármacos fueron similares (RR muy cercano a 1) estando levemente favorecidos los β Bloq. vs CaBloq en cuanto a protección contra IC y a la inversa los Ca Bloq vs los β Bloq. en protección contra AVC.(Figura N°3)

FIGURA N°3



Algunos datos del estudio BPLTTC segundo ciclo en el cual se comparan los β Bloq. con inhibidores de enzima convertidora (IECA) y bloqueadores de canales de calcio (CaBloq) en cuanto a sus capacidades protectoras de AVC, accidentes coronarios, mortalidad cardiovascular e IC y en líneas generales que las tres familias de fármacos fueron similares con leve similares (RR muy cercano a 1)

Modificado de Turnbull F. Y Cutler J. A "The blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Colaboration (BPLTTC) en Hypertension, S oparil & M.A. Weber (edit) pg 340, Second Edition 2005, Elsevier and Saunders, Philadelphia USA.

Los diferentes estudios han mostrado que la mayor cardioprotección es dada por aquellos β Bloq. que tiene las siguientes características:

- β 1 Selectivos usados en dosis baja
- Carentes de acción simpáticomimética intrínseca
- Hidrosolubles, posiblemente por que tienen una concentración más estable
- Con acción α bloqueadora agregada, posiblemente por carecer de efecto metabólico desfavorable

Una de las aprensiones en relación al uso de β Bloq. es el que ellos faciliten la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) . En el estudio ASCOT ⁷ hubo mayor incidencia de DM 2 de novo en quienes recibieron β Bloq. Por ello la recomendación actual es evitar su uso, especialmente asociados a diuréticos, en pacientes con alto riesgo de DM-2 ⁸ como es el caso de pacientes con fuerte historia familiar de DM 2, obesidad, intolerancia a la glucosa ⁹ y en negros o sud asiáticos. Sin embargo se debe ser cuidadoso al interpretar los datos del estudio ASCOT ya que por criterio de ingreso, la población seleccionada tenía altas probabilidades de tener alteraciones metabólicas. Para ingresar al estudio se requería que los pacientes tuviesen al menos 3 de los siguientes trastornos: Colesterol total/Colesterol HDL > 6, Hx Familiar de enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva, accidente cerebrovascular previo, micro/macroalbuminuria o DM2.

En un gran metanálisis de 22 trabajos hecho por Elliot ¹⁰ el RR de DM 2 de novo fue 0,9 en quienes usaron β Bloq. comparados con quienes emplearon diuréticos al que se le asignó el RR de 1.

En resumen nosotros creemos que está fuera de discusión que un beta bloqueo intenso puede producir alteraciones metabólicas especialmente en poblaciones de alto riesgo y si se asocian a diuréticos. Lo que se debe definir al indicar un β Bloq. es: en quién se va usar, qué dosis y qué familia de estos emplear. En quienes está indicado lo analizaremos en el próximo párrafo. Está claro que se deben evitar el uso de dosis altas y preferir aquellos β 1 selectivos y en especial los que tienen acción alfa bloqueadora agregada. Nosotros hemos demostrado en seguimiento a corto plazo ausencia de efectos metabólicos adverso del carvedilol, un alfa beta bloqueador en 285 pacientes seguidos a 12 semanas de tratamiento ¹¹.

EN QUIENES ESTÁN INDICADO EL USO DE β BLOQ. COMO FARMACOS DE PRIMERA ELECCION

Hay evidencias clínicas y experimentales que un grupo de hipertensos tiene el tono simpático elevado, como es el caso de hipertensos jóvenes y en personas con cifras de PA limítrofe. En esos grupos se ha encontrado ¹²:

- Aumento del tráfico simpático al sistema cardiovascular.
- Taquicardia
- Alta densidad de α -2 receptores plaquetarios
- Mayor respuesta presora a la noradrenalina
- Hiperreactividad a stress en hijos de hipertensos

Por estas razones de tipo fisiopatológicas creemos que en ese grupo, hipertensos jóvenes, el uso de β Bloq. está indicado como primer fármaco.

Otra indicación es como un segundo fármaco en aquellos casos en los que el primero induzca una intensa respuesta simpática, la cual tiende a cancelar su acción anti hipertensiva. Es el caso de los diurético, Ca Bloq y vasodilatadores puros.

La tercera razón para ser usados en forma electiva es cuando un enfermo tiene indicación de beta bloqueo por otros motivos y además es hipertenso como es el caso pacientes con migrañas recurrentes o con arritmias supraventriculares, o con temblor esencial o están en tratamiento de un hipertiroidismo. En la preeclampsia hay tono simpático aumentado y los beta bloqueadores, especialmente un alfa betabloqueador como el labetalol, están dentro de los fármacos que pueden ser utilizados. La ventaja de este último es que no reduce el flujo placentario. Cuando se usa un betabloqueador puro se debe tener la precaución de suspenderlo 48 hrs antes del parto para evitar bradicardia severa o hipoglicemia en el recién nacido.

En hipertensiones agudas de cirugía cardiovascular, pueden haber tormentas adrenérgicas y el uso de esta familia de medicamentos está indicado.

También están indicados en pacientes con patología coronaria estable y en dosis baja en insuficiencia cardíaca, especialmente si es taquicárdica. En ese grupo de enfermos tienen eficacia comprobada el atenolol, bisoprolol, metoprolol y carvedilol. En feocromocitoma y crisis hipertensiva por cocaína, deben ser utilizados después de haber obtenido un adecuado alfa bloqueo.

EN RESUMEN

En relación con el uso de los β Bloq. en el tratamiento de la HTA los hechos probados son que esta familia de fármacos tienen/confieren:

- Eficacia hipotensora comparable a otros antihipertensivos
- Reducción de la morbimortalidad por:
 - Accidente vascular cerebral
 - Insuficiencia cardiaca
 - Cardiopatía coronaria
- Efectos adversos comparables a otros anti HT
- Fácil accesibilidad

Sin embargo:

- Dan menor protección que los Ca Bloq contra AVC
- En población con factores de riesgo metabólico, hay mayor incidencia de DM tipo 2 de Novo

Usarlos en las poblaciones que hemos señalado, en dosis bajas y cada vez que sea posible, preferir aquellos con acción α bloqueadora agregada.

Referencias

- 1.- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition 2006, Mc Graw Hill Companies, USA "Adrenergic Agonist and antagonist" pg 237 y "Therapy of Hypertension" pg 845.
- 2.- B. J. Materson, D. J. Reda, W. C. Cushman et al "Single-Drug Therapy for Hypertension in Men -- A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo" N Engl J Med 1993; 328:914-921.
- 3.- Moser M, Hebert PR. "Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials" J Am Coll Cardiol. 1996 Apr;27(5):1214-8.
- 4.- Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. "How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006; 24:2131-2141.
- 5.- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366:1545-1553.
- 6.- Turnbull F, Y Cutler J. A "The blood Pressure Lowering Treatment Trialist'Colaboration (BPLTTC) en Hypertension , S oparil & M.A. Weber (edit) pg 340, Second Edition 2005, Elsevier and Saunders, Philadelphia USA.
- 7.- Dahlöf B, Sever PS, Poulter et al, ASCOT Investigators. " Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366:895-906.
- 8.- Giuseppe Mancia, Ste phane Laurentb, Enrico Agabiti-Roseic et al "Reappraisal of European guidelines on hipertensión management: a European Society of Hypertension Task Force document" Blood Press. 2009;18(6):308-47.
- 9.- Ministerio de Salud. "Guía clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en Personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2009, Gobierno de Chile.
- 10.- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369:201-207. MA.
- 11.- E. Roessler, E. Sánchez, I. Villarroel et al. "Bloqueo beta y alfa adrenergico con carvedilol en el tratamiento de hipertensos esenciales no complicados". Rev Chil Cardiol 2004; 23: 343-352.
- 12.- Kaplan N. "Clinical Hypertension" Tenth Edition, pg. 42-108 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2010.

Dirección: Bernarda Morin 488, Piso 3°, Providencia, Santiago, Chile
Fono-Fax: (562) 753 5560

e-mail: hipertension@smschile.cl

www.hipertension.cl

BLOX[®]

CANDESARTAN CILEXETILO/SAVAL

ofrece *más*

➤ *Solo o en combinación con diurético, es el único en el mercado con todas las presentaciones para la titulación de la terapia*

➤ *Antihipertensivo con calidad SAVAL 100% GMP*



Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.savall.cl y/o a través de su representante médico. Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.

Unidad | **Cardiovascular**

■ www.savall.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.



Unidad | **Cardiovascular**
SAVAL

Calidad farmacéutica
al servicio de la salud



- Antihipertensivos ARA II: Blox®, Blox®-D, Valax®, Valax®-D, Valaxam®, Valaxam®-D
- Betabloqueadores: Pertium®, Dualten®, Eurocor®
- Inhibidores ECA: Enalten®, Enalten®-D, Enalten®-DN
- Diuréticos: Hidrium®
- Estatinas: Rux®, Lowden®, Lovacol®
- Antiagregante Plaquetario: Eurogrel®