



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE UN DIURÉTICO vs UN
INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA EN PACIENTES PREHIPERTENSOS E
HIPERTENSOS EN ESTADÍO 1 SOMETIDOS A CAMBIOS
EN EL ESTILO DE VIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

LIZETH YOLANDA ONOFRE ALVISO

DIRECTOR DE TESIS:
D. en C. ADOLFO CHÁVEZ
NEGRETE

ASESOR DE TESIS:
D. en C. RODOLFO CARREÓN
SÁNCHEZ



México, D.F. 2013



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR PRESENTE.

Comunico a usted que la alumna ONOFRE ALVISO LIZETH YOLANDA con número de cuenta 305256414 de la carrera de Q. F. B. se le ha fijado el día 16 del mes de Octubre de 2013 a las 11:00 hrs., para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

- PRESIDENTE Q. CARLOS SALVADOR VALADEZ SÁNCHEZ
VOCAL* D. en C. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE
SECRETARIO D. en C. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ
SUPLENTE MTRO. VALENTÍN ISLAS PÉREZ
SUPLENTE M. en C. MA. TERESA GRISELDA FUENTES LARA

Handwritten signatures and initials on a lined background.

El título de la tesis que se presenta es: Efecto Antihipertensivo de un Diurético vs un inhibidor de la Enzima Convertora de Angiotensina en Pacientes Prehipertensos e Hipertensos en Estadío 1 Sometidos a Cambios en el Estilo de Vida.

Opción de titulación: Tesis Experimental

ATENTAMENTE "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" México, D.F. a 17 de Septiembre de 2013.

DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ DIRECTOR DIRECCION

RECIBÍ: OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES Y DE GRADO

Vo.Bo. DRA. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a la UNAM por compartir a través de sus profesores e instalaciones una parte de su grandeza educativa y haberme dado las herramientas necesarias para forjarme como profesionista. Gracias por llenarme de orgullo al saber que fui preparada en la mejor Universidad del país.

A mis padres y hermanas por el apoyo, confianza y amor brindados en todo momento.

A mi director de tesis, Dr. Adolfo Chávez Negrete por la confianza, apoyo, asesoramiento y tiempo dedicado a la realización de este trabajo, así como el permitirme incorporarme a su equipo de trabajo.

A la Q.F.B. Ma. Magdalena Rojas Uribe por todo el apoyo, tiempo, paciencia y asesoramiento recibido durante este periodo.

A las Dras. Norma Correa y Teresa Alvarado por el apoyo y las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

A mis asesores de tesis, D. en C. Rodolfo Carreón Sánchez y Q. Carlos Salvador Valadez Sánchez por toda la confianza, paciencia, apoyo, dedicación y comentarios brindados durante este tiempo.

A mis sinodales, Mtro. Valentín Islas Pérez y M. en C. Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara por el tiempo invertido en la revisión de esta tesis, así como las valiosas correcciones, sugerencias y comentarios que me otorgaron para enriquecer mi trabajo.

Al personal del Laboratorio Clínico de la UMF 31 del IMSS por la ayuda y las facilidades otorgadas para las tomas de muestras.

A mi compañero y mejor amigo Edgar por motivarme a seguir adelante en los momentos de desesperación, además de todo el apoyo, consejos, comentarios y sugerencias recibidos durante este tiempo.

Y gracias a todas las personas que me ayudaron directa o indirectamente brindándome su apoyo, consejos, ánimo y compañía durante la realización de este trabajo.

DEDICATORIAS

A mis padres como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento por mi existencia, por apoyarme a hacer mis sueños realidad, los valores inculcados y su amor infinito, porque siempre confiaron en mí y me dieron las armas necesarias para vencer cualquier obstáculo. Por enseñarme la importancia de ser una persona que se prepara día con día y sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir. ¡Los amo!

A mis hermanas por estar siempre presentes brindándome su apoyo, amor y paciencia incondicionalmente. **Karen** por ser más que mi hermana, mi mejor amiga, por aguantarme cuando más 'grinch' me ponía y porque a pesar de todo siempre me diste ánimos para seguir adelante. **Marisol** porque eres una gran hermana, mujer y profesionalista, eres todo un ejemplo a seguir. ¡Las amo vulvorths!

Edgar mi compañero y mejor amigo, gracias por estar siempre a mi lado, por todo el apoyo y consejos brindados a lo largo de este tiempo, por ofrecerme tu paciencia y ayuda para seguir adelante cuando más pérdida y desesperada me encontraba, por todos los momentos (buenos y malos) y locuras compartidas y sobre todo muchas gracias por toda la ayuda que me has brindado no sólo durante mi trabajo de tesis, sino a lo largo de todo el tiempo que llevamos de conocernos.

A mis amigos (mi pandilla) por brindarme su amistad y cariño y haber hecho de mi paso por la Universidad una época muy agradable llena de vivencias, locuras, 'espontaneidades' y risas que nunca olvidaré, porque sé que siempre podré contar con ustedes, su ayuda y sus consejos y porque más que mis amigos ahora los considero mi familia.

“Soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no sólo es un técnico, es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas”.

Marie Curie.

2.4. Óxido nítrico.....	45
2.4.1. Cuantificación del NO en fluidos biológicos.	45
2.4.1.1. Reacción de Griess.	45
2.5. Inmunoensayos.....	46
2.5.1. Tipos de inmunoensayos.	47
2.5.1.1. Competitivos.	47
2.5.1.2. No competitivo (sándwich).....	48
2.5.2. Técnicas de detección.	50
2.5.2.1. Radioinmunoensayos (RIE).....	50
2.5.2.2. Inmunoensayo enzimático (IEE).....	50
2.5.2.3. Inmunoensayo por polarización de fluorescencia (IEPF)...	51
2.5.2.4. Inmunoensayo por micropartícula (IEMP).	51
2.5.2.5. Inmunoensayo magnético quimioluminiscente (IEMQ).....	52
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	53
4. OBJETIVOS.	55
5. HIPÓTESIS.	56
6. MATERIAL Y MÉTODO	57
7. RESULTADOS	67
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	78
9. CONCLUSIONES.....	87
10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.....	88
11. REFERENCIAS.....	89
ANEXO I.....	96

ABREVIATURAS.

μL	microlitro
μm	micras
Ab	Anticuerpos
AC	Antagonistas del calcio
Ag	Antígeno
AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
ARA	Antagonistas del Receptor de Angiotensina
AT1	Receptores de angiotensina 1
ATP	Adenosintrifosfato
Ca^{2+}	Ión calcio
cHDL	Colesterol de las proteínas de alta densidad
Cl^-	Ión cloruro
cm	centímetros
Cp	centipoise
dL	decilitro
DM	Diabetes Mellitus
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
EDDH	Enfoque Dietético para Detener la Hipertensión
ELISA	Enzimo-inmunoensayo
ENSA	Encuesta de Salud
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ESH	Sociedad Europea de Hipertensión
g	gramos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GR	Glóbulos rojos
h	Horas
H^+	Hidrogeniones
H_3PO_4	Ácido fosfórico
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IECA	Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina
IEE	Inmunoensayo enzimático
IEMP	Inmunoensayo por micropartícula
IEMQ	Inmunoensayo magnético quimioluminiscente
IEPF	Inmunoensayo por polarización de fluorescencia

IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulinas
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IP3	Inositoltrifosfato
JNC 7	Séptimo informe de la Junta del Comité Nacional en Prevención, Detección y Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial
K ⁺	Ión potasio
LDL	Lipoproteína de baja densidad
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mmHg	milímetros de mercurio
mmol	milimol
Na ⁺	Ión sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaNO ₂	Nitrito de sodio
NED	N-1-naftilendiamino
NO	Óxido nítrico
NOM	Norma Oficial Mexicana
NOS	Enzima sintetasa del óxido nítrico
NSE	Nivel socioeconómico
PA	Presión Arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
RIE	Radioinmunoensayo
s	segundos
SM	Síndrome Metabólico
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
UMF	Unidad de Medicina Familiar
γ	Tasa de corte
η	viscosidad

GLOSARIO

Aldosteronismo primario. Condición que ocurre cuando las glándulas suprarrenales o adrenales, que están situadas en la parte superior de los riñones, producen una cantidad excesiva de la hormona aldosterona. La aldosterona ayuda a equilibrar los niveles de sodio y potasio en el cuerpo. Cuando hay un exceso de aldosterona, el cuerpo retiene el sodio, lo cual le hace acumular el agua y elevar la presión sanguínea.

Anamnesis. Examen clínico de los antecedentes patológicos del enfermo. Son los datos o información relevante acerca del paciente, su familia, el medio en que vive, las experiencias que ha tenido, incluyendo sensaciones anormales, estados de ánimo o actos observados por el paciente o por otras personas con la fecha de aparición y duración y resultados del tratamiento. Es la obtención de datos acerca de un paciente con el propósito de identificar los problemas actuales de salud.

Anuria. Falta total o parcial de orina.

Arteritis. Es una inflamación y daño a los vasos sanguíneos que irrigan el área de la cabeza, en particular las arterias grandes y medianas que se ramifican desde el cuello e irrigan el área temporal.

Aterogénesis. Formación de placas de ateroma por debajo de la íntima en la pared arterial.

Ateroma. Masa anormal constituida de grasa o lípidos.

Auscultatorio. Método de medición de la presión arterial en el que se utiliza un estetoscopio biauricular para registrar la aparición y desaparición de los sonidos de Korotkoff, por debajo del manguito neumático de un esfigmomanómetro.

Barorreceptor. Receptor sensible a las variaciones de presión, en especial los que se hallan en las paredes arteriales del seno carotídeo o del cayado aórtico que actúan en la regulación de la presión sanguínea arterial.

Bipedestación. Actitud normal en el hombre, apoyado sobre los pies.

Bradiquinina. Péptido derivado del efecto de la calicreína sobre un quinínogeno de alto peso molecular que posee un potente efecto vasodilatador y actúa como mediador en múltiples fases del proceso inflamatorio.

Catecolaminas. Hormonas producidas por las glándulas suprarrenales. Son liberadas en la sangre durante momentos de estrés físico o emocional. Las mayores catecolaminas son: dopamina, norepinefrina y epinefrina

Clúster. Agrupación en forma de racimo o cúmulos.

Coartación de la aorta. Estrechamiento de una parte de la aorta (arteria más grande que sale del corazón), es un tipo de defecto congénito.

Cromóforo. Parte o conjunto de átomos de una molécula responsable de su color.

Dislipidemia. Es la presencia de anormalidades en la concentración de grasas en sangre (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos).

Enfermedades intersticiales. Se refiere a un grupo de trastornos en los cuales los tejidos pulmonares profundos se encuentran inflamados y dañados.

Factores quimiotácticos. Sustancias químicas que atraen o repelen a células u organismos. El concepto especialmente denota aquellos factores liberados como resultados del daño tisular, invasión o actividad inmunológica, que atraen leucocitos, macrófagos, u otras células al sitio de infección.

Feocromocitoma. Tumor del tejido de la glándula suprarrenal que provoca la secreción excesiva de epinefrina y norepinefrina, hormonas que controlan la frecuencia cardíaca, el metabolismo y la presión arterial.

Glomerulopatía. Término general con el que se designa a toda enfermedad de los riñones (nefropatía) con afectación selectiva de los glomérulos. Conjunto de enfermedades que se caracterizan por una pérdida de las funciones normales del glomérulo renal.

Hipercortisolemia. Elevación de los niveles de cortisol en la sangre. Puede deberse a estrés, síndrome depresivo, etilismo, obesidad o síndrome de Cushing.

Hiperfibrinogenemia. Aumento de la concentración sérica de fibrinógeno que puede aparecer de forma primaria o secundaria a diversos procesos crónicos.

Hiperinsulinemia. Es el exceso de insulina en la sangre que se produce cuando el páncreas segrega esta hormona en una cantidad mayor a la normal y esto provoca que dicha hormona se acumule en la sangre ocasionando varias complicaciones en la salud.

Hiperleptinemia. Es el aumento de los niveles de leptina, hormona producida por los adipocitos.

Hiperuricemia. Incremento de las concentraciones de ácido úrico en la sangre.

Hiperviscosidad. Es el retardo y obstrucción del flujo sanguíneo que se presenta cuando hay demasiados glóbulos rojos en la sangre, es el aumento de la viscosidad sanguínea.

Hipocalcemia. Desequilibrio electrolítico en el que los niveles de calcio se encuentran por debajo de los valores normales.

Hipocalemia. También conocido como hipopotasemia o hipocaliemia, es la condición donde el nivel de potasio en sangre se encuentra más bajo de lo normal.

Hipoplasia. Es la incompleta formación de una estructura o un órgano en el cuerpo.

Hipotensión ortostática. Condición de regulación de presión arterial anormal al ponerse de pie. La presión arterial disminuye de forma abrupta, más de 20/10 mm Hg, cuando se pone de pie desde una posición en la que se encuentra acostado o sentado.

Hipoxia. Trastorno en el cual el cuerpo por completo, o una región del cuerpo, se ve privado del suministro adecuado de oxígeno.

Homeostasis. Estado de equilibrio dinámico o conjunto de mecanismos por los que los seres vivos tienden a alcanzar una estabilidad en las propiedades de su medio interno.

Ictus. Enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro. También se la conoce como accidente cerebrovascular, embolia o trombosis.

Isquemia. Enfermedad en la que se produce una disminución del flujo de sangre rica en oxígeno a una parte del organismo.

Macroglobulinemia. Trastorno en el cual las células plasmáticas producen una cantidad excesiva de macroglobulinas (anticuerpos grandes) que se acumulan en la sangre.

Morbimortalidad. Enfermedades causantes de la muerte en determinadas poblaciones, espacios y tiempos.

Neurohormona. Hormona producida en las células neurosecretoras principalmente del hipotálamo y liberada a la circulación, al líquido cefalorraquídeo o a los espacios intercelulares del sistema nervioso.

Normoxia. Cantidad de oxígeno distribuida a los tejidos por la sangre en la unidad de tiempo en el sujeto normal; es el resultado de un contenido normal de la sangre en oxígeno.

Oscilométrico. Método para medir la presión arterial que utiliza un dispositivo electrónico automático o semiautomático, en el que se analizan las oscilaciones de las arterias y mediante un algoritmo presenta los resultados de forma numérica en la pantalla del dispositivo.

Patogenia. Rama de la patología que estudia el origen de un estado de morbilidad. Su finalidad es estudiar los acontecimientos que se desencadenan a partir de la acción de un factor etiológico y que llegan hasta la manifestación de la enfermedad.

Quimiocinas. Proteínas de pequeño tamaño pertenecientes a una familia de las citocinas. Se llaman de este modo debido a la capacidad que tienen para inducir la quimiotaxis en las inmediaciones de las células sensibles, son citocinas quimiotácticas

Quimiorreceptor. Célula u órgano sensorial que responde a la presencia de un estímulo químico específico. Receptor que se estimula por los cambios químicos de la sangre o de los líquidos que están en contacto con él.

Quimiotaxis. Desplazamiento que realizan las células móviles en el medio líquido en el que se encuentran, a favor o en contra de un gradiente químico. Para ello las células poseen receptores celulares que captan las sustancias químicas y se mueven en la dirección donde se encuentran dichas sustancias quimiotácticas.

Quinasa. Tipo de enzima que transfiere grupos fosfatos desde un ATP a un sustrato específico o diana. El proceso se llama fosforilación.

Regaliz. Planta herbácea leguminosa de tallos leñosos, flores azuladas y fruto con pocas semillas. Tiene un rizoma aromático cuyo jugo dulce se emplea en farmacia.

Sedestación. Término posicional que indica que el sujeto se encuentra sentado.

Síndrome coronario agudo. Grupo de síntomas atribuidos a la obstrucción de las arterias coronarias. El síntoma más común que indica diagnóstico de SCA es dolor en el pecho, generalmente radiando hacia el brazo izquierdo o el ángulo de la mandíbula y asociado con náusea y sudoración.

Síndrome de Cushing. Enfermedad provocada por el aumento de la hormona cortisol.

Sobreactividad simpática. Es el aumento de la actividad del sistema nervios simpático.

Tubulopatía. Afección aguda o crónica que afecta a los túbulos renales. Enfermedades renales poco frecuentes, pero que tienen la característica de afectar a mecanismos básicos de las funciones de la nefrona.

1. INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) es una enfermedad que afecta aproximadamente a un billón de personas en el mundo y más de 50 millones en Estados Unidos. En América representa el diagnóstico primario más frecuente reflejado en más de 35 millones de consultas otorgadas.¹ En México existen aproximadamente 22.4 millones de personas hipertensas, siendo su prevalencia de 30% en la población general, aumentando hasta 50% en sujetos mayores de 50 años de edad. Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular. Así, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa a esta circunstancia.²

El incremento de la presión arterial (PA) es un hallazgo consistente y de preocupación sanitaria mundial, ya que indica un fenómeno complejo y de aterogénesis progresiva, incluyéndola dentro de las enfermedades denominadas “crónico degenerativas”. La HTA se encuentra en primer lugar dentro de los factores de riesgo cardiovascular antecediendo a la Diabetes Mellitus (DM).

Al disminuir la PA a una cifra menor de 140/90 mmHg se logra una reducción sostenida de las complicaciones cardiovasculares.¹ Este riesgo cardiovascular es aún más elevado debido a que menos de la mitad de los pacientes con HTA toman antihipertensivos y de ellos sólo un 15% se encuentran controlados,² dejando prácticamente al 80% de la población afectada con riesgo cardiovascular.

La terapia antihipertensiva ha demostrado una reducción significativa en la incidencia del evento cerebral vascular hasta en un 35%, de isquemia miocárdica en un 25% e Insuficiencia Cardíaca (IC)¹ en un 50%. Se han propuesto diversos tipos de antihipertensivos y elaborado múltiples ensayos clínicos con el objeto de mantener las cifras de PA cercanas a lo normal.³⁻⁷

La detección y control de estos enfermos debe ser responsabilidad del primer nivel de atención, cuyas funciones incluyen introducirlos al sistema de salud, iniciar el tratamiento temprano, evitar complicaciones y tener capacidad de referencia

oportuna hacia otros niveles de atención. Resulta evidente que para lograr tal propósito, estas unidades deben contar con personal de salud capacitado, equipamiento e insumos suficientes y adecuados, así como un sistema de información funcional y actualizado.⁸

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedades cardiovasculares.

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan tanto al sistema circulatorio como al corazón, de ahí se deriva su nombre (cardiovascular), entre las cuales se pueden mencionar: aterosclerosis, angina de pecho, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencias cardíacas, enfermedad cerebrovascular, trombosis arterial periférica, entre otras.

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud pública mundial. Hoy en día constituyen la primera causa de enfermedad y muerte en el mundo occidental y continuarán avanzando en los países en vías de desarrollo hasta sobrepasar a las enfermedades infecciosas. Actualmente y de acuerdo con la Federación Mundial del Corazón, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en casi dos terceras partes de la población mundial.

El tabaquismo, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y de sodio, además de otros determinantes como la susceptibilidad genética, el estrés psicosocial, los hábitos de alimentación inadecuados y la falta de actividad física, inciden en conjunto en la distribución, frecuencia y magnitud de estas enfermedades.⁹

2.1.1. Hipertensión arterial.

La presión arterial (PA) se define como la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo y diámetro del lecho arterial.¹⁰

Durante la contracción del ventrículo (sístole) la presión arterial es máxima y se denomina presión sistólica, mientras que cuando el ventrículo se está llenando (diástole) la presión es mínima y se denomina presión diastólica.

La presión arterial no es la misma en todos los vasos. Es mucho más elevada en las arterias que se encuentran cerca del corazón que en aquellas que están más alejadas.¹¹

Al afectar a 1,000 millones de personas en todo el mundo, la HTA sigue siendo el factor de riesgo más frecuente, fácilmente identificable y reversible de las diversas enfermedades cardiovasculares que se derivan de ésta. Dado el aumento de la obesidad y el envejecimiento de la población, la HTA también se encuentra en ascenso y se proyecta que afecte a 1,500 millones de personas, un tercio de la población mundial, en el año 2025. En consecuencia, la hipertensión sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo y uno de los mayores problemas de salud pública mundial,¹² como se puede observar en la figura 1.

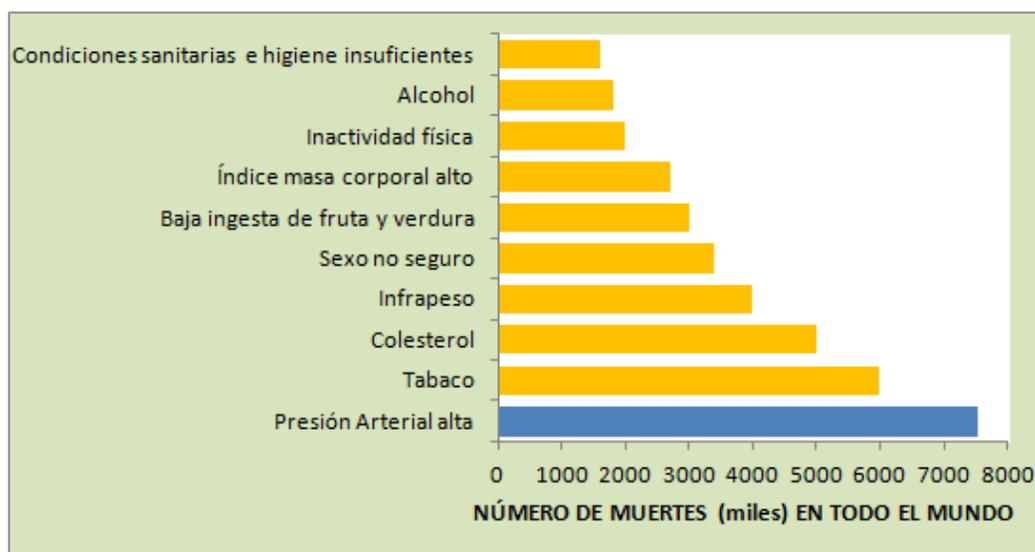


Figura 1. Causas de muerte potencialmente prevenibles en el mundo

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica (NOM-030-SSA2-2009).¹⁰ La HTA se define como un padecimiento multifactorial caracterizado por aumento sostenido de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas:

- ✓ En ausencia de enfermedad cardiovascular, renal o diabetes > 140/90 mmHg.
- ✓ En caso de presentar enfermedad cardiovascular o diabetes > 130/80 mmHg.
- ✓ En caso de tener proteinuria mayor de 1.0 g e insuficiencia renal > 125/75 mmHg.

La prevalencia de la HTA aumenta con la edad, creciendo exponencialmente después de los 30 años de edad (ver figura 2). Antes de los 50 años, la prevalencia de la hipertensión es algo menor en mujeres que en varones; después de la menopausia, la hipertensión aumenta con rapidez en la mujeres y supera a la de los varones; en torno a los 75 años, por debajo de la esperanza de vida media, casi el 90% de los sujetos tendrá hipertensión arterial, esto se observar en las gráficas de la figura 3.

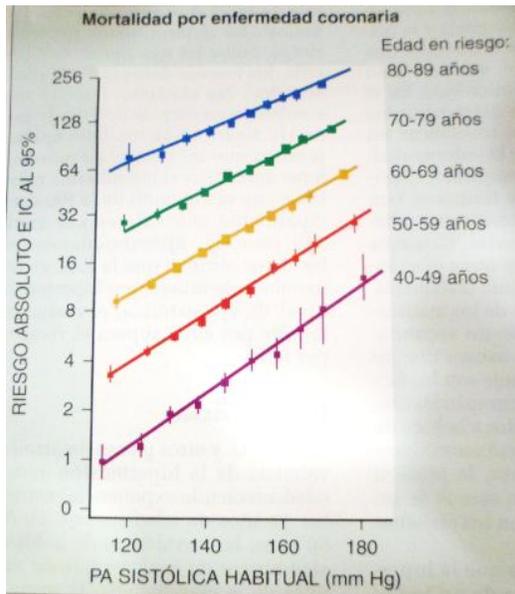


Figura 2. Mortalidad por enfermedad coronaria de acuerdo a la edad.

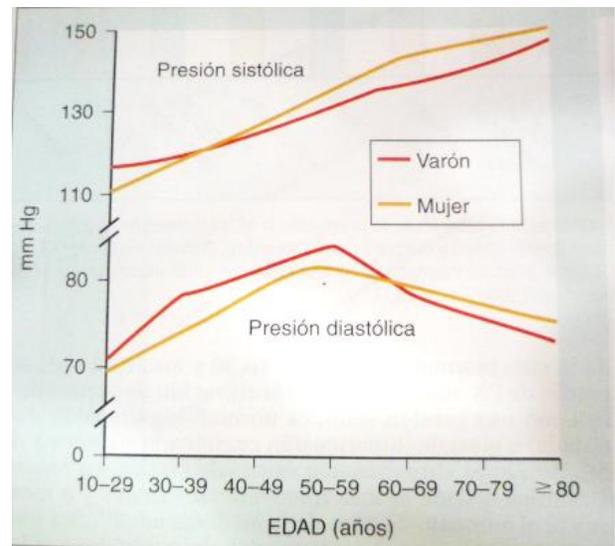


Figura 3. Cambios dependientes de la edad en la presión sistólica y diastólica

Entre los adultos, más del 40% de los sujetos de raza negra tienen hipertensión comparado con el 25% de los sujetos de raza blanca o los hispanos.¹²

2.1.1.1 Clasificación.

Hay diversas maneras de clasificar la HTA.

- ✓ De acuerdo a los valores promedio de dos o más lecturas obtenidas durante la visita del paciente a la consulta,¹² así como se muestra en la tabla 1.

<i>Categoría</i>	<i>PAS (mmHg)</i>	<i>PAD (mmHg)</i>
Normal	<120	<80
Pre Hipertenso	120 – 139	80 - 89
HTA Estadio 1	140 - 159	90 - 99
HTA Estadio 2	> o = 160	> o = 100

Tabla 1. Estadificación de la presión arterial en la consulta

- ✓ De acuerdo a la etiología.¹⁰

Primaria o Esencial: Se presenta en la mayor parte de los casos, no hay una causa orgánica identificable; entre otros mecanismos participan la herencia, alteraciones en el sistema nervioso simpático, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, las resistencias arteriolares periféricas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la sensibilidad al sodio y la resistencia a la insulina.

Secundaria: Se identifica una causa orgánica, que puede ser:

- Renal: glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales.
- Vascular: coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta, renovascular, trombosis de la vena renal, arteritis.
- Endocrina: enfermedades de la tiroides o de la paratiroides, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma.
- Del sistema nervioso central: tumores, encefalitis, apnea del sueño.
- Físicas: quemaduras.

- Inducidas por medicamentos: esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos.
 - Inducidas por tóxicos: cocaína, orozuz (Regaliz), plomo.
 - Inducidas por el embarazo: incluye pre-eclampsia y eclampsia.
- ✓ Clasificación arterial sistémica de acuerdo con las cifras de presión arterial¹³ (tabla 2).

Categoría	Sistólica	Diastólica
Optima	<120	<80
Normal	120–129	80–84
Normal alta	130–139	85–89
Grado 1 de hipertensión	140–159	90–99
Grado 2 hipertensión	160–179	100–109
Grado 3 hipertensión	180	110
Hipertensión sistólica aislada	140	<90

Tabla 2. Clasificación arterial sistémica de acuerdo con las cifras de presión arterial (ESH/ESC, modificada por el Grupo Mexicano de Hipertensión).

2.1.1.2. Determinantes conductuales de la HTA.

En la mayoría de los pacientes con hipertensión primaria, hay algunas conductas fácilmente identificables que contribuyen a la elevación de la PA. La nicotina contenida en el humo de los cigarrillos aumenta transitoriamente la PA en 10 o 20 mmHg con cada cigarrillo. Con el alcohol, el riesgo de la hipertensión es menor en los bebedores moderados (una o dos copas al día) que entre los abstemios, pero aumenta en los bebedores importantes (tres o más copas al día). El consumo de cafeína provoca normalmente sólo un aumento pequeño y transitorio de la PA, sin embargo su consumo no aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión.¹²

2.1.1.3. Mecanismos fisiopatológicos.

Existen multitud de mecanismos neurohormonales, renales y vasculares que interaccionan entre sí y contribuyen en grados y variables a las diferentes formas hemodinámicas de la hipertensión.¹²

2.1.1.3.1. Neurales.¹²

- ✓ Barorreceptores e hipertensión. En la hipertensión, los barorreceptores se reajustan para defenderse del nivel elevado de la PA. El control barorreflejo de la función del nódulo sinusal se deteriora incluso en el caso de la hipertensión leve, pero el control barorreflejo de la resistencia vascular sistémica y de PA está bien conservado. El fracaso completo de los barorreflejos es una causa rara de hipertensión lábil que se ve más a menudo en los supervivientes de cáncer. Por el contrario es frecuente encontrar la disfunción parcial de los barorreceptores en los hipertensos ancianos.
- ✓ HTA relacionada con la obesidad. Con el aumento de peso, parece que la activación simpática de la renina ejerce un mecanismo compensador importante para quemar la grasa, pero a expensas de la sobreactividad simpática de los tejidos diana, es decir, músculo liso vascular y riñón, que produce la hipertensión. En pacientes hipertensos con síndrome metabólico de nuevo inicio se aprecian tasas de descarga simpática cercanas al máximo.
- ✓ Apnea del sueño como causa de hipertensión neurógena. Al repetirse la desaturación arterial durante los episodios de apnea, la activación de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo no sólo provoca episodios presores durante la noche, sino que también reajusta cada vez el reflejo quimiorreceptor. La normoxia diurna se malinterpreta como hipoxia, produciendo la activación simpática refleja mantenida e hipertensión incluso durante las horas de vigilia. La apnea del sueño no sólo predispone a la hipertensión, sino que también acelera el riesgo de sufrir varias complicaciones hipertensivas.

2.1.1.3.2. Renales.¹²

El riñón es culpable y víctima en la hipertensión, produciendo un círculo vicioso de disfunción renal progresiva e hipertensión. La anomalía fundamental que se detecta es el defecto adquirido o hereditario de la capacidad renal de excretar la carga de sodio excesiva. La retención renal de sodio expande el volumen plasmático, aumentando el gasto cardíaco y desencadenando las respuestas autorreguladoras que aumentan la resistencia vascular sistémica. La retención de sal también aumenta la contracción del músculo liso.

En los sujetos normotensos, la elevación de la PA invoca un incremento inmediato de la excreción renal de sodio para reducir el volumen plasmático y volver la PA a la normalidad. En casi todas las formas de HTA, la curva presión-natriuresis está desplazada hacia la derecha como se puede observar en la figura 4.

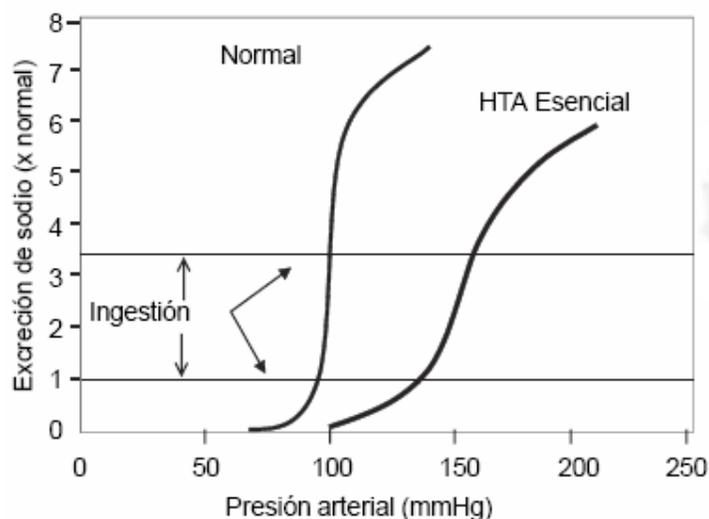


Figura 4. Curva presión-natriuresis.

2.1.1.3.3. Vasculares.¹²

Las alteraciones de la estructura y función de las arterias pequeñas y grandes tienen un papel central en la patogenia y la progresión de la hipertensión.

- ✓ Disfunción de las células endoteliales. El recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos es esencial para mantener la salud vascular y constituye

una defensa importante frente a la hipertensión. El endotelio disfuncionante se caracteriza por el deterioro de la liberación de los factores de relajación, por ejemplo, el óxido nítrico o el factor hiper-polarizante, y el aumento de la liberación de los factores con acciones constrictoras, proinflamatorias, protrombóticas y de crecimiento. En la figura 5 se observan los factores de relajación y constricción.

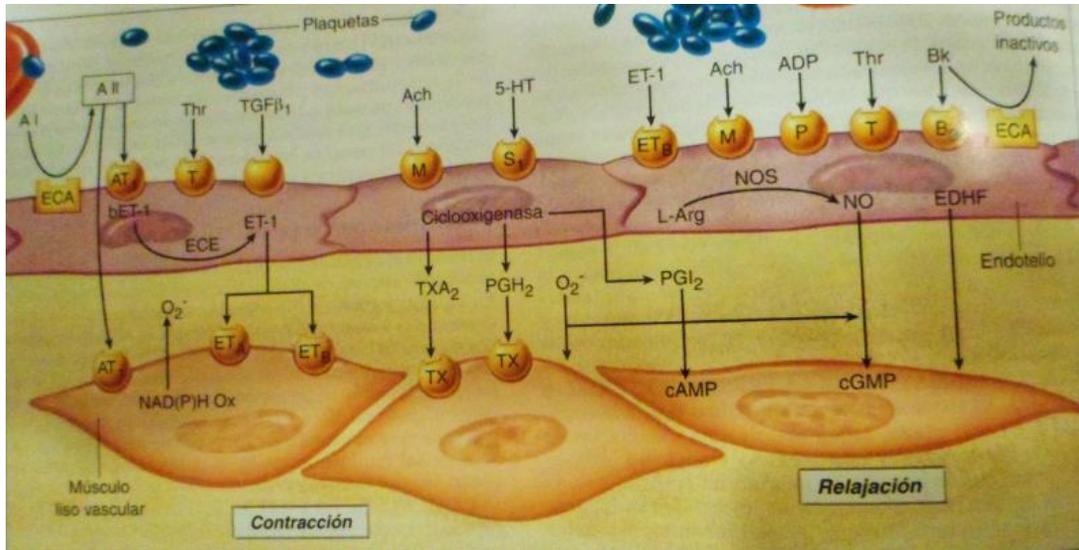


Figura 5. Factores de relajación y factores de constricción derivados del endotelio.

El endotelio de todos los vasos sanguíneos expresa la enzima sintetasa del óxido nítrico (NOS), que se activa mediante la bradiquinina o la acetilcolina por el estrés o cizallamiento laminar cíclico que acompaña a la hipertensión. Una vez activada, la NOS convierte a la L-arginina en citrulina y en óxido nítrico (NO) un gas volátil que difunde hacia el músculo liso vascular adyacente y activa una serie de cinasas G que culminan en la vasodilatación.

Uno de los principales mecanismos de disfunción de las células endoteliales en la hipertensión es la producción del anión superóxido y otras especies reactivas de oxígeno que neutralizan el NO, reduciendo su biodisponibilidad.

- ✓ Remodelado vascular. Con el tiempo, la disfunción de las células endoteliales, la activación neurohormonal y la elevación de la PA provocan el remodelado de los vasos sanguíneos, que se perpetúa aún más en la hipertensión. En el caso de las pequeñas arterias, el remodelado se inicia por la vasoconstricción; por el contrario, el remodelado de las grandes arterias se caracteriza por un aumento en el grosor, en la figura 6 se puede observar los dos diferentes tipos de remodelado vascular.

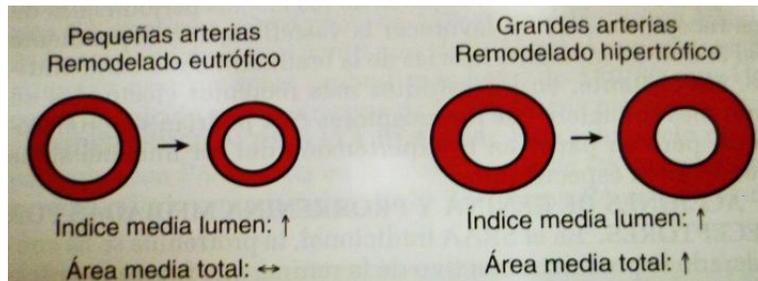


Figura 6. Remodelado vascular de las arterias de pequeño y gran tamaño en la hipertensión

2.1.1.3.4. Hormonales: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.¹²

La activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es uno de los mecanismos más importantes que contribuyen a la disfunción de las células endoteliales, el remodelado vascular y la hipertensión (ver figura 7). La renina, una proteasa producida únicamente por las células yuxtaglomerulares renales, separa el angiotensinógeno en angiotensina I (AI), que se convierte a su vez mediante la Enzima Conversora de la Angiotensina (ECA) en angiotensina II (AII). La interacción de AII con los receptores de la angiotensina I (AT1) acoplados a proteína G, activa numerosos procesos celulares que contribuyen a la hipertensión y aceleran el daño a órganos diana en la hipertensión.

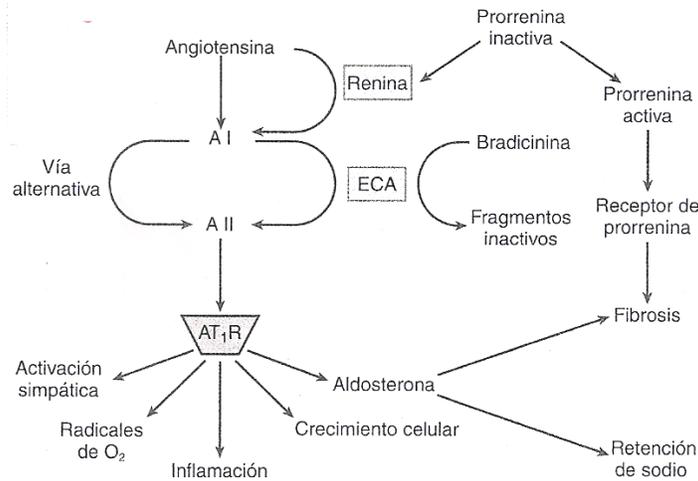


Figura 7. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

- ✓ Acciones de AII mediadas por su receptor. Los receptores AT1 se expresan ampliamente en la vasculatura, el riñón, las glándulas suprarrenales, el corazón, el hígado y el cerebro. La activación del receptor AT1 explica la mayoría de las acciones hipertensivas de la AII (ver figura 8).

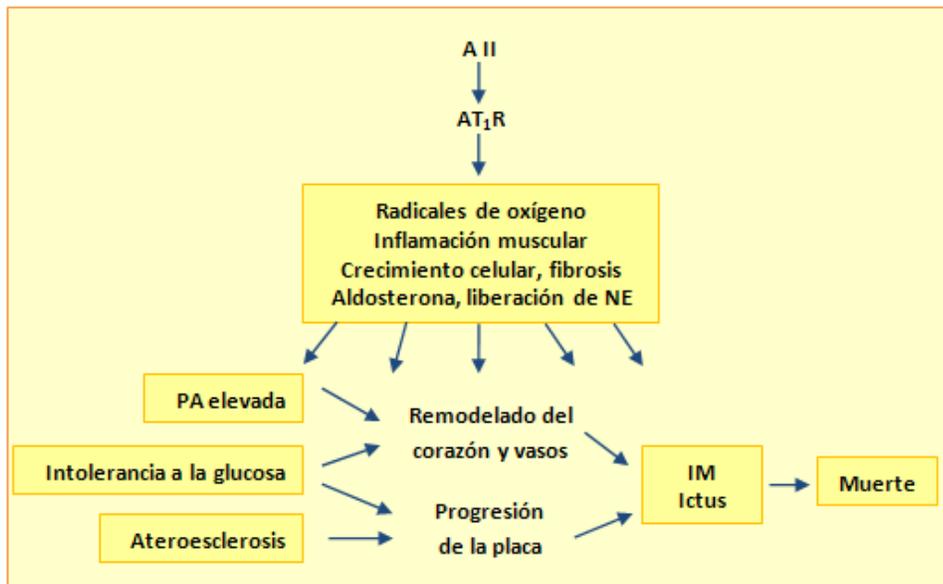


Figura 8. Representación esquemática del papel central que desempeña la señalización mediada por el receptor 1 de angiotensina en la progresión de la enfermedad cardiovascular.

2.1.1.4. HTA en México.

Las enfermedades del corazón son la primera causa de mortalidad general en la población Mexicana. En el 2009 se registraron 535,181 defunciones, siendo la principal causa de mortalidad las enfermedades del corazón con 78,604 defunciones, seguida por la diabetes,^{9,14} dicha distribución se puede observar en la tabla 3.

Hipertensión Arterial	30.05%	Hipercolesterolemia	9.0%
Diabetes	10.9%	Sedentarismo ⁽¹⁾	55.0%
Obesidad	46.3%	Alcoholismo ⁽²⁾	66.0%
Tabaquismo	25.0%	Consumo excesivo de sal ⁽³⁾	75.0%

(1) Falta de actividad física de manera habitual.

(2) Más de 30 mL al día.

(3) Más de 6 g al día.

Tabla 3. Prevalencia factores de riesgo cardiovascular en individuos mayores de 20 años de edad en México.

Desde el año 2000 hasta el 2009 las enfermedades del corazón son la primera causa de defunción en la República Mexicana con 53,842 y 78,604 respectivamente lo cual corresponde a un incremento⁹ de 46%.

De acuerdo con la ENSANUT 2012, la prevalencia actual de HTA en México es de 31.5% y es más alta en adultos con obesidad 42.3% que en adultos con Índice de Masa Corporal (IMC) normal 18.5%, y en adultos con diabetes 65.6% que sin esta enfermedad 27.6%. Además, se observó que del 100% de adultos hipertensos 47.3% desconocía que padecía HTA.

La tendencia de la HTA en los últimos seis años (2006 - 2012), como se puede observar en la figura 9 se ha mantenido estable tanto en hombres como en mujeres y la proporción de individuos con diagnóstico previo no aumentó en los últimos seis años.¹⁵

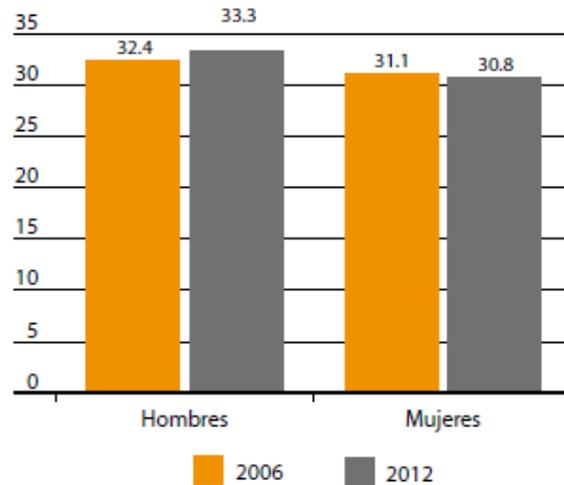


Figura 9. Prevalencia de HTA por sexo y años de encuesta. México, ENSANUT 2006 y 2012

La prevalencia de HTA varía de acuerdo con regiones, localidades y nivel socioeconómico (NSE), en la figura 10 se puede observar una prevalencia significativamente más alta en la región norte del país (36.4%) que en el sur (28.5%), en las localidades urbanas (31.9%) que en las rurales (29.9%) y en el NSE alto (31.1%) comparado con el bajo (29.7%). Los adultos con mayor vulnerabilidad y pobreza presentan prevalencias más bajas de HTA en el ámbito nacional y son los grupos que tienen en un mayor porcentaje HTA controlada; por ejemplo, los adultos de la región sur tienen una prevalencia significativamente mayor de control (56.0%) que los del norte (45.8%), igualmente los de localidad rural (51.3%) que los de la urbana (48.3%) y los de NSE bajo (53.2%) que los de NSE alto (50.3%). Esta menor prevalencia y mayor porcentaje de control puede ser atribuido a que estos mismos grupos tienen menor prevalencia de obesidad, tabaquismo y consumo de sodio, factores causales de la HTA y que complican su control, mientras que presentan menos tiempo de actividad sedentaria.¹⁵

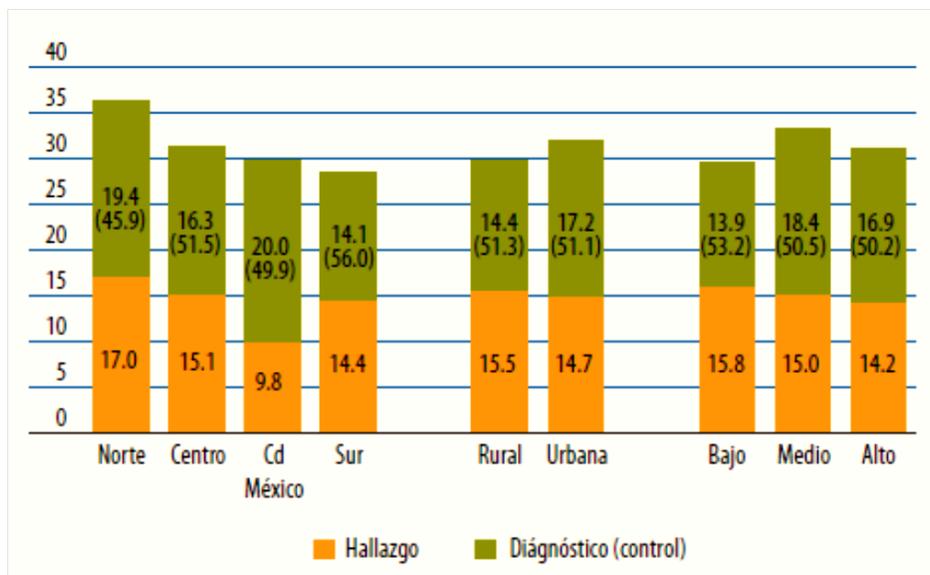


Figura 10. Hipertensión en adultos de 20 años o más, estratificando por región, localidad y NSE.

En la figura 11 aparecen las distribuciones de la prevalencia de hipertensión arterial categorizadas por sexo y edad. Tanto en el caso de los hombres como en el de las mujeres, la prevalencia más baja se registró en el grupo de 20 a 29 años de edad y la más alta en el grupo de 80 o más años.

La proporción relativa del diagnóstico realizado durante la encuesta (hallazgo) en los hombres fue 7.8 veces más grande en el grupo de 20 a 29 años que en el de 80 años o más y en las mujeres el diagnóstico de hipertensión por hallazgo de la encuesta fue 3.5 veces más alta en el grupo de 20 a 29 años que en el de 80 años o más.

De los individuos con diagnóstico previo de hipertensión, 73% reportó estar en tratamiento farmacológico para la atención de la misma, en tanto que 76% reportó medirse la tensión arterial al menos una vez al mes.¹⁵

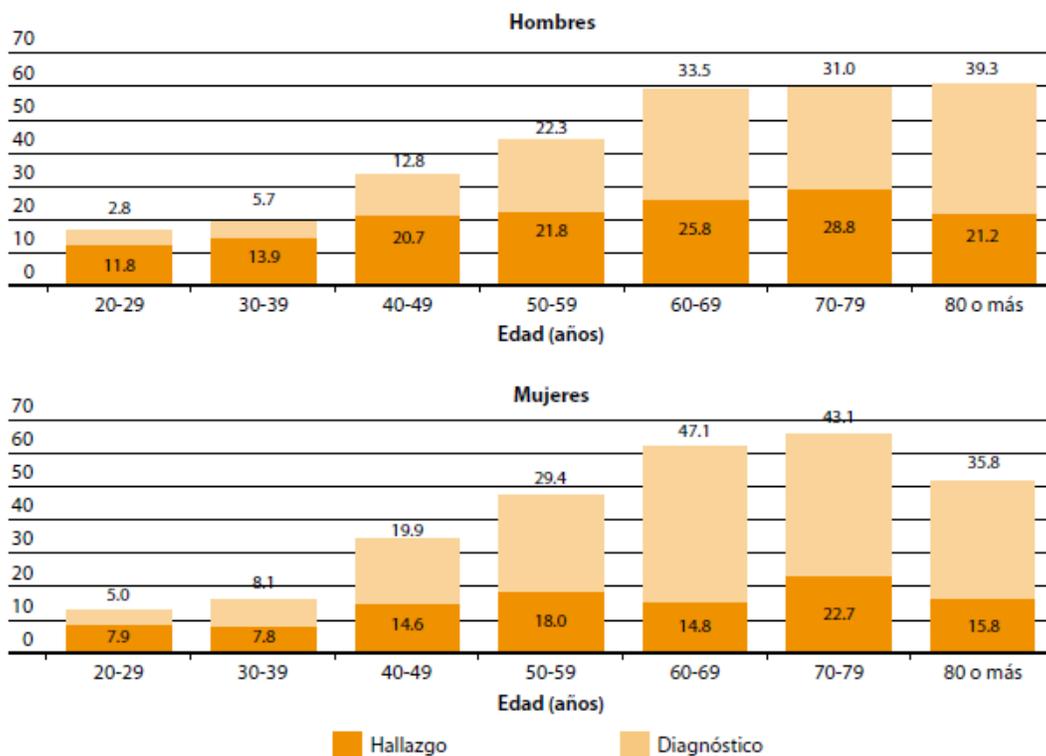


Figura 11. Distribución de los casos de hipertensión arterial por grupo de edad, tipo de diagnóstico y sexo.

En el año 2000 se reportaron 400,693 casos nuevos de hipertensión arterial, para el año 2009 se registraron 546,876 casos, presentando un incremento del 36.4% y durante el primer semestre del 2010 se registraron 295,577 casos.⁹

Las proyecciones indican que para 2025 existirán 1,500 millones de personas que padezcan esta enfermedad a nivel mundial.⁸

2.1.1.5. Prevención.

La HTA puede prevenirse; en caso contrario, es posible retardar su aparición. Por tanto, los programas para el control de esta enfermedad deben incluir, como uno de sus componentes básicos, la prevención primaria.

En personas con prehipertensión, 90% tiene al menos un factor de riesgo de desarrollar enfermedades del corazón o paro cardíaco y 68% tiene al menos un factor de alto riesgo clínicamente identificado.

Cerca del 30% de la población adulta tiene prehipertensión y por lo tanto un elevado riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Entre los adultos de 35 años o mayores, más del 17% de éstos con presión arterial normal y 37% dentro del rango de prehipertensión desarrollarán hipertensión dentro de los próximos cuatro años si no realizan cambios en su estilo de vida o no reciben intervención farmacológica. En adultos de 55 años o mayores, el riesgo de desarrollar hipertensión es mayor¹⁶ al 90%.

La estrategia para la prevención primaria tiene dos vertientes: una dirigida a la población general y otra a los individuos en alto riesgo de desarrollar la enfermedad.¹⁰

- Prevención de la hipertensión arterial entre la población general.

Los factores modificables que ayudan a evitar la aparición de la enfermedad son: control de peso, actividad física practicada de manera regular, reducción del consumo de alcohol y de sal, ingestión adecuada de potasio y una alimentación equilibrada.

- ✓ Control de peso. Éste se llevará a cabo mediante un plan de alimentación y de actividad física adecuada a las condiciones y estado de salud de las personas; el IMC recomendable para la población general es >18 y <25 .
- ✓ Actividad física. La actividad física habitual en sus diversas formas tiene un efecto protector contra el aumento de la PA. En el caso de personas con escasa actividad física o vida sedentaria se recomienda incorporar la práctica de actividad física hasta alcanzar 30 min la mayor parte de los días de la semana o bien incrementar las actividades físicas en sus actividades diarias.
- ✓ Consumo de sal. Debe promoverse la reducción en el consumo de sal.
- ✓ Consumo de alcohol. La recomendación general es evitar o, en su caso, moderar el consumo de alcohol. Si se consume de manera habitual no

deberá exceder de 30 mL de etanol (dos copas) al día; las mujeres y hombres de talla baja deberán reducir este consumo, a la mitad.

- ✓ Dieta recomendable. Específicamente, en relación con la PA debe promoverse el hábito de una alimentación que garantice la adecuada ingestión de potasio, magnesio y calcio mediante un adecuado consumo de frutas, verduras, leguminosas y derivados lácteos desgrasados.
- ✓ Tabaquismo. Deberá disminuirse o evitarse.

- Prevención de la hipertensión arterial entre los individuos de alto riesgo.

Los individuos con exceso de peso, falta de actividad física, consumo excesivo de sal y/o de alcohol, insuficiente ingesta de potasio, PA fronteriza, antecedentes familiares de HTA y de los 65 años de edad en adelante, integran el grupo en mayor riesgo de llegar a desarrollar HTA.

Las personas identificadas en situación de alto riesgo deben ser informadas de tal situación y apoyadas para efectuar los cambios necesarios en sus estilos de vida. La prevención específica de HTA debe formar parte de las actividades de prestación de servicios de salud, particularmente en el primer nivel de atención, así como de los profesionales de la salud dedicados al cuidado general de las personas y sus familias. La participación de otros miembros debidamente capacitados del equipo de salud como los nutriólogos, enfermeras, trabajadoras sociales, psicólogos y profesionales del deporte son de gran importancia para auxiliar a los individuos en alto riesgo.

2.1.1.6. Evaluación diagnóstica.

Los procedimientos diagnósticos tienen como objetivo:

- a) Determinar la presión arterial.
- b) Identificar posibles causas secundarias de hipertensión, es decir, identificables y potencialmente curables.
- c) Evaluar el riesgo cardiovascular general mediante la búsqueda de otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana y enfermedades simultáneas o trastornos clínicos acompañantes.

Los procedimientos diagnósticos incluyen:

- ✓ Determinaciones repetidas de la presión arterial.
- ✓ Anamnesis.
- ✓ Exploración física.
- ✓ Análisis de laboratorio y exploraciones instrumentales. Algunas de ellas deberán formar parte del abordaje sistemático en todos los individuos con una presión arterial alta.

La presión arterial se caracteriza por presentar variaciones espontáneas amplias tanto durante el día como entre distintos días, meses y temporadas. En consecuencia, el diagnóstico de la hipertensión debe basarse en determinaciones múltiples de la presión arterial, obtenidas en momentos diferentes durante cierto tiempo. Si la presión arterial está sólo ligeramente elevada, se debe obtener determinaciones repetidas durante varios meses, para definir la presión arterial “habitual” del paciente con la mayor exactitud posible. En cambio, si el paciente presenta una elevación más intensa de la presión arterial, signos de lesiones de órganos relacionadas con la hipertensión o un perfil de riesgo cardiovascular alto o muy alto, se debe efectuar determinaciones repetidas en períodos más cortos (de semanas o días). En general, el diagnóstico de la hipertensión debe basarse en al menos dos determinaciones de la presión arterial por visita y al menos dos a tres

visitas, aunque en casos especialmente graves el diagnóstico puede basarse en determinaciones efectuadas en una sola visita.¹⁷

El estudio analítico mínimo necesario para la evaluación inicial de la hipertensión es cuantificar los electrolitos en sangre, la glucosa en ayunas y la creatinina sérica (con filtración glomerular calculada), un panel lipídico en ayunas, hematocrito, análisis de orina y un electrocardiograma con 12 derivaciones en reposo.¹²

La presión arterial puede determinarse mediante un esfigmomanómetro de mercurio, cuyos diversos elementos deben mantenerse en buen estado. Se puede usar también otros dispositivos no invasivos (dispositivos semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos). Sin embargo, hay que validar estos dispositivos utilizando protocolos estandarizados y verificar periódicamente su exactitud mediante la comparación con los valores obtenidos con esfigmomanómetros de mercurio.

Consideraciones y técnica de medición.^{12,17}

- ✓ Dejar que el paciente permanezca sentado durante varios minutos en una sala silenciosa antes de iniciar las determinaciones de la presión arterial.
- ✓ Obtener al menos dos determinaciones con una separación de 1-2 min, y determinaciones adicionales si las dos primeras presentan una diferencia notable.
- ✓ Utilizar un manguito estándar (12 - 13 cm de longitud y 35 cm de ancho), pero disponiendo de uno más grande y otro más pequeño para los brazos con mucha grasa o delgados, respectivamente. Con los niños se debe utilizar el manguito pequeño.
- ✓ El paciente preferentemente se debe encontrar sentado en una silla con la espalda apoyada y el brazo descubierto.
- ✓ Colocar el manguito a la altura del corazón (sea cual sea la posición del paciente).
- ✓ Utilizar los ruidos de Korotkoff de la fase I y V (desaparición) para identificar la presión arterial sistólica y la diastólica, respectivamente (ver figura 12).

- ✓ Determinar la presión arterial en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias debidas a una enfermedad vascular periférica. En ese caso, hay que tomar como referencia el valor mayor.
- ✓ Determinar la presión arterial tras 1 y 5 min de bipedestación en los individuos ancianos, diabéticos y en otras situaciones en que la hipotensión postural puede ser frecuente.
- ✓ Determinar la frecuencia cardíaca mediante palpación del pulso (al menos durante 30 s) tras la segunda determinación en sedestación.
- ✓ Se debe evitar el consumo de tabaco y cafeína al menos en los 30 min previos.

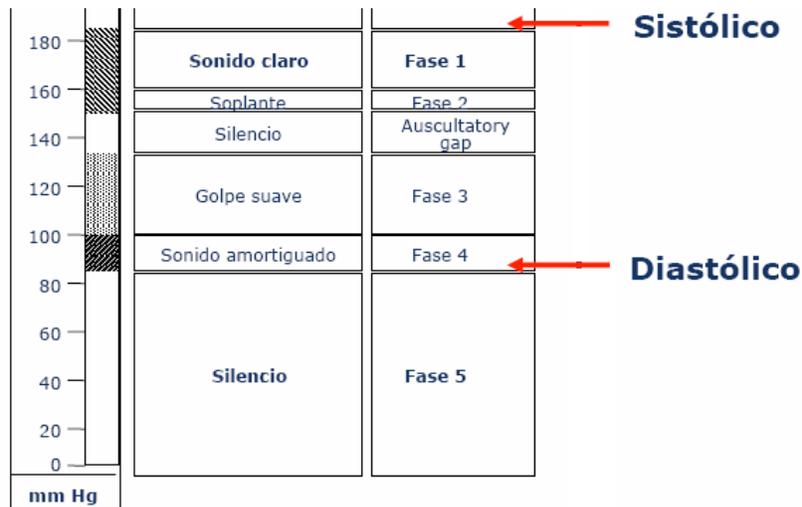


Figura 12. Fases de los sonidos de Korotkoff.

Hipertensión de bata blanca.

En algunos pacientes, la presión arterial de la consulta es persistentemente elevada mientras que la presión arterial diurna o de 24 h, o la presión arterial domiciliaria, están dentro de los límites normales. A esta situación se la denomina, en general, “hipertensión de bata blanca”, presumiblemente causada por una respuesta adrenérgica transitoria a la medición de la PA sólo en la consulta del médico.^{12,17}

En la tabla 4 se pueden observar los diferentes valores obtenidos de PA de acuerdo a la medición de la misma.

	PAS	PAD
Consulta o clínica	140	90
24 h	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
Domiciliaria	130-135	85

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 4. Umbrales de PA (mmHg)

2.1.1.7. Tratamiento.

Aunque la hipertensión es la causa más frecuente de consulta médica de los adultos, su tratamiento sigue siendo inadecuado.

El objetivo principal del tratamiento del paciente hipertenso es alcanzar la máxima reducción del riesgo total de morbilidad y mortalidad cardiovascular a largo plazo. Esto requiere un tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, como el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad abdominal y la diabetes, así como el tratamiento apropiado de los trastornos clínicos asociados y de la presión arterial elevada.

Si la presión arterial supera 120/80 mmHg, es aconsejable cambiar el estilo de vida y aplicar las recomendaciones prácticas para conseguir estos cambios.^{12,17}

La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo debe basarse en 2 criterios: Los valores de presión arterial sistólica y diastólica y el grado de riesgo cardiovascular total.

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Ninguna intervención respecto a la PA	Ninguna intervención respecto a la PA	Cambios de estilo de vida durante varios meses, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
1-2 factores de riesgo	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida durante varias semanas, seguido de tratamiento farmacológico si la PA no está controlada	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
\geq 3 factores de riesgo, SM o LO	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato	Cambios de estilo de vida + tratamiento farmacológico inmediato

HT: hipertensión; LO: lesión subclínica de órganos; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

Tabla 5. Inicio del tratamiento antihipertensivo

En la tabla 5 se muestra un cuadro en el que se relacionan estos dos criterios entre sí para poder tomar una buena decisión con respecto al tratamiento; por su parte en la figura 13 se muestra un algoritmo para la decisión de tratar a los pacientes con diferente PA media determinada varias veces en la consulta.

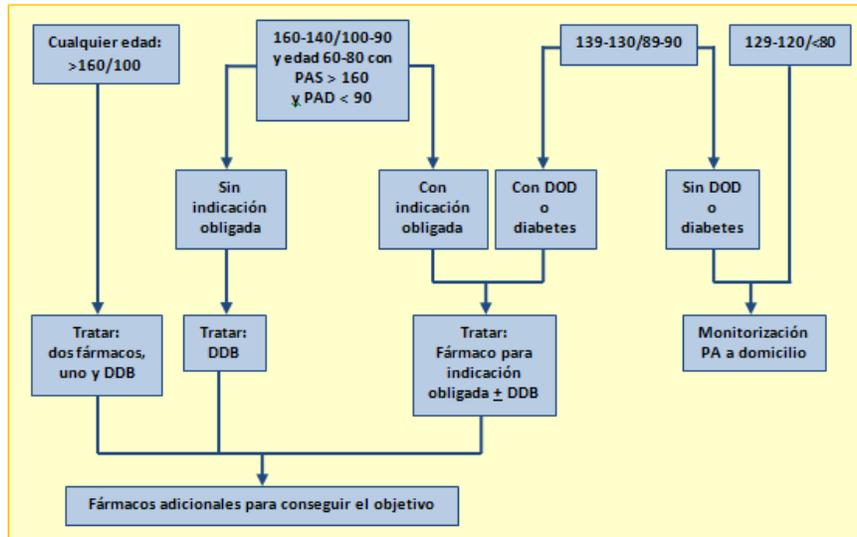


Figura 13. Algoritmo de decisión para el tratamiento de la PA

2.1.1.7.1. Modificaciones del estilo de vida.

Las medidas de estilo de vida deben instaurarse, siempre que sea apropiado, en todos los pacientes, incluidos los que tienen una presión arterial normal alta y los que necesitan tratamiento farmacológico. El objetivo es reducir la presión arterial, controlar otros factores de riesgo y trastornos clínicos y reducir el número de dosis de fármacos antihipertensivos que luego se podría tener que utilizar.

Los datos procedentes de diversos estudios respaldan la importancia de las modificaciones múltiples y simultáneas de la forma de vida para obtener los mayores beneficios.^{12,17}

- ✓ Dejar de fumar. El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, parte de este riesgo procede del importante efecto presor de la nicotina: éste efecto no desarrolla tolerancia y los impulsos simpáticos aumentan con cada cigarrillo, con el consiguiente aumento de la rigidez arterial. El tabaquismo causa un aumento agudo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que persiste durante más de 15 min después de fumar un cigarrillo. Es probable que el mecanismo sea una estimulación central en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso

simpático, que origina el aumento de las catecolaminas plasmáticas paralelo al aumento de la presión arterial.

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular potente y dejar de fumar probablemente sea la medida de estilo de vida más efectiva para la prevención de un gran número de enfermedades cardiovasculares.^{12,17}

- ✓ Moderación en el consumo de alcohol. Muchos estudios han mostrado una asociación en una curva en forma de U o de J para la relación entre la mortalidad y el consumo de alcohol, de tal manera que un consumo ligero y moderado producen una reducción de la mortalidad en comparación con los individuos que no beben, mientras que los consumidores intensos presentan un aumento de la tasa de mortalidad.

La relación entre el consumo de alcohol, los valores de presión arterial y la prevalencia de la hipertensión es lineal en las poblaciones; sin embargo, el elevado consumo de alcohol se asocia a un alto riesgo de ictus, esto es especialmente así en el caso del consumo de alcohol con borracheras intermitentes. El alcohol atenúa los efectos del tratamiento con fármacos antihipertensivos, pero este efecto es al menos parcialmente reversible en 1-2 semanas al moderar el consumo de alcohol en alrededor del 80%. Los individuos con un consumo de alcohol más intenso (cinco o más bebidas estándar al día) pueden experimentar un aumento de la presión arterial tras la abstinencia alcohólica aguda y es más probable que se les diagnostique como hipertensos al inicio de la semana si tienen un patrón de consumo durante el fin de semana. Los ensayos realizados sobre la reducción del consumo de alcohol han mostrado una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica.¹⁸ A los varones hipertensos que consumen alcohol se les debe aconsejar que limiten este consumo a no más de 20-30 g de etanol al día, y en las mujeres hipertensas este límite debe ser de no más de 10-20 g de etanol al día. Se les debe advertir del aumento de riesgo de ictus asociado al consumo de alcohol con borracheras intermitentes.¹⁷

- ✓ Reducción de sodio. Los estudios epidemiológicos señalan que el consumo de sal en la dieta contribuye a elevar la presión arterial y a la prevalencia de

la hipertensión. Los ensayos controlados y aleatorizados llevados a cabo en pacientes hipertensos indican que la reducción del consumo de sodio en 80 - 100 mmol (4.7 - 5.8 g de cloruro de sodio) al día, respecto a un consumo inicial de alrededor de 180 mmol (10.5 g de cloruro de sodio) reduce la presión arterial en una media de 4 - 6 mmHg, aunque con una gran variabilidad entre distintos pacientes. La restricción de sodio puede tener un efecto antihipertensivo superior si se combina con otras recomendaciones relativas a la dieta y puede permitir una reducción de las dosis y el número de fármacos antihipertensivos utilizados para el control de la presión arterial.^{17,18}

Para una dieta con restricción de sal, debe aconsejarse a los pacientes que eviten añadir sal y evidentemente los alimentos con exceso de sal (en especial los alimentos elaborados) y que tomen en mayor medida comidas elaboradas directamente con los ingredientes naturales que contienen más potasio.¹⁹ Un consumo excesivo de sal puede ser una causa de hipertensión resistente al tratamiento. El consumo diario adecuado recomendado de sodio se ha reducido actualmente de 100 a 65 mmol/día, lo cual corresponde a 3.8 g/día de cloruro de sodio, cifra que puede ser difícil de alcanzar, sin embargo una recomendación que puede alcanzarse es la de menos de 5 g/día de cloruro de sodio (85 mmol/día).²⁰

La restricción de sodio es útil para todo el mundo, como medida preventiva en los normotensos y con mayor certeza, como tratamiento parcial en los hipertensos. En la figura 14 se muestra una gráfica con la relación entre el cambio en la excreción urinaria de sodio y la presión arterial sistólica, en donde los triángulos azules corresponden a pacientes normotensos y los círculos rojos a pacientes hipertensos.

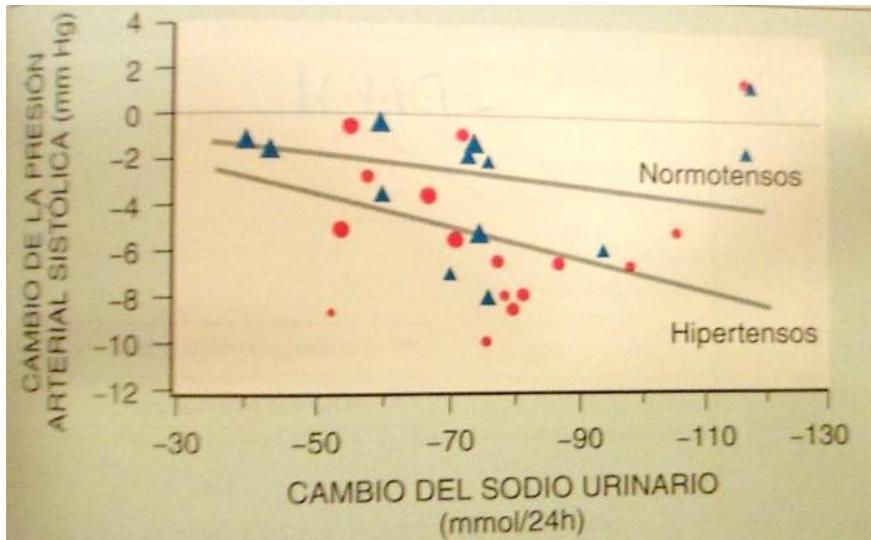


Figura 14. Relación entre el cambio neto de excreción urinaria de sodio y la presión arterial sistólica.

- ✓ Otros cambios en la dieta. En la última década, se ha planteado que un aumento del consumo de potasio y un patrón de alimentación basado en la dieta Enfoque Dietético para Detener la Hipertensión (EDDH), mejor conocida como DASH por sus siglas en inglés (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que consiste en una dieta rica en frutas, hortalizas y productos lácteos con poca grasa, y con un contenido reducido de colesterol, grasas saturadas y grasas totales²¹ tiene también un efecto de reducción de la presión arterial. Varios ensayos clínicos pequeños han documentado que los suplementos ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega 3, pueden reducir la presión arterial en los individuos hipertensos, aunque el efecto puede observarse generalmente con dosis relativamente altas^{18,22} (≥ 3 g/día). En los individuos hipertensos, las reducciones medias de la presión arterial sistólica y diastólica fueron de 4.0 y 2.5 mmHg, respectivamente. Por lo que respecta al aumento de consumo de fibras solas,²³ los datos existentes son insuficientes para recomendarlo para la reducción de la presión arterial. Se ha propuesto el empleo de suplementos de calcio o de magnesio,^{18,24} sin embargo a veces los suplementos de calcio elevan la PA y el riesgo de cálculos renales, es preferible asegurarse de que la ingesta de calcio no disminuya de manera inadvertida al reducir el

consumo de leche o queso con objeto de disminuir el aporte de grasas saturadas y de sodio.¹²

Como medida general, se debe aconsejar a los pacientes hipertensos que consuman más pescado, frutas y hortalizas (4 - 5 raciones o 300 g de hortalizas al día) y reduzcan el consumo de grasas saturadas y colesterol.

- ✓ Reducción de peso. Existe evidencia considerable, basada en estudios observacionales, que documenta que el peso corporal está directamente relacionado con la presión arterial y que el exceso de grasa corporal predispone a un aumento de la presión arterial e hipertensión; también existe evidencia de que la reducción del peso reduce la presión arterial en los individuos obesos y tiene efectos beneficiosos en otros factores de riesgo asociados, como la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda y apnea obstructiva del sueño. En muchas personas, la mayor parte del aumento de peso se deposita en la parte superior del cuerpo, un factor que es un componente importante del síndrome metabólico; esta obesidad de la parte superior del cuerpo se asocia también con mayor frecuencia a la apnea obstructiva del sueño. La pérdida de peso se acompaña casi siempre de un descenso de la PA, sobre todo cuando la pérdida es muy pronunciada, como ocurre tras la cirugía bariátrica.²⁷ En un meta-análisis de los estudios existentes, las reducciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica asociadas a una reducción media de peso de 5.1 kg fueron de 4.4 y 3.6 mmHg, respectivamente.²⁸ En otro análisis de subgrupos, las reducciones de la presión arterial fueron similares en individuos hipertensos y no hipertensos, pero fueron mayores en los que perdieron más peso.²⁹ Una reducción de peso modesta, con o sin reducción del sodio, puede prevenir la hipertensión en los individuos con sobrepeso que tienen una presión arterial normal y puede facilitar una reducción escalonada de la medicación e incluso su suspensión. Dado que en individuos de mediana edad, el peso corporal presenta a menudo un aumento progresivo (0.5 – 1.5 kg al año), la

estabilización del peso puede considerarse también un objetivo que es útil alcanzar.

- ✓ Actividad física. La falta de forma física es un predictor potente de la mortalidad cardiovascular, independiente de la presión arterial y otros factores de riesgo. Un meta-análisis³⁰ de ensayos controlados y aleatorizados llegó a la conclusión de que el ejercicio de resistencia aerobio dinámico reduce la presión arterial sistólica y diastólica en reposo en 3.0/2.4 mmHg y la presión arterial ambulatoria diurna en 3.3/3.5 mmHg. La reducción de la presión arterial en reposo fue más pronunciada en el grupo de pacientes hipertensos (-6.9/-4.9 mmHg) que en los normotensos (-1.9/-1.6 mmHg). Incluso un grado de ejercicio moderado redujo la presión arterial,³¹ y este tipo de entrenamiento físico redujo también el peso corporal, la grasa corporal, el perímetro de cintura y aumentó la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de cHDL. El entrenamiento de resistencia dinámico redujo la presión arterial en reposo en 3.5/3.2 mmHg.³² Así pues, a los pacientes sedentarios se les debe recomendar que realicen ejercicio de intensidad moderada de manera regular, por ejemplo, 30 - 45 min/día. El tipo de ejercicio debe ser principalmente una actividad física de tipo continuo (caminar, trotar, nadar) complementado con un ejercicio de resistencia.^{33,34} Sin embargo, el ejercicio isométrico intensivo, como levantar pesos, puede tener un notable efecto presor y se debe evitar. Si la hipertensión está mal controlada, debe desaconsejarse un ejercicio intenso y la realización de pruebas de ejercicio máximo o posponerlos hasta haber instaurado un tratamiento farmacológico adecuado y haber reducido la presión arterial.³⁵

En la tabla 6 se muestran las diferentes modificaciones al estilo de vida y la reducción aproximada de presión arterial sistólica que se alcanza de acuerdo a cada una.

Modificación	Recomendación	Reducción Aproximada PAS (Rango)
Reducción de peso	Mantenimiento del peso corporal normal (IMC 18.5 - 24.9 kg/m ²)	5 - 20 mmHg/10 kg de reducción de peso
Dieta tipo EDDH	Consumo de dieta rica en frutas, vegetales y pocas grasas diarias saturadas y totales.	8 - 14 mmHg
Reducción de sodio en la dieta	Reducir consumo de sodio, no más de 100 mmol al día (2.4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio)	2 - 8 mmHg
Actividad física	Hacer ejercicio físico aerobio regular como caminar rápido (al menos 30 min al día, casi todos los días de la semana)	4 - 9 mmHg
Moderación en consumo de alcohol	Limitar el consumo a no más de 2 copas (30 mL de etanol) al día en varones y no más de 1 en mujeres.	2 - 4 mmHg

EDDH: Enfoque Dietético para Detener la Hipertensión

* Para la reducción de todos los factores de riesgo, dejar de fumar.

* Los efectos de estas modificaciones son dosis y tiempo dependientes y pueden ser mayores en algunos individuos.

Tabla 6. Modificaciones al estilo de vida para tratar la hipertensión.

2.1.1.7.2. Tratamiento farmacológico.

Si las modificaciones a la forma de vida descritas anteriormente no son suficientes para conseguir los objetivos de reducción de la PA, o si el grado de hipertensión inicial es tan elevado que se considera necesario un tratamiento farmacológico inmediato, se deben seguir ciertas directrices para lograr un control eficaz de la hipertensión en 24 h y de forma que se fomente el cumplimiento del protocolo terapéutico.

En la mayoría de los pacientes que no necesitan un tratamiento inmediato intensivo, una vez seleccionado el fármaco más adecuado para el tratamiento inicial, éste deberá iniciarse con una dosis relativamente baja de un solo fármaco, tratando de obtener reducciones de 5 a 10 mmHg en cada etapa; se debe evitar el control de la HTA de forma rápida y completa, ya que esta estrategia suele producir una fatiga excesiva, debilidad y mareos en los pacientes. Por lo tanto, la estrategia del tratamiento antihipertensivo debe ser gradual, con el fin de evitar los síntomas anteriores.

La necesidad de comenzar con dosis bastante bajas se debe también a la mayor sensibilidad de algunos pacientes a dosis de fármacos que resultan adecuadas para la mayoría. El efecto de todos los medicamentos aumenta a medida que lo hacen las dosis, siguiendo una curva dosis-respuesta log-lineal¹² (ver figura 15).

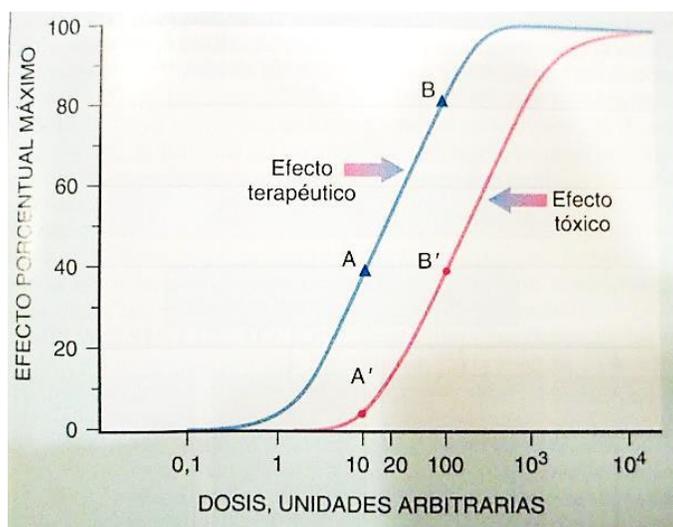


Figura 15. Curva teórica terapéutica y logarítmica lineal tóxica de dosis-respuesta.

Las recomendaciones sobre la elección del tratamiento inicial dependen de manera creciente en las indicaciones 'convicentes' de otros cuadros que coexisten con la hipertensión de acuerdo a la figura 16.

Clase de fármaco	Indicaciones	Contraindicaciones
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Edad avanzada Hipertensión sistólica	Gota
Betabloqueantes	Angina o prevención del infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca Taquiarritmias Jaqueca	Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica Bloqueo cardíaco
Alfabloqueantes	Hipertrofia prostática	Insuficiencia cardíaca incipiente
Antagonistas del calcio	Edad avanzada Hipertensión sistólica Hipertensión inducida por ciclosporina	Bloqueo cardíaco (verapamilo, diltiacem)
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	Insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda Infarto de miocardio previo Nefropatía diabética o de otro tipo	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia
Antagonistas del receptor	Tos asociada a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Nefropatía diabética o de otro tipo Insuficiencia cardíaca congestiva	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia

Figura 16. Indicaciones y contraindicaciones del uso de los fármacos antihipertensivos.

Como se muestra en la figura 16, existen distintas clases de fármacos antihipertensivos, sin embargo aquí sólo se explicaran dos de éstos.

2.1.1.7.2.1. Diuréticos.¹²

Los diuréticos pueden dividirse en cuatro grupos fundamentales según el lugar de su acción en el túbulo.

- ✓ Fármacos que actúan sobre el túbulo proximal, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, cuya actividad antihipertensiva es limitada.
- ✓ Diuréticos de asa.
- ✓ Tiazidas y compuestos de sulfonamida relacionados.
- ✓ Diuréticos ahorradores de potasio.

La elección habitual es una tiazida, que suele combinarse con un fármaco ahorrador de potasio. Los diuréticos de asa deben reservarse para los pacientes con insuficiencia renal o con hipertensión que no responde al tratamiento.

En la figura 17 se muestra una tabla con distintos diuréticos de los cuatro grupos diferentes.

Fármaco	Dosis diaria (mg)	Duración de la acción (h)
Tiazidas		
Bendroflumetiácida	1,25-5	>18
Hidroclorotiácida	6,25-50	12-18
Metilclorotiácida	2,5-5	>24
Triclormetiácida	1-4	>34
Compuestos relacionados con la sulfonamida		
Clortalidona	12,5-50	24-72
Indapamida	1,25-2,5	24
Metolazona	0,5-10	24
Diuréticos de asa		
Bumetanida	0,5-5	4-6
Ácido etacrínico	25-100	12
Furosemida	40-480	4-6
Torseמידا	5-40	12
Fármacos ahorradores de potasio		
Amilorida	5-10	24
Eplerenona	50-200	24
Espironolactona	25-100	8-12
Triamterene	50-100	12

Figura 17. Fármacos diuréticos.

Mecanismo de acción.

Todos los diuréticos reducen inicialmente la presión arterial porque favorecen la excreción de sodio y disminuyen el volumen de plasma, de líquido extracelular y el gasto cardíaco. En un plazo de 6 a 8 semanas, tanto el volumen de plasma y el líquido extracelular como el gasto cardíaco vuelven a la normalidad, a partir de ese momento la reducción de la presión arterial depende de la caída de la resistencia periférica, con la mejoría consiguiente del efecto hemodinámico subyacente a la hipertensión. La contracción del volumen sanguíneo y la disminución de la presión arterial estimulan la secreción de renina y la aldosterona retrasa la pérdida continua de sodio, tanto la vasoconstricción inducida por la primera, como la retención de sodio inducida por la segunda impiden que continúen la reducción de los líquidos orgánicos y el descenso progresivo de la presión arterial mientras se mantiene la administración del diurético.

El tratamiento diario con diuréticos produce, en general, una caída de la presión sistólica de unos 10 mmHg, aunque la magnitud depende de varios factores.

Casi todos los pacientes con HTA leve o moderada y concentraciones de creatinina sérica inferiores a 1.5mg/dL responden a dosis menores de los distintos diuréticos, en general, la dosis adecuada es la equivalente a 12.5 mg de hidroclorotiazida.

La clortalidona es un diurético tiazídico con acción de larga duración que actúa sobre el túbulo renal distal, inhibiendo la reabsorción de cloruro de sodio (NaCl) por antagonismo del cotransportador de sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y promoviendo la reabsorción de calcio (Ca^{2+}). La distribución marcada de Na^+ y agua al túbulo colector cortical permite aumentar la secreción y excreción de potasio (K^+) e hidrogeniones (H^+). En los individuos hipertensos, reduce la presión sanguínea elevada. Con la administración continua, el efecto hipotensor se mantiene debido a la caída en la resistencia periférica; el gasto cardíaco regresa a valores de pretratamiento y el volumen plasmático permanece reducido. A la administración crónica, el efecto antihipertensivo es dosis-dependiente entre 12.5 y 50 mg/día.

Dosis superiores a 50 mg/día tienen poco beneficio terapéutico e incrementan las complicaciones metabólicas. El tratamiento combinado con otros antihipertensivos potencia la disminución de la PA.

La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 mg es aproximadamente de 64%, el pico de las concentraciones sanguíneas se alcanzan después de 8 a 12 h. En sangre sólo una pequeña fracción es libre. In vitro, la albúmina unida a la clortalidona es aproximadamente de 76%. La clortalidona cruza la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Su metabolismo y excreción hepática dentro de la bilis, constituye una vía menor de eliminación. Aproximadamente, 70% de la dosis se excreta en 120 h, en orina y heces. Su eliminación promedio es de 50 h. La mayor parte se excreta por los riñones, con un promedio de depuración plasmática renal de 60 mL/min. La disfunción renal no altera la farmacocinética, por lo que no requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

A dosis altas puede causar hiperuricemia, hipocalcemia, elevación de lípidos sanguíneos, hipotensión ortostática, vértigo, urticaria e impotencia.

La clortalidona se administra en una dosis única diaria en las mañanas con alimentos. En la HTA el rango clínicamente útil es de 12.5-25 mg/día y el efecto pleno se alcanza después de 3 a 4 semanas.³⁶

2.1.1.7.2.2. Vasodilatadores.

Mejoran la actividad cardiaca por medio de la relajación de los vasos sanguíneos. Son ampliamente utilizados en la terapia de la insuficiencia cardiaca y en la reducción de la hipertensión.^{37, 38} Dentro de éstos encontramos:

- ✓ Vasodilatadores directos.
- ✓ Antagonistas del Calcio (AC).
- ✓ Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA).
- ✓ Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECA). La actividad del sistema renina-angiotensina puede inhibirse a través de cuatro vías. La

primera es el uso de bloqueantes del receptor beta-adrenérgico para inhibir la liberación de renina; la segunda, la inhibición directa de la actividad de renina mediante inhibidores específicos de esta hormona; la tercera, la inhibición de la enzima que convierte al decapeptido inactivo AI en el octapéptido activo AII, los IECA son los fármacos que actúan de esta manera; la cuarta es el bloqueo de las acciones de la angiotensina mediante un bloqueante competitivo del receptor, este tipo de mecanismo de acción es realizado por los Antagonistas del Receptor de Angiotensina (ARA).¹²

El enalapril es el profármaco del enalaprilato, metabolito activo perteneciente al grupo de los IECA.

Los efectos del enalapril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca se deben a la supresión del Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona.

La inhibición de la ECA lleva consigo una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II produciendo una disminución de la respuesta vasopresora y de la secreción de aldosterona.

Después de la administración oral de enalapril se observan unas concentraciones séricas máximas al cabo de una hora. A partir de los datos de la excreción urinaria, se deduce que se absorbe en un 60% aproximadamente. La absorción no es afectada por la presencia de alimentos en el tracto digestivo. Las concentraciones máximas de enalaprilato se alcanzan unas cuatro horas después de una dosis oral de enalapril.

La excreción es sobre todo renal. Aproximadamente el 94% de la dosis administrada es recuperada de la orina o las heces como enalaprilato o enalapril.

La semi-vida de eliminación efectiva es de unas 11 h. La eliminación del enalaprilato es sobre todo renal, recuperándose más del 90% de la dosis administrada.

La biodisponibilidad del enalapril y del enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de los pacientes con función renal normal hasta llegar a una filtración glomerular de 30 mL/min, momento en el que aumenta el tiempo para llegar a la concentración máxima del fármaco y las concentraciones de equilibrio.³⁹

2.2. Hemorreología.⁴⁰

La reología es una disciplina científica que se dedica al estudio de la deformación y flujo de la materia o, más precisamente, de los fluidos. Como fluido se entiende toda porción de materia capaz de deformarse continuamente cuando es sujeta a una fuerza o deformación.

La viscosidad es una propiedad de transporte que cuantifica la conductividad de cantidad de movimiento a través de un fluido. Puede también interpretarse como la resistencia que ofrecen los fluidos a ser deformados cuando son sometidos a una fuerza.

Existe una clasificación muy útil que diferencia a los fluidos en Newtonianos y no Newtonianos. Los primeros siguen la ley de Newton, en la que la viscosidad sólo depende de la temperatura y la presión, y por tanto el gradiente de velocidad tiene un comportamiento completamente lineal, mientras que los segundos no la siguen, y su comportamiento dista bastante de ser lineal.

El coeficiente de viscosidad dinámica η de un fluido newtoniano es independiente de la tasa de corte (gradiente de velocidad). Muchos fluidos presentan un comportamiento viscoso que se aparta del descrito para los fluidos Newtonianos; se les llama no Newtonianos y su valor de η varía de manera más o menos compleja con la tasa de corte ($\dot{\gamma}$) o con el tiempo.

La reología de la sangre o hemorreología es la disciplina que estudia las características de la sangre como fluido. Dichas propiedades son complejas, principalmente debido a las características reológicas de los glóbulos rojos (GR).

Las características reológicas de la sangre están determinadas por los GR en condiciones fisiológicas; patológicamente pueden elevarla los leucocitos y las proteínas (macroglobulinemia, hiperfibrinogenemia).

Los principales determinantes de la viscosidad sanguínea son la velocidad de deslizamiento, la viscosidad plasmática, el hematocrito y la deformación y agregación de los eritrocitos.

El plasma tiene un comportamiento viscoso de tipo newtoniano, su viscosidad (η) es 80% mayor que la del agua (1 cP) debido a las proteínas, en particular el fibrinógeno.

La sangre entera posee una η de 4 cP (intervalo 3.5 a 5.5 cP), con una tasa de corte de 100 s^{-1} o mayor, pero su comportamiento es no Newtoniano; el valor de η depende notablemente de la tasa de corte.

La fracción porcentual de cada volumen de sangre ocupado por los eritrocitos se denomina hematocrito. En un hematocrito de 40% hay 40 mL de elementos formes por cada 100 mL de sangre. Los valores oscilan normalmente entre 37 y 48% en las mujeres y 42 a 52% en los varones. Puede observarse que para una tasa de corte determinada, la viscosidad de la sangre aumenta con el hematocrito. Este aumento no es lineal, sino exponencial.

El comportamiento no newtoniano de la sangre y, por lo tanto, su variación en función de las tensiones a las que se ve sometida, hacen que la viscosidad sanguínea se incremente conforme disminuye la tensión de cizallamiento.

La viscosidad de la sangre es uno de los factores fundamentales responsables de la tensión de cizallamiento a la que están sometidas las células endoteliales, las cuales la perciben y transforman en una señal bioquímica en la que uno de los segundos mediadores es el aumento de la concentración del calcio intracelular que induce la activación de varios sistemas enzimáticos como la sintetasa de óxido nítrico endotelial.

2.2.1. Factores de riesgo cardiovasculares y viscosidad.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales se asocian con un aumento de la viscosidad sanguínea o plasmática.

La viscosidad sanguínea varía con el sexo, es menos elevada en la mujer que en el hombre, al menos hasta la menopausia. Un aumento reversible de la rigidez de los glóbulos rojos y de la agregación eritrocitaria ha sido encontrado en los individuos fumadores. En pacientes diabéticos, una disminución de la deformación

de los glóbulos rojos fue descrita como un aumento de la viscosidad plasmática y sanguínea directamente ligada a un incremento del fibrinógeno. La obesidad altera también las propiedades reológicas de la sangre. Se ha demostrado una relación positiva entre el IMC, el hematocrito y la viscosidad plasmática, con reducción de la deformabilidad eritrocitaria y aumento en su agregación.

2.2.2. HTA y viscosidad sanguínea.

La hipertensión arterial se caracteriza por un aumento de la resistencia periférica total determinada a su vez por el calibre de los vasos de resistencia (arteriolas) y el componente viscoso de la sangre; incluye un aumento de la viscosidad sanguínea total, tanto a baja como a alta tasa de cizallamiento, atribuidos en general a un incremento del hematocrito y del fibrinógeno. Este aumento del fibrinógeno es uno de los responsables más importantes de la mayor agregación eritrocitaria observada en la hipertensión arterial. Una agregación anormal se observó en condiciones tales de circulación como las que ocurren en los estados tromboembólicos, de isquemia miocárdica y de oclusión de las venas retinianas. Otra anomalía descrita en la hipertensión arterial es la disminución de la deformación eritrocitaria, atribuida a alteraciones de la composición lipídica de sus membranas, o a modificaciones de la actividad ATPasa o del transporte Na^+/K^+ . El aumento de la viscosidad de la sangre puede tener un impacto cardiaco mayor, como la relación estrecha existente entre el nivel de viscosidad sanguínea y la hipertrofia ventricular izquierda. La participación del fibrinógeno en la patogenia de la aterosclerosis se refuerza por estudios que demuestran que los productos de degradación del fibrinógeno estimulan la proliferación y migración de células musculares lisas y aumentan la secreción de factores de crecimiento derivados del endotelio.

2.3. Inflamación.

Es el conjunto de respuestas de los tejidos vivos frente a una agresión física, infecciosa o autoinmune, que determina en los sistemas homeostáticos de la sangre y en el tejido conectivo, una serie de cambios encaminados a localizar y aislar el agente agresor para luego eliminarlo y reparar el daño tisular producido por él. La respuesta antiinflamatoria está constituida por una compleja red de interacciones entre células, citocinas y componentes de la matriz extracelular.⁴¹

2.3.1. La respuesta inflamatoria y sus mediadores.⁴²

El proceso inflamatorio se caracteriza por el movimiento de células y fluidos desde la sangre hacia los tejidos extravasculares donde se ha producido el estímulo nocivo. En este proceso participan mediadores de factores quimiotácticos (citocinas y quimocinas) producidos localmente por el tejido dañado.

La inflamación aguda es la respuesta inmediata al daño celular, tiene una duración corta que puede variar entre horas a días y es iniciada por una variedad de estímulos que incluyen daño químico, térmico e infección. Si la respuesta inflamatoria queda confinada localmente se producirá una lesión menor, pero si el estímulo inflamatorio es más importante generará una reacción sistémica generalizada denominada respuesta de fase aguda que posteriormente disminuye y vuelve a la normalidad. Una reacción inflamatoria similar se ve en pacientes con enfermedades crónicas, como artritis reumatoide, cáncer, aterosclerosis, enfermedad coronaria, etc. La elevación de las proteínas de la fase aguda y de citocinas, así como de otras moléculas de señalización se observan semanas o incluso meses antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad. La inflamación crónica se produce cuando el agente causante no puede ser eliminado y se desencadena una respuesta antigénica persistente, bien por una deficiencia en la respuesta del huésped o la presencia de ciertos microorganismos.

Los cambios en las proteínas plasmáticas, lípidos, hormonas, citocinas y componentes celulares de la sangre son muy diferentes en un proceso inflamatorio agudo o crónico. En el agudo, el incremento en los niveles de

citocinas y proteínas de la fase aguda es instantáneo, alcanzando concentraciones muy elevadas en tan sólo unas horas, aunque se normalizan entre 10-14 días después del inicio del proceso. Sin embargo, en la inflamación crónica los niveles que se alcanzan no son muy altos, pero se mantienen durante meses e incluso años.

Las citocinas son mediadores químicos que se producen en respuesta a una agresión a un tejido y causan la respuesta inflamatoria. Éstas actúan a través de receptores de alta afinidad de la superficie celular. La mayoría son moléculas multifactoriales que ejercen diferentes acciones en las diferentes células sobre las que actúan. Lo hacen de forma local, ya sea autocrina o paracrina. El sistema cardiovascular es a la vez una diana para la acción de las citocinas y un importante productor de las mismas. Las citocinas liberadas en la respuesta inflamatoria, fundamentalmente interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), estimulan la producción de los reactantes de la fase aguda (marcadores de inflamación activa) como el fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR), la proteína sérica α -amiloide, el ácido siálico y la ceruplasmina.

2.3.2. Disfunción endotelial e inflamación.⁴²

Lejos de ser tan sólo una barrera anatómica que previene la extravasación de la sangre circulante en la pared vascular, el endotelio es un órgano metabólicamente activo que mantiene la homeostasis vascular al ejercer diversas funciones como la modulación del tono vascular, la regulación del transporte de solutos entre la sangre circulante y la pared del vaso, el crecimiento celular, el depósito de matriz extracelular, la protección del vaso de estímulos o agentes dañinos y la regulación de la hemostasia. Sin embargo, en presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, envejecimiento, tabaquismo y la menopausia, estas funciones se alteran drásticamente. En estas condiciones se pierde el papel homeostático que ejerce el endotelio sobre la función vascular como consecuencia de cambios en el patrón de producción y liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio. Esta situación de desequilibrio se denomina disfunción endotelial.

Aunque en la actualidad el término de disfunción endotelial se identifica a cambios en la función vasomotora caracterizada por una relajación dependiente de endotelio reducida, es importante mantener el concepto y sentido general de disfunción endotelial como una serie de alteraciones que afectan a una o varias funciones vasculares reguladas por los agentes liberados por las células endoteliales, es decir, como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación.⁴³ Como resultado de estas modificaciones, la pared vascular promueve la inflamación, la oxidación de lipoproteínas, la proliferación de células de músculo liso, el depósito de matriz extracelular, la activación de plaquetas y la formación del trombo. A través de estos procesos, la disfunción endotelial favorece las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión existente, acelera la progresión de la aterosclerosis, el fallo renal, la enfermedad cerebrovascular y puede desencadenar la isquemia cardíaca aguda y el accidente cerebrovascular.

La disfunción endotelial no sólo favorece el proceso inflamatorio, sino que también la respuesta inflamatoria está asociada a alteraciones funcionales del endotelio como han indicado en los últimos años diversos estudios.^{44, 45}

2.3.3. Mecanismos implicados en la asociación entre disfunción endotelial e inflamación.⁴²

El mecanismo de unión entre el proceso inflamatorio y disfunción endotelial no está claro, aunque recientemente se ha observado que alguno de los marcadores de inflamación, especialmente la PCR, puede favorecer el desarrollo de la disfunción endotelial al participar en alguno de los mecanismos responsables de las alteraciones de la misma, como se observa en la figura 18. Numerosos estudios han demostrado que el principal factor que subyace en la disfunción endotelial es una reducción de la disponibilidad de NO, tanto por una menor producción como por una mayor degradación de NO debido a un aumento de radicales libres.

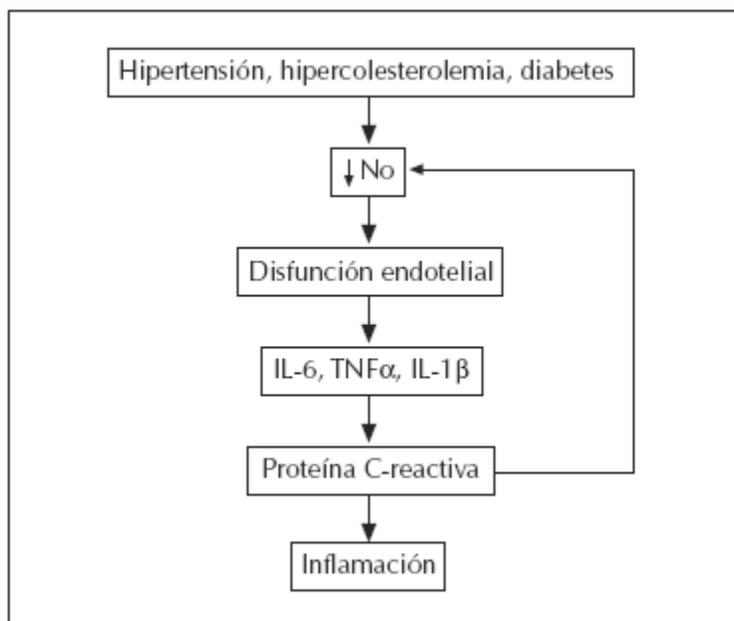


Figura 18. Relación entre la disfunción endotelial asociada a diferentes factores de riesgo cardiovascular e inflamación.

2.3.4. Inflamación e hipertensión arterial.

Teniendo en cuenta que la hipertensión arterial está asociada a disfunción endotelial y que ésta se correlaciona con inflamación, se podría pensar que la hipertensión arterial sería, en parte, una enfermedad inflamatoria crónica, como se ha indicado para la aterosclerosis. Sin embargo, en la actualidad la relación entre inflamación e hipertensión no está bien establecida.⁴²

En un estudio realizado en ratas se observó un incremento de los niveles circulantes de marcadores de inflamación como IL-1 β e IL-6 en los animales hipertensos en comparación con los normotensos.⁴⁶⁻⁴⁹ Por tanto, estos datos sugieren que la hipertensión se asocia a un proceso inflamatorio local a nivel vascular.

En estudios clínicos, sin embargo, no existe un criterio homogéneo del efecto de la presión arterial sobre los marcadores de inflamación, ya que los resultados son contradictorios.⁵⁰⁻⁵⁵

En los últimos años el papel que la inflamación puede desempeñar en el desarrollo de diferentes situaciones patológicas ha centrado el interés de numerosos estudios. En algunas situaciones este papel ha quedado claramente establecido como es el caso de la aterosclerosis, que en la actualidad se piensa que es una enfermedad inflamatoria crónica. Una situación similar podría ser la diabetes, ya que niveles elevados de un marcador no específico de inflamación como es la PCR se asocia con desarrollo de diabetes. En el caso de la hipertensión arterial, otro factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, no está bien establecida.⁴²

2.4. Óxido nítrico.

El óxido nítrico (NO) es un radical libre, que es capaz de aumentar la deformación de los eritrocitos. Se genera a partir del aminoácido L-arginina por las sintetasas de óxido nítrico constitutivas.

El NO es una molécula única, con las características propias de un neurotransmisor; tiene actividad vasodilatadora, estimulante de la síntesis de músculo liso vascular, antiagregante plaquetario, y está involucrado en la génesis de enfermedades como hipertensión, choque séptico, inflamación y demencia, entre otras.⁵⁶

2.4.1. Cuantificación del NO en fluidos biológicos.

La cuantificación de NO es difícil en medios biológicos, debido a su corta vida media (de 6 a 10 s) y a sus bajas concentraciones y por eso se cuantifican sus metabolitos estables: nitrito y nitrato. El nitrito es el único producto estable resultante de la autooxidación del NO en soluciones acuosas como líquido cefalorraquídeo y líquido sinovial. El nitrato, en cambio, se forma por la reacción entre el NO y la oxihemoglobina, lo que implica que el nitrato existe en mayor proporción en plasma y suero.⁴³

2.4.1.1. Reacción de Griess.

La reacción de Griess se basa en la formación de un cromóforo (el cual puede ser cuantificado a 540 nm) por la reacción de sulfanilamida con nitrito en medio ácido, seguido de un acoplamiento con aminas bicíclicas tales como el N-1-(naftil) etilendiamina^{57, 58} (ver figura 19).

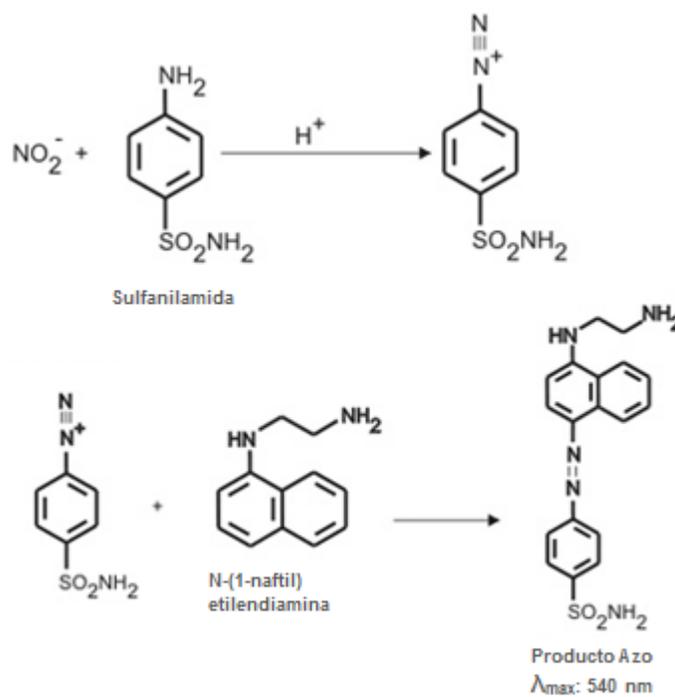


Figura 19. Reacción de Griess.

2.5. Inmunoensayos.⁵⁹

Un inmunoensayo es una prueba que usa complejos de anticuerpo y antígeno como medio para generar un resultado perceptible. Un complejo anticuerpo-antígeno también es conocido como inmuno-complejo, en la que la palabra “inmuno” se refiere a una respuesta inmunológica que hace que el cuerpo genere anticuerpos. Entonces, un inmunoensayo es una prueba que utiliza inmuno-complejos cuando se unen los anticuerpos y los antígenos.

Los inmunoensayos se diferencian de otros tipos de pruebas de laboratorio, como las pruebas colorimétricas, ya que usan complejos anticuerpo-antígeno para generar una señal que pueda medirse. En oposición, la mayoría de las pruebas de rutina de química clínica utilizan reacciones químicas entre el reactivo y la muestra del paciente para generar un resultado de la prueba.

Los inmunoensayos utilizan un anticuerpo selecto o más para detectar analitos de interés. Los analitos que se miden pueden ser aquellos que están presentes en el cuerpo naturalmente, aquellos que el cuerpo produce pero no están típicamente presentes, o aquellos que naturalmente no existen en el cuerpo. Los anticuerpos poseen una alta especificidad y afinidad para un antígeno específico. Es la unión específica de un anticuerpo a un antígeno lo que permite la detección de analitos por medio de una variedad de técnicas de inmunoensayo.

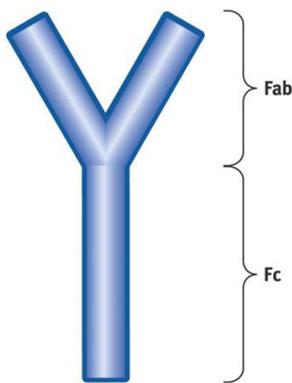


Figura 20. Estructura de un Anticuerpo.

Los anticuerpos (Ab) son un tipo de proteínas denominado inmunoglobulinas. La más común es la inmunoglobulina G (IgG), que es una proteína compuesta por dos regiones principales, estructural y funcional. En la figura 20 se muestran las dos regiones que componen un anticuerpo:

- ✓ Fab. Contiene el punto de unión del antígeno (Ag) que varía entre diferentes anticuerpos.
- ✓ Fc. Región de estructura constante dentro de una clase de Ab.

2.5.1. Tipos de inmunoensayos.

Todos los inmunoensayos requieren el uso de material marcado para medir la concentración de antígeno o anticuerpo presente. Una marca es una molécula que reacciona como parte del ensayo, por lo tanto un cambio en la señal puede medirse en la sangre-reactivo.

Los ejemplos de marcas incluyen un compuesto radioactivo, una enzima que hace que cambie el color de una solución, o una sustancia que produzca luz. La marca puede aplicarse durante la fabricación del reactivo tanto al anticuerpo como al antígeno. Las tecnologías de inmunoensayo utilizan diferentes formatos para distinguir el complejo antígeno-anticuerpo de la marca libre no unida.

2.5.1.1. Competitivos.

La medición del analito en un inmunoensayo se logra usando tanto un formato competitivo como uno no competitivo. En los formatos competitivos, el analito sin marcar (generalmente antígeno) en la muestra se mide por su capacidad para competir con un antígeno marcado en el inmunoensayo. El antígeno sin marcar bloquea la capacidad del antígeno marcado de unirse puesto que ese punto de unión en el anticuerpo ya se encuentra ocupado.

Así, en un inmunoensayo competitivo, el hecho de que se mida menos marca en el ensayo significa que hay más antígeno marcado (muestra) presente. La concentración de antígeno en la muestra está inversamente relacionada a la concentración de marca que se mide en el formato competitivo, como se puede observar en la figura 21.

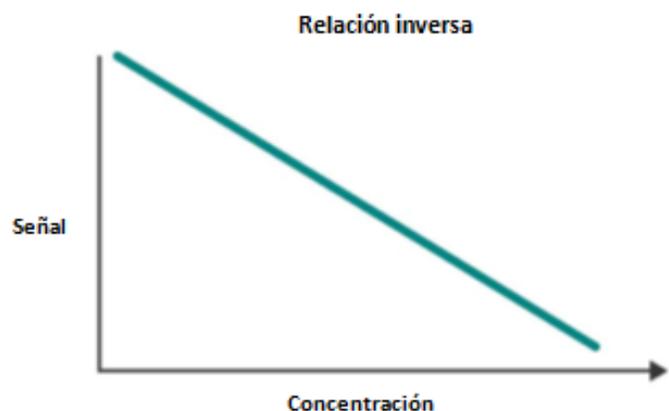


Figura 21. Gráfica concentración-señal de un inmunoensayo competitivo.

En el formato competitivo de un solo paso (ver Figura 22), tanto el reactivo del antígeno marcado (Ag^*) como la muestra sin marcar (o analito de la muestra) compiten por una cantidad limitada de anticuerpo.

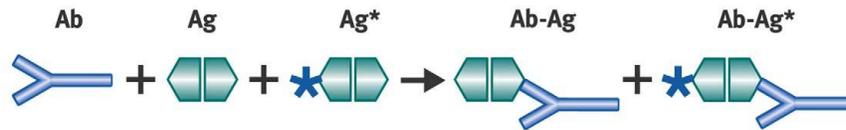


Figura 22. Inmunoensayo competitivo de un paso.

En el formato competitivo de dos pasos, la concentración de anticuerpo del reactivo se encuentra presente en exceso comparada con la concentración de antígeno. El reactivo del anticuerpo primero se incuba con una muestra que contenga antígenos de interés, luego en el segundo paso, se agrega el antígeno marcado (ver figura 23). No se debe olvidar que en este tipo de formato menor concentración de antígeno marcado unido indica mayor concentración de antígeno presente en la muestra. Los formatos de ensayos competitivos de dos pasos proporcionan una sensibilidad mejorada, comparados con los formatos de ensayos de un solo paso.

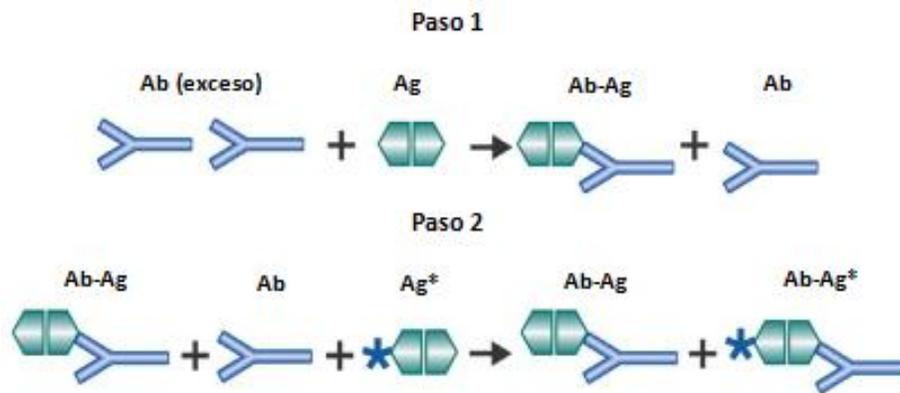


Figura 23. Inmunoensayo competitivo de dos pasos.

2.5.1.2. No competitivo (sándwich).

Los formatos de ensayo no competitivos generalmente proporcionan el nivel más alto de sensibilidad y especificidad del ensayo y se aplican a la medición de

analitos críticos como pueden ser los marcadores cardíacos y de hepatitis. A este formato se lo conoce como ensayo “sándwich” ya que el analito está unido entre dos reactivos de anticuerpo muy específicos (ver figura 24).

Ensayos Sándwich: Los anticuerpos se unen a dos sitios en el analito

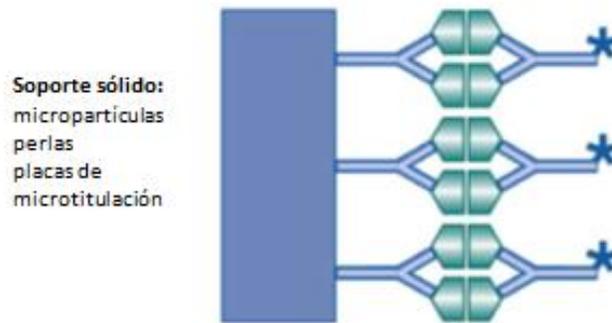


Figura 24. Técnica de sándwich no competitiva.

El ensayo no competitivo también puede utilizar las técnicas de un paso o de dos pasos, como en el ensayo competitivo. El formato de dos pasos emplea etapas de lavado en el que se aísla y se lava el complejo sándwich para quitar el exceso del reactivo marcado no unido y cualquier otra sustancia que interfiera.

En los ensayos no competitivos, la medición del analito marcado, generalmente un anticuerpo, es directamente proporcional a la concentración de antígeno presente en la muestra. Esto puede representarse por medio de una curva de respuesta a la concentración (Figura 25).

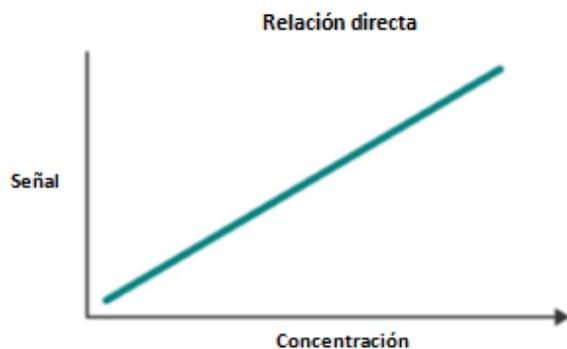


Figura 25. Gráfica concentración-síñal para un inmunoensayo no competitivo.

El eje X traza la concentración de un antígeno. El eje Y traza la respuesta, que en este caso se trata de la señal. Así, cuanto mayor sea la cantidad de antígeno presente, más anticuerpos marcados se unirán. Esta proporción directa contrasta con la indirecta de los inmunoensayos competitivos tratados anteriormente.

2.5.2. Técnicas de detección.

Hoy en día existen muchas variaciones en cuanto a los sustratos y por lo tanto, el método de detección de los complejos antígeno-anticuerpo.

2.5.2.1. Radioinmunoensayos (RIE).

Los RIE utilizan isótopos radioactivos como marca (Figura 26) y la concentración de radioactividad medida indica la concentración de analito presente.

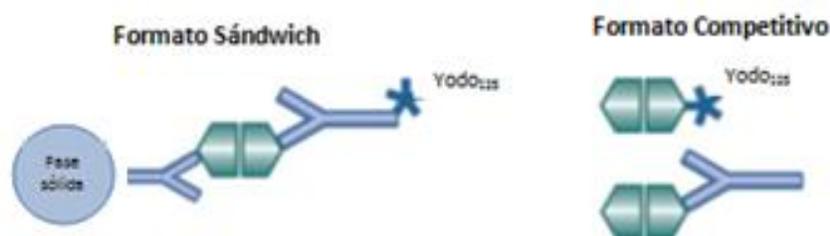


Figura 26. Marca con isotopos radioactivos en RIE.

Aún se usan en la actualidad, particularmente para la detección de cantidades muy bajas de analitos. Sin embargo, debido a las complicaciones inherentes a la manipulación y desecho de los materiales radioactivos en el laboratorio clínico, el RIA se usa con menos frecuencia que otro tipo diferente de inmunoensayo, denominado inmunoensayo enzimático (IEE).

2.5.2.2. Inmunoensayo enzimático (IEE).

En el IEE las marcas de las enzimas se usan en lugar de las marcas radioactivas. Las marcas típicas de enzimas son la fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, y la galactosidasa B. Mientras que RIE usa radioactividad para medir la concentración de analito, en IEE típicamente se usa un cambio de color, emisión de luz, u otra señal. Se requiere un equipo específico para obtener la concentración de enzimas presentes midiendo el cambio específico que ocurrió.

ELISA por sus siglas en inglés (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), o Enzimo-inmunoensayo, representa una aplicación popular del inmunoensayo sándwich heterogéneo de fase sólida que combina un reactivo marcado enzima-

anticuerpo con un anticuerpo unido a una fase sólida. Un ensayo ELISA es un tipo de IEE.

Inicialmente, se utilizaban como material de base sólida tanto las placas de microtítulo como las esferas de 1/4 de pulgada. Una placa de microtítulo es simplemente una placa plástica cuadrada con pocillos de poca profundidad recubiertos con un analito.

2.5.2.3. Inmunoensayo por polarización de fluorescencia (IEPF).

IEPF es un tipo de inmunoensayo homogéneo competitivo por fluorescencia. Con la unión competitiva, el antígeno de una muestra y el reactivo marcado antígeno-fluoresceína (AgF) compiten por los puntos de unión en el anticuerpo, como se observa en la figura 27. Como inmunoensayo homogéneo, la reacción se lleva a cabo en una solución de reacción simple, y el complejo Ab-AgF no requiere un paso de lavado para separarlo de la marca AgF “libre”.



Figura 27. IEPF

El IEPF se utiliza para proporcionar una medición exacta y sensible de pequeños analitos de toxicología como pueden ser las drogas terapéuticas y las drogas de abuso, toxicología y algunas hormonas.

IEPF utiliza tres conceptos claves para medir analitos específicos en un formato homogéneo: fluorescencia, rotación de moléculas en la solución y luz polarizada.

2.5.2.4. Inmunoensayo por micropartícula (IEMP).

El IEMP es una técnica de inmunoensayo que utiliza el aislamiento de complejos anticuerpo-antígeno en una superficie de fase sólida de pequeñas esferas denominadas micropartículas.

IEMP se ha adaptado ampliamente para automatizar la medición de moléculas grandes como por ejemplo marcadores asociados al análisis cardíaco, de fertilidad, de cáncer, metabólico, de hepatitis, y de tiroides.

Los componentes de IEMP (figura 28) incluyen, en suspensión en un buffer específico optimizado para el ensayo, lo siguiente:

- Fase Sólida Micropartícula-Anticuerpo: Micropartículas de látex que están recubiertas con un anticuerpo para unirse al analito específico que está siendo medido.
- Conjugado Anticuerpo-Enzima: Enzima Fosfatasa Alcalina unida al anticuerpo
- Sustrato de Enzima: Fosfatasa 4-Metil Umbelliferona Fluorescente (MUP) en solución, la que está disponible para una reacción con la enzima en el anticuerpo.

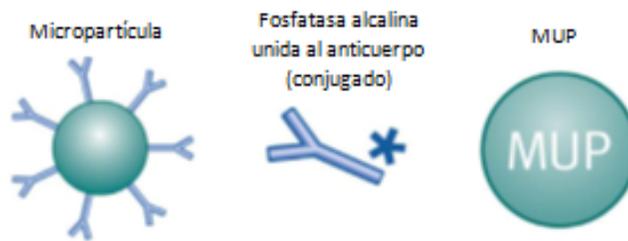


Figura 28. Componentes de IEMP

2.5.2.5. Inmunoensayo magnético quimioluminiscente (IEMQ).

Los compuestos quimioluminiscentes también pueden usarse para marcar analitos. Éstos compuestos son distintos de los marcados radioactivos, fluorescentes y enzimáticos.

Una marca quimioluminiscente produce luz cuando se lo combina con un reactivo “disparador”. Esta técnica es muy similar a IEMP, aunque la reacción quimioluminiscente ofrece alta sensibilidad y facilidad para la medición.

Aunque muchos instrumentos en el laboratorio clínico se basan en la tecnología quimioluminiscente, el tipo específico de marca varía y a menudo está patentado, y por ello puede haber variaciones en la técnica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hipertensión arterial es una enfermedad de etiología múltiple que produce daño vascular y sistémico, precipita la aparición de enfermedades cardiovasculares y aumenta la morbimortalidad. Su presentación clínica con una prolongada etapa asintomática impide hacer un diagnóstico oportuno. En la actualidad tiene una prevalencia elevada en México, por lo que se considera un problema de salud pública.

En los resultados obtenidos en las encuestas ENSANUT 2006 y 2012 se observa un aumento del 30.8% al 31.5% en la prevalencia de hipertensión arterial como una de las enfermedades que más afectan a la población mexicana; y de acuerdo con los datos del INEGI obtenidos en el Censo de 2010, a nivel nacional 105,144 personas fallecen al año por causas asociadas con la hipertensión arterial, de éstas, 11,550 mueren en la Ciudad de México.

La modificación de los factores de riesgo y el estilo de vida, disminuye su incidencia y favorece el control. Así mismo, la hipertensión arterial es susceptible de control y con ello prevenir y modificar la aparición de sus complicaciones.

El tratamiento tiene como propósito evitar el avance de la enfermedad, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mantener una adecuada calidad de vida, y reducir la mortalidad por esta causa, el plan de manejo debe incluir el establecimiento de las metas del tratamiento, manejo no farmacológico, tratamiento farmacológico, educación del paciente y la vigilancia de complicaciones.

El tratamiento farmacológico debe ser individualizado y de acuerdo con el cuadro clínico, tomando en cuenta el modo de acción, las indicaciones y las contraindicaciones, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, las enfermedades concomitantes y el impacto económico.

Los grupos de medicamentos recomendables, son diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, vasodilatadores directos, antagonistas alfa centrales, calcio-antagonistas, inhibidores de la ECA y antagonistas de receptores de angiotensina II.

Debido a lo anterior, en la presente investigación se determinó cuál es el tratamiento (clortalidona ó enalapril) que tiene el mejor efecto antihipertensivo en pacientes con prehipertensión e hipertensión arterial en estadio 1 sometidos a modificaciones en el estilo de vida, lo cual se realizó mediante el seguimiento mensual (4 meses) y medición de presión arterial de los pacientes seleccionados, así como con las tomas de muestras sanguíneas para evaluación de los cambios que se presentaron durante este periodo en los valores de los diferentes parámetros hemorreológicos y moléculas inflamatorias.

La importancia de la investigación se centra en proporcionar un conocimiento útil para desarrollar una terapéutica de control más racional, evitando así que los pacientes detonen en una hipertensión arterial estadio 2.

4. OBJETIVOS.

4.1. General.

- Evaluar los cambios en la presión arterial, hemorreológicos e inflamatorios en pacientes con prehipertensión e hipertensión arterial en estadio 1 sometidos a cambios en el estilo de vida y tratados con clortalidona o enalapril.

4.2. Particulares.

- Investigar las causas, consecuencias y tratamiento de la HTA, así como, que tanto afecta este padecimiento a la población mexicana.
- Reunir un grupo de pacientes de la Unidad de Medicina Familiar N° 31 del IMSS con HTA estadio 1 (PAS 130-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg), que deseen participar en el estudio.
- Saber tomar y conservar las muestras sanguíneas de forma adecuada, así como la toma de PA.
- Evaluación hemorreológica e inflamatoria; basal y a los 2 y 4 meses de las muestras.
 - Determinación de hematocrito, viscosidad, óxido nítrico, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN- γ y TNF- α .
- Dar seguimiento a cada uno de los pacientes que participaran en el estudio y proporcionarle los resultados de los análisis que se les realicen.
- Complementar la información obtenida con los resultados de los análisis de glucosa, colesterol y triglicéridos realizados por parte de la UMF 31.
- Comparar los resultados entre los tres grupos y a los diferentes tiempos de muestreo para observar las diferencias obtenidas.
- Aportar con los resultados obtenidos un apoyo sobre el mejor enfoque terapéutico para tratar a los pacientes con HTA en estadio 1.

5. HIPÓTESIS.

A través de la toma de presión y seguimiento mensual de los pacientes tratados con clortalidona o enalapril se espera observar una disminución en los valores de presión arterial y mediante el análisis de las muestras sanguíneas se observarán cambios en los parámetros hemorreológicos e inflamatorios.

Se espera encontrar diferencias entre los grupos (clortalidona y enalapril) y mediante un análisis estadístico descriptivo se determinará cuál de estos medicamentos, pertenecientes al cuadro básico de medicamentos, tiene mejor efecto antihipertensivo.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Materiales.

Equipo e instrumentos.	
Homogeinizador de tubos. (ADAMS Nutator 1105).	Balanza semianalítica. (Sartorius BP 21005).
Centrifugas para tubos. (Eppendorf 5702).	Balanza de dos platos. (OHAUS)
Centrifuga de Hematocrito. (ADAMS)	Baumanómetro aneroide. (Welch Allyn).
Viscosímetro (Brookfield RVDV-III Ultra C).	Estetoscopio. (Home Care).
Vortex. (Daigger Vortex Genie 2).	Lector de ELISA. (Espectrofotómetro). (Dynamica HALOMPR-96).
Kits para inmunoensayos. (Thermo y BioPlex).	Campana de flujo laminar. (Novatech CFLH-90).
Incubadora y Agitadora de Placas. (Grant-Bio PCH-2).	Lector y equipo de lavado Bio-Plex 2000.
Ultra congelador -80°C. (SO-LOW).	Micro centrifuga (Thermo Scientific Micro CL17)
Lector de Hematocrito. (SOL-BAT aparatos científicos).	Computadora. (ACER Windows XP).
Micro pipetas 0.5-1000 µL. (Biohit y Pipet Lite).	Micro pipeta multicanal 10-300 µL. (Sartorius Picus).

Material.

Vacutainer.	Cajas para refrigerar y congelar muestras.
Tubos vacutainer rojo y morado.	Placas de 96 pozos para inmunoensayos.
Agujas para vacutainer.	Papel kraft
Ligadura.	Papel parafilm.
Algodón.	Papel glasin.
Gradilla para tubos de distinto tamaño.	Espátulas.
Micro pipetas 0.5-1000 µL.	Cinta testigo.
Puntas para micro pipetas.	Etiquetas.
Tubos Eppendorf 0.5-2.0 mL.	Guantes.
Tubos cónicos 5-50 mL	Pisetas.
Gasas.	Cronómetro.
Tubos capilares.	Vasos de precipitado.
Plastilina.	Pipetas de transferencia.
Reservorio para micro pipeta multicanal.	Bote rojo para R.P.B.I.

Material biológico y reactivos.

Muestras de sangre.	Reactivos propios de cada kit
Agua bidestilada.	Hipoclorito de sodio al 10%
Etanol al 70%	

Métodos.

Determinación e integración de pacientes al estudio.

Se acudió a la consulta externa de la UMF 31 del IMSS para la evaluación de los pacientes que asisten a ésta y que mediante la toma de PA con baumanómetro se detectaron como hipertensos en estadio 1. Se determinó si cumplían con los criterios de inclusión y en caso de que así fuera, se les informó acerca de la realización del estudio y se les invitó a participar en el mismo. A los que aceptaron se les entregó una carta de consentimiento (Anexo I) la cual firmaron con previa resolución de dudas. Esta práctica se realizó dos días a la semana de 8:00 a 10:00 a.m. durante seis meses.

Formación de los grupos de trabajo.

Los grupos de trabajo se formaron de acuerdo a los siguientes criterios.

- PAS 130 mmHg: Grupo 1 (Cambios en el estilo de vida).
- PAS 140 mmHg: Grupo 2 (Clortalidona).
- PAS 150 mmHg: Grupo 3 (Enalapril).

Entrega de las indicaciones sobre el tratamiento a cada uno de los grupos.

- Grupo 1 (control). Cambios en el estilo de vida.
Se instruyó a cada paciente sobre las modificaciones que realizaría a su estilo de vida, de acuerdo a lo establecido por el JNC VII Report y mostradas en la tabla 6. Los pacientes fueron citados a consulta cada mes durante 4 meses y en las consultas de los meses 2 y 4 se les tomó muestras de sangre.
- Grupo 2. Tratamiento farmacológico con clortalidona.
Se les prescribió una dosis de 25 mg/día vía oral durante un mes para control y manejo de la PA, posteriormente se les citó a consulta para revisión clínica y toma de PA, en ésta se determinó si la dosis administrada era la adecuada o si era necesario cambiarla. Los pacientes se citaron a

consulta cada mes durante 4 meses, y en las consultas de los meses 2 y 4 se les tomó muestras de sangre.

- Grupo 3. Tratamiento farmacológico con enalapril.

Se les prescribió una dosis de 10 mg/día vía oral durante un mes para control y manejo de la PA, posteriormente se les citó a consulta para revisión clínica y toma de PA, en ésta se determinó si la dosis administrada era la adecuada o si era necesario cambiarla. Los pacientes se citaron a consulta cada mes durante 4 meses, y en las consultas de los meses 2 y 4 se les tomó muestras de sangre.

Toma, manejo y tratamiento inicial de muestras.

De la vena antecubital del brazo se tomaron muestras de 7 mL y 5 mL en tubos vacutainer sin anticoagulante (tapón rojo) y con EDTA (tapón morado) respectivamente, para las determinaciones correspondientes, una vez tomadas las muestras sanguíneas, se invirtió suavemente varias veces el tubo morado para homogeneizar la muestra con el anticoagulante, posteriormente se colocó en el homogeneizador de tubos, el tubo rojo se colocó en una gradilla y se dejó reposar por alrededor de 30 min. Ambos tubo se centrifugaron a 3500 rpm por 15 min. Se alicuotaron 500 µL del suero o plasma en tubos eppendorf de 600 µL y se etiquetaron, posteriormente se colocaron los tubos dentro de una caja previamente identificada y se sometieron a congelación a -80°C, reservando hasta que se utilizaron las muestras para las determinaciones correspondientes.

Viscosidad.

Se encendió el baño de agua y mantuvo a 37°C, se encendió el viscosímetro y eligió el modo 2 (standalone), oprimir el botón “motor on/off” para realizar el autocero y una vez finalizado se oprime cualquier botón, con ayuda de la llave se colocó el disco en el viscosímetro cuidando de no realizar movimientos bruscos. Se tomaron 500 µL de sangre del tubo morado, previamente homogeneizada y colocaron en el centro del pocillo evitando la formación de burbujas, se coloca y

embona el pocillo con el disco sujetándolo con el seguro. Se eligió 20 rpm y presionó “enter” y enseguida “motor on/off” para encender el motor, se capturaron los datos de viscosidad, tensión de cizallamiento (shear stress) y % de torque oprimiendo el botón “display” para cambiar de uno en uno, posteriormente se eligió 40 rpm, presionó “enter” y se repitieron los pasos anteriores para esta velocidad y 80 y 100 rpm. Los resultados se obtuvieron por duplicado, una vez terminado se oprimió el botón “motor on/off” para apagar el motor y se verificó que en la pantalla ya no se observaran datos, se desmontó el disco con la llave y se lavó con agua destilada, se secó y guardó, de igual forma se lavó y secó el pocillo. Finalmente se apagó el viscosímetro y el baño de agua.

Hematocrito.

Con la muestra del tubo color morado se llenó un tubo capilar (sin heparina) a tres cuartas partes dejando que la muestra lo llenara por capilaridad, con plastilina se selló uno de los extremos, se centrifugó a 1500 rpm durante 3 min y se leyó.

Determinación de NO.

- Preparación de reactivos.
 - Sulfanilamida 1%

Se pesaron 100 mg de sulfanilamida, se aforaron a 10 mL con ácido fosfórico (H_3PO_4) al 5%, se agitó e incubó a 30°C durante 10 min para facilitar su disolución, se guardó en oscuridad y a 0°C.
 - N-1-naftilendiamino (NED) 0.1%

Se pesaron 10 mg de NED, se aforaron a 10 mL con ácido fosfórico al 2% y se conservó en oscuridad y a 0°C
 - Estándar de nitrito de sodio (100 μ M/mL).

Se pesaron 69 mg de nitrito de sodio ($NaNO_2$), se aforaron a 10 mL con agua destilada para obtener una concentración de 100 mM/mL (solución concentrada), de ésta se tomaron 10 μ L y se aforó a 10 mL con agua destilada.

- Ácido fosfórico al 5%
Se tomaron 750 μL de H_3PO_4 concentrado y se aforó a 15 mL con agua destilada.
- Ácido fosfórico al 2%
Se tomaron 300 μL de H_3PO_4 concentrado y se aforó a 15 mL con agua destilada.

- Procedimiento.

La curva estándar se preparó por duplicado en la placa de ELISA de acuerdo a la siguiente tabla:

Conc. de NaNO_2	Vol. Final de NaNO_2 (μL)	Agua destilada (μL)
0	0	50
2	1	49
4	2	48
8	4	46
15	7.5	42.5
30	15	35
50	25	25
100	50	0

En los pozos restantes y de acuerdo a la planeación de las muestras se colocó 20 μL de cada una, se adicionaron 50 μL de sulfanilamida al 1% a todos los pozos (curva estándar y muestras) y agitó suavemente, se cubrió e incubó a 25 °C por 15 min en oscuridad, posteriormente se agregó 50 μL de NED al 0.1% a todos los pozos (curva estándar y muestras), se volvió a agitar, cubrir e incubar y una vez terminado el tiempo se leyó en el lector de ELISA a 540 nm.

Determinación IL-1.

Todas las muestras y reactivos se colocaron a temperatura ambiente 30 min antes de empezar a hacer el ensayo.

Preparación de reactivos.

- Buffer de lavado. Se etiquetó un recipiente de plástico como “buffer de lavado”, se colocaron 870 mL de agua bidestilada y se adicionaron 30 mL de buffer de lavado 30x.
- Estándares. (Preparados justo antes de ser utilizados). Se reconstituyó el liofilizado en 1050 μL de agua ultra pura invirtiendo el tubo durante aproximadamente 1 min. Seis tubos eppendorf de 600 μL fueron etiquetados como: 400, 160, 64, 25.6, 10.24 y 0 pg/mL; en estos se pipeteó 240 μL de diluyente para estándar en cada uno.

Se tomó 160 μL del estándar reconstituido en el primer tubo (400 pg/mL) y se mezcló con el vortex para posteriormente pasar 160 μL de esta dilución al segundo tubo y mezclar. Se continuó con esta serie de diluciones tres veces más hasta el tubo etiquetado como 10.24 pg/mL.

- Estreptavidina-HRP. Se preparó inmediatamente antes de usar mezclando 2.5 μL de la estreptavidina-HRP concentrada con 1 mL de buffer diluyente de estreptavidina por cada tira de 8 pozos usada en el ensayo.

Procedimiento.

Se adicionaron 50 μL de los estándares y muestras por duplicado en la placa, posteriormente cubrirla con una mica adhesiva e incubar a temperatura ambiente por una hora. Después se adicionaron 50 μL del reactivo con anticuerpos biomarcados a cada pozo y nuevamente la placa se cubrió con una mica adhesiva e incubó a temperatura ambiente por una hora.

Pasados los 60 min se retiró la mica adhesiva y lavó tres veces la placa, vaciando el contenido y agregando a presión con una piseta el buffer de lavado en cada uno de los pozos; se secó invirtiendo la placa sobre gasas secas.

Ya lavada la placa se adicionó a cada pozo 100 μ L de la solución de estreptavidina preparada y se cubrió con una nueva mica adhesiva para incubarla a temperatura ambiente por 30 min. Terminado el tiempo se desprendió cuidadosamente la mica y la placa se lavó tres veces de la misma manera en que se había hecho anteriormente.

Después se adicionaron 100 μ L de la solución de TMB en cada pozo e incubó la reacción enzimática a temperatura ambiente en obscuridad por 30 min sin cubrir la placa con aluminio o mica adhesiva. Finalmente la reacción se detuvo por adición de 100 μ L de “solución stop” en cada pozo y la absorbancia se midió a 450 nm dentro de los primeros 30 min después de detenida la reacción. La concentración de IL-1 en las muestras se calculó por interpolación en la curva estándar.

Determinación de IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ TNF- α .

Esta determinación se realizó en el Laboratorio de Inmunología y Genética del edificio de investigación en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) a cargo del Dr. Luis Jiménez.

Lo primero que se realizó fue el encendido y calibración del equipo 30 min antes de iniciar el ensayo, se eligió el método de lavado por separación magnética para placas de fondo plano Bio-Plex Pro.

Todas las muestras y reactivos se colocaron a temperatura ambiente media hora antes de iniciar el ensayo.

- Preparación de estándares. Se reconstituyó el liofilizado con 500 μ L de diluyente de estándar agitando vigorosamente por 3 s, después se incubó en hielo por 30 min. Nueve tubos de polipropileno de 1.5 mL se etiquetaron de S1 a S8 y blanco.

Se agregó 72 μ L del diluyente para estándar al tubo S1 y 150 μ L a los demás tubos; se agitó vigorosamente el estándar reconstituido y se agregaron 128 μ L al tubo S1. Posteriormente se realizó una serie de diluciones 1:4 tomando 50 μ L del tubo S1 y vertiéndolos al tubo S2, continuando con éste

procedimiento hasta el tubo S8 y mezclando vigorosamente entre cada transvasado.

- Preparación de las cuentas. A un tubo de 15 mL se añadió 5 μ L de cuentas (10x) y 45 μ L de buffer por cada pozo utilizado en el ensayo. Las cuentas preparadas se protegieron de la luz con papel aluminio.

Corrida del ensayo.

La placa se prehumedeció con 100 μ L de buffer y el líquido se retiró con el equipo de lavado para posteriormente agregar con una micropipeta multicanal 50 μ L de las cuentas diluidas a cada pozo, posteriormente los pozos se lavaron dos veces con el equipo de lavado.

Se homogeneizaron con un vortex los estándares diluidos, blancos, muestras y controles para añadir 50 μ L de cada uno en sus respectivos pozos; terminado lo anterior se incubó en agitación a temperatura ambiente por 30 min.

Los anticuerpos de detección se prepararon mientras las muestras se encontraban en incubación, esto se realizó agregando a un tubo de 15 mL 2.5 μ L de anticuerpo de detección (10x) y 25 μ L de diluyente de anticuerpo de detección por cada pozo utilizado. Después de incubar las muestras la placa se lavó tres veces.

Con una micropipeta multicanal se añadieron a cada pozo 25 μ L de los anticuerpos diluidos y se cubrió la placa con una mica selladora para colocarla en incubación y agitación a temperatura ambiente durante 30 min.

Diez minutos antes de terminar la incubación se preparó en un tubo de polipropileno de 15 mL la estreptavidina-PE, para lo cual se tomó 0.5 μ L de la estreptavidina (100x) y 45 μ L del buffer de ensayo por cada pozo utilizado. La solución se protegió de la luz hasta que se utilizó.

Después de la incubación de los anticuerpos de detección la placa se lavó tres veces; se agitó la estreptavidina-PE diluida y se vertió en un reservorio para adicionar 50 μ L a cada pozo utilizado. Nuevamente se incubó con agitación a

temperatura ambiente por 10 min y terminada la incubación se removió lentamente la mica de protección para lavar los pozos tres veces.

Por último se adicionó 125 μ L de buffer de ensayo a cada pozo, se cubrió la placa y se colocó en agitación a temperatura ambiente a 1100 rpm para finalmente colocar en el lector, el cual proporciona directamente las concentraciones de cada una de las muestras.

Diseño estadístico.

Estadística descriptiva.

Expresar todos los resultados como medias +/- desviación estándar y determinar la significancia estadística por t de Student con $p < 0.05$.

7. RESULTADOS

- **Características basales.**

Un total de 23 pacientes fueron incluidos en el presente estudio, los cuales fueron divididos en tres grupos de trabajo, enalapril (EN), clortalidona (CL) y cambios en el estilo de vida (VI); las características generales se encuentran resumidas en la tabla 1R, por su parte en la tabla 2R se muestran los valores iniciales de presión arterial, así como el tamaño de muestra para cada uno de los grupos.

	n (%)
GÉNERO	
Femenino	12 (52.2 %)
Masculino	11 (47.8 %)
FACTORES DE RIESGO	
Tabaquismo	
Si	3 (13 %)
No	20 (87 %)
Alcoholismo	
Si	10 (43.5 %)
No	13 (56.5 %)
$\bar{Y} \pm \sigma$	
EDAD (años)	49 \pm 11
PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	
PAS	140.74 \pm 10.12
PAD	92.35 \pm 6.92
IMC (kg/m²)	29.73 \pm 5.12
GLUCOSA (mg/dL)	95.59 \pm 7.93
COLESTEROL (mg/dL)	200.64 \pm 43.27
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	221.82 \pm 132.28

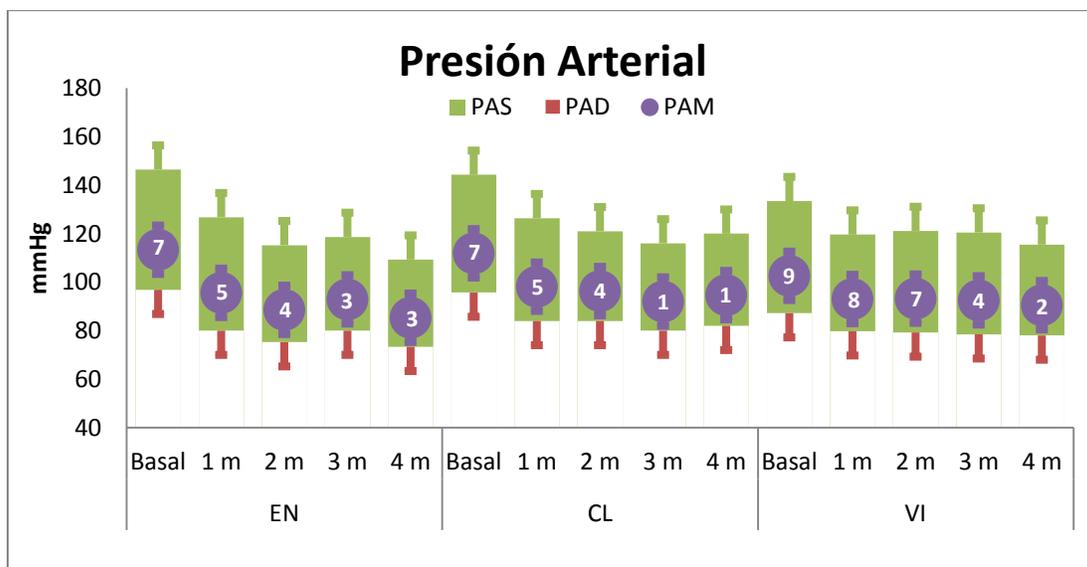
Tabla 1R. Características basales

Grupo	n	PAS	PAD	PAM
Enalapril (EN)	7	146.43 ± 4.76	96.86± 7.38	113.38 ± 5.66
Clortalidona (CL)	7	144.29 ± 7.52	95.71 ± 4.23	111.90 ± 3.66
Cambios en el estilo de vida (VI)	9	133.44± 11.13	87.22± 7.38	102.63 ± 6.83

Tabla 2R. Grupos de trabajo.

- **Presión Arterial.**

La media y desviación estándar de la presión arterial sistólica, diastólica y media se muestran en la gráfica 1R y tabla 3R, en ambos casos se observa una disminución de la presión arterial en los tres grupos hasta cifras óptimas de acuerdo con la NOM-030-SSA2-2009 Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Sin embargo aunque el grupo VI muestra un descenso en las cifras de presión arterial éste no es estadísticamente significativo, caso contrario a lo que sucede en los otros grupos, CL y EN, donde se encuentra diferencia significativa en la presión diastólica en los dos grupos con $p < 0.05$ en ambos casos y para el grupo EN también se encontró diferencia significativa en la presión sistólica con $p < 0.01$.



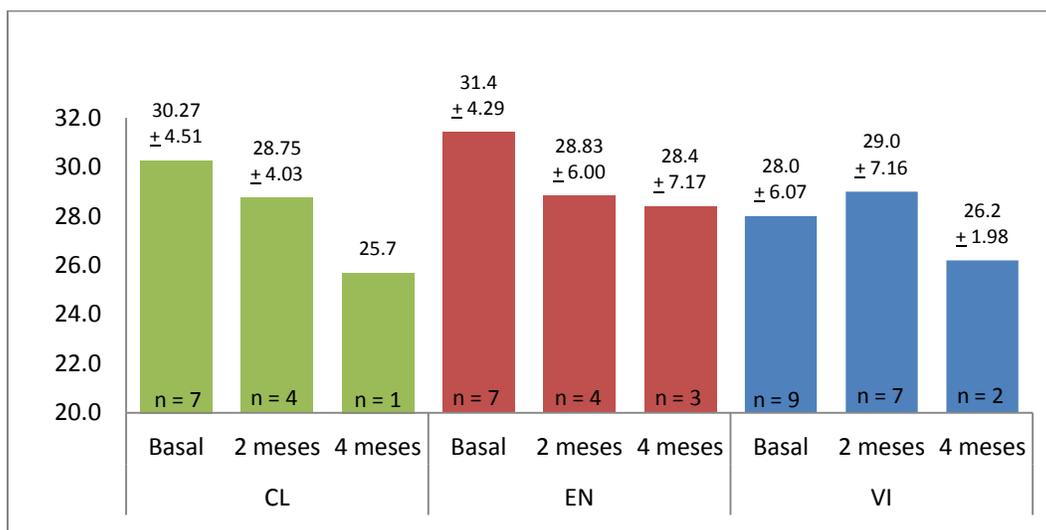
Gráfica 1R. Disminución de la presión arterial durante el seguimiento a 4 meses.

	Basal	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Grupo EN					
PAS	146.43 ± 4.76	126.80 ± 10.83	115.25 ± 6.40	118.67 ± 9.02	109.33 ± 1.15
PAD	96.86 ± 7.38	80.00 ± 11.66	75.25 ± 8.62	80.00 ± 10.00	73.33 ± 11.51
PAM	113.38 ± 5.66	95.60 ± 11.16	88.58 ± 6.95	92.89 ± 8.70	85.33 ± 8.08
Grupo CL					
PAS	144.29± 7.52	126.40± 8.65	121.00± 14.28	116.00± 8.49	120.00
PAD	95.71± 4.23	84.00± 11.40	84.00± 4.90	80.00± 0.00	82.00
PAM	111.90± 3.66	98.13± 9.81	96.33± 8.01	92.00± 2.83	94.67
Grupo VI					
PAS	133.44± 11.13	119.63± 9.68	121.13± 12.96	120.50± 9.15	115.50± 14.85
PAD	87.22± 7.38	79.75± 7.89	79.25± 7.85	78.50± 11.36	78.00± 22.63
PAM	102.63± 6.83	93.04± 8.33	93.21± 8.26	92.50± 10.01	90.50± 20.03

Tabla 3R. Media y desviación estándar de la presión arterial durante el seguimiento de los pacientes.

- **IMC.**

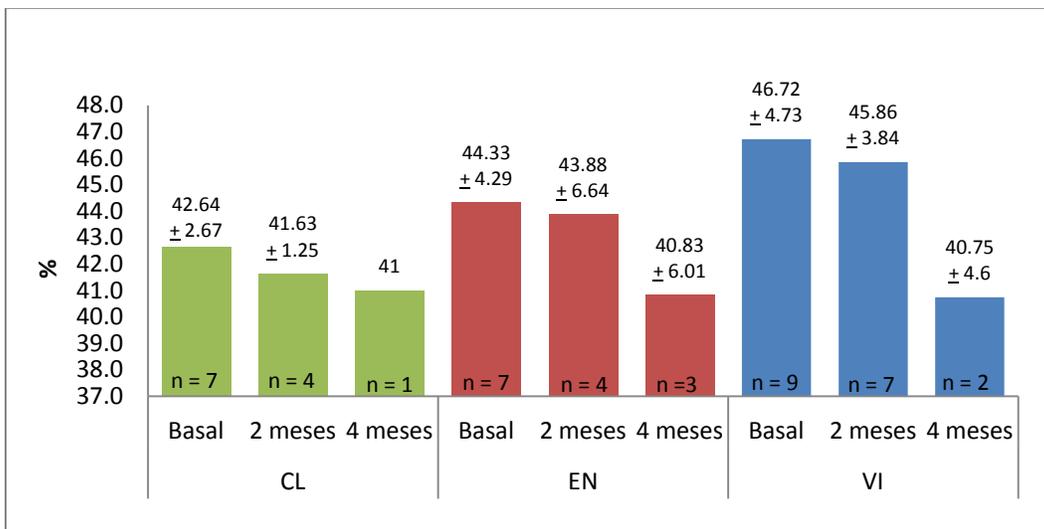
Los cambios referentes a la disminución de peso se ven reflejados en la gráfica 2R, la cual representa la variación del IMC durante el periodo de estudio y aunque se observa una disminución entre los valores iniciales y al final del estudio en los tres grupos, dicha diferencia no es estadísticamente significativa.



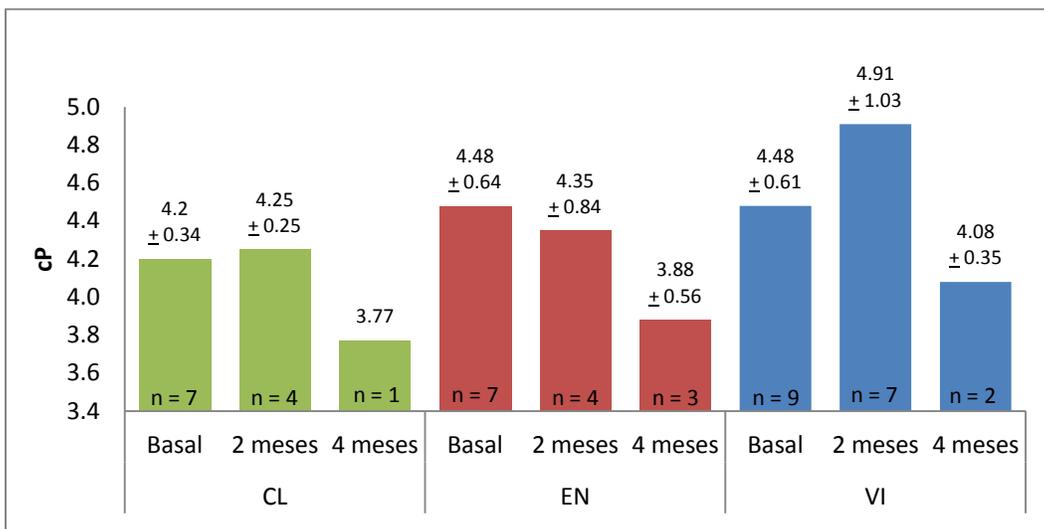
Gráfica 2R. Disminución del IMC (Kg/m²) durante el seguimiento a 4 meses.

- **Hemorreología.**

En las gráficas 3R y 4R, hematocrito y viscosidad respectivamente, se observa una correlación entre los valores obtenidos en las mediciones de ambos parámetros y aunque en ambos casos se nota una disminución entre las tomas realizadas al inicio del estudio y al término de éste, la disminución de la viscosidad no fue significativa en ninguno de los grupos; por otro lado referente al hematocrito en los grupos EN y VI se encontró diferencia significativa con $p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente.



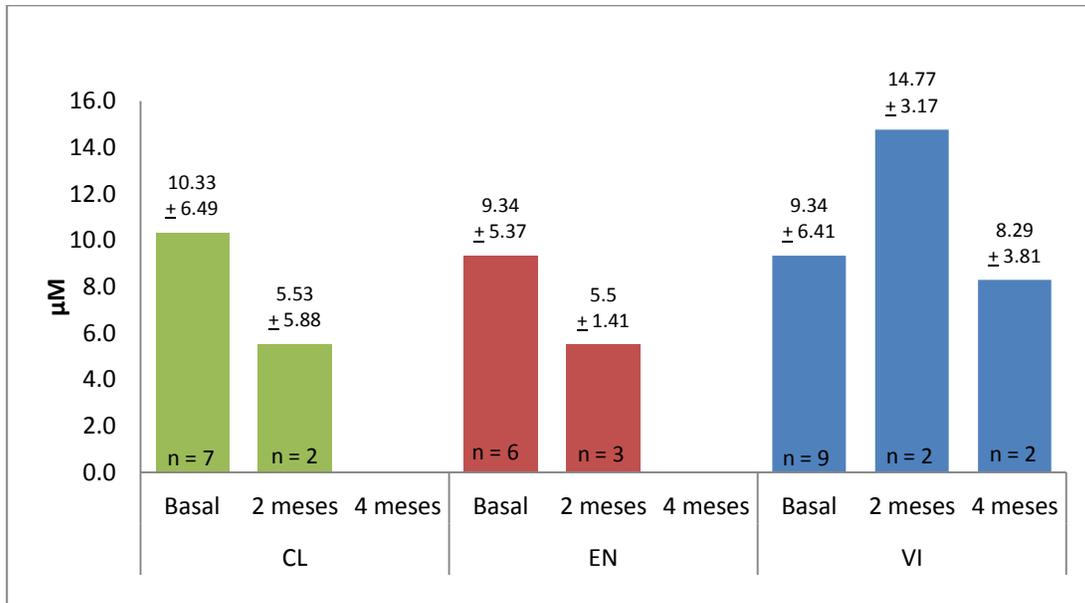
Gráfica 3R. Disminución del hematocrito durante el seguimiento a 4 meses.



Gráfica 4R. Disminución de la viscosidad durante el seguimiento a 4 meses.

- **Óxido nítrico.**

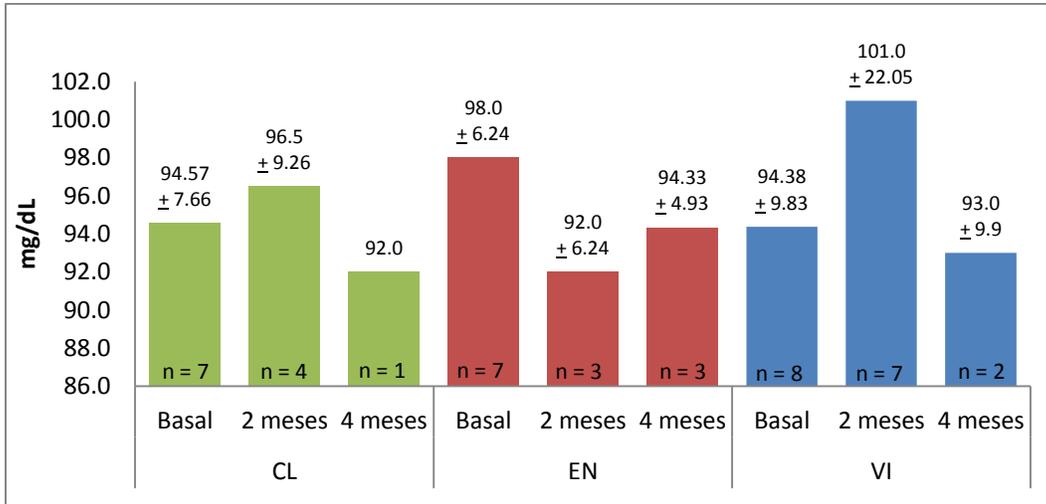
Los resultados obtenidos en la determinación de óxido nítrico se muestran en la gráfica 5R, sin embargo, la diferencia en el tamaño de la muestra y las desviaciones estándar tan elevadas no permiten determinar claramente el efecto que tuvieron los diferentes tratamientos sobre los niveles séricos de esta molécula.



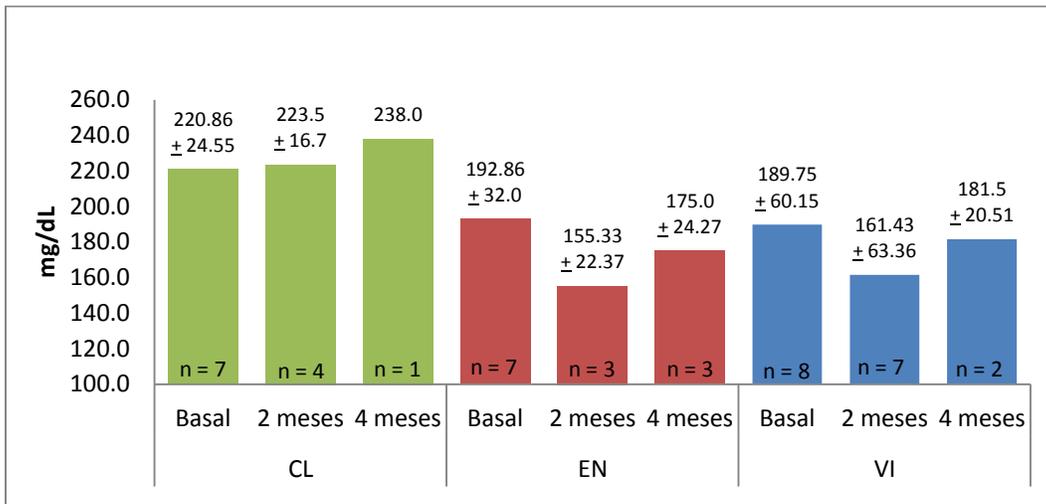
Gráfica 5R. Valores de óxido nítrico.

- **Glucosa, colesterol y triglicéridos.**

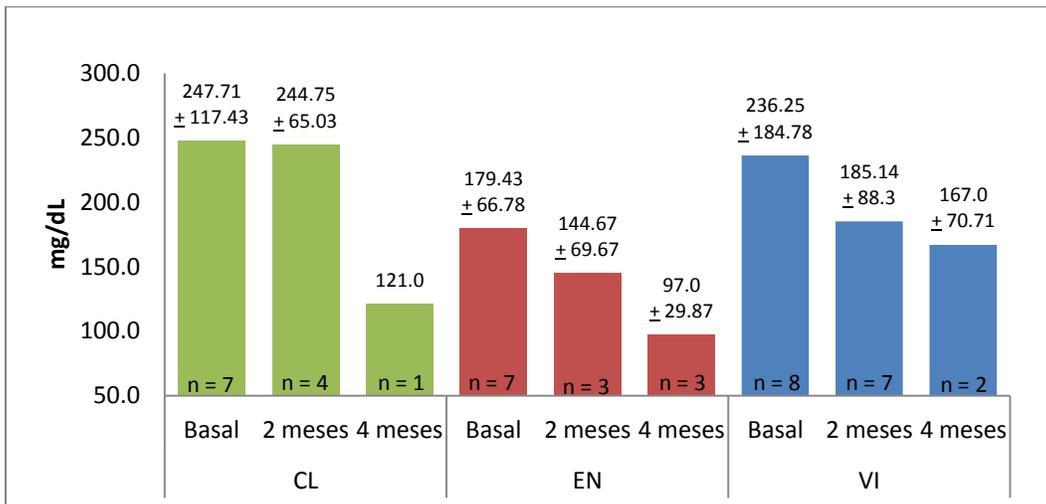
Dentro de los estudios basales realizados a los pacientes por parte de la UMF 31, se les hizo determinación sérica de glucosa, colesterol total y triglicéridos, los resultados recabados se muestran en las gráficas 6R, 7R y 8R respectivamente, sin embargo aunque se observa una disminución en éstos a lo largo de los cuatro meses de estudio, en el caso de glucosa y colesterol dicha diferencia no es lo suficientemente grande para ser estadísticamente significativa en ninguno de los tres grupos, no obstante con respecto a los valores de triglicéridos para el grupo de clortalidona, la diferencia entre los valores basales y dos meses después es significativa con $p < 0.05$.



Gráfica 6R. Valores de glucosa sérica.



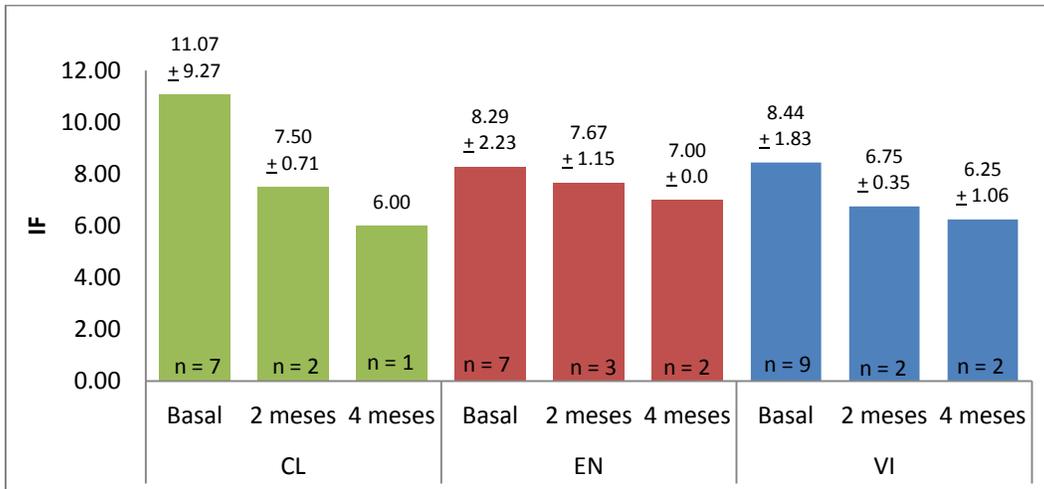
Gráfica 7R. Valores de colesterol total sérico.



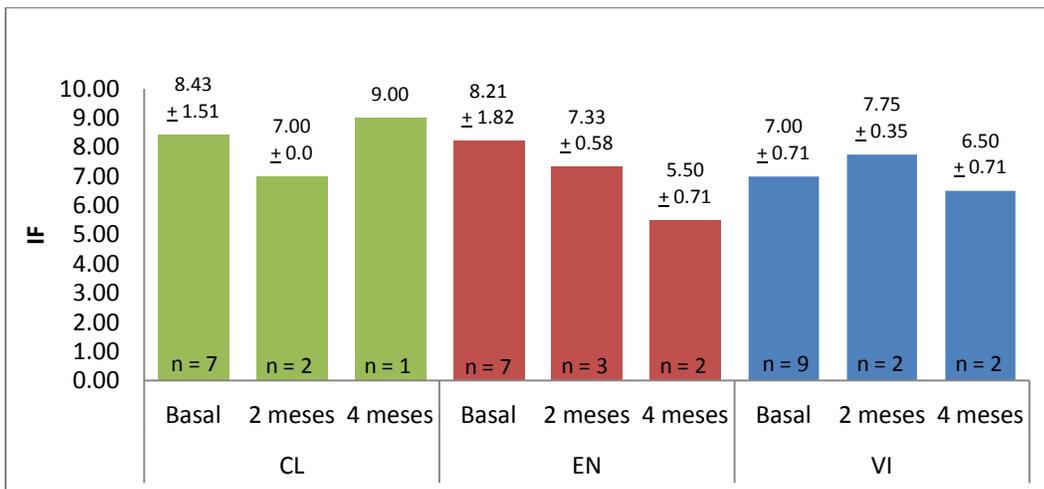
Gráfica 8R. Valores de triglicéridos sérico.

- **Citocinas inflamatorias.**

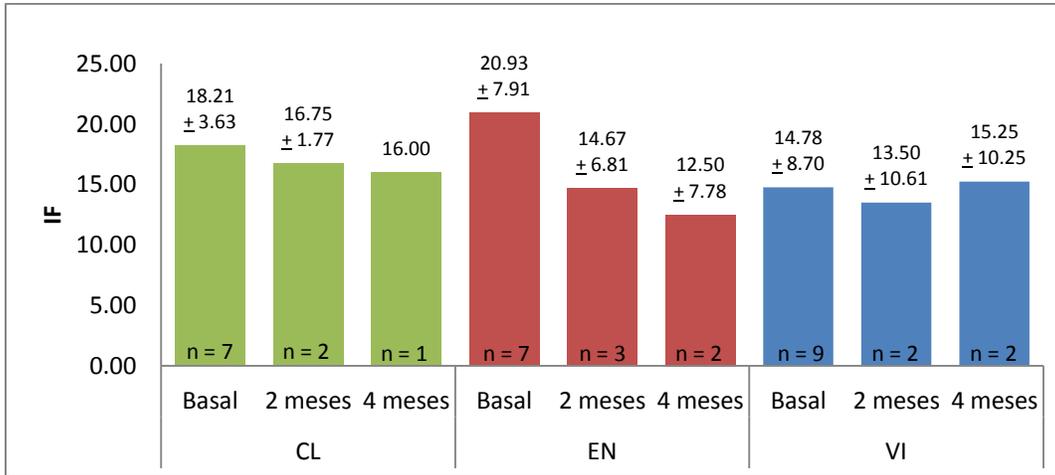
En las gráficas 9R – 14R se muestran los resultados de IL-2, IL-4, IL-10, GM-CSF, INF- γ y TNF- α , se puede observar que los resultados se muestran como intensidad de fluorescencia (IF) y no en concentración (pg/mL), esto es debido a que los valores obtenidos fueron muy bajos y no fue posible calcular la concentración con la curva estándar empleada, sin embargo se muestran las gráficas con la finalidad de mostrar las citocinas inflamatorias que fueron medidas y que en caso de poder haber calculado concentraciones, se hubiera notado una disminución entre los valores iniciales y los finales en los tres grupos.



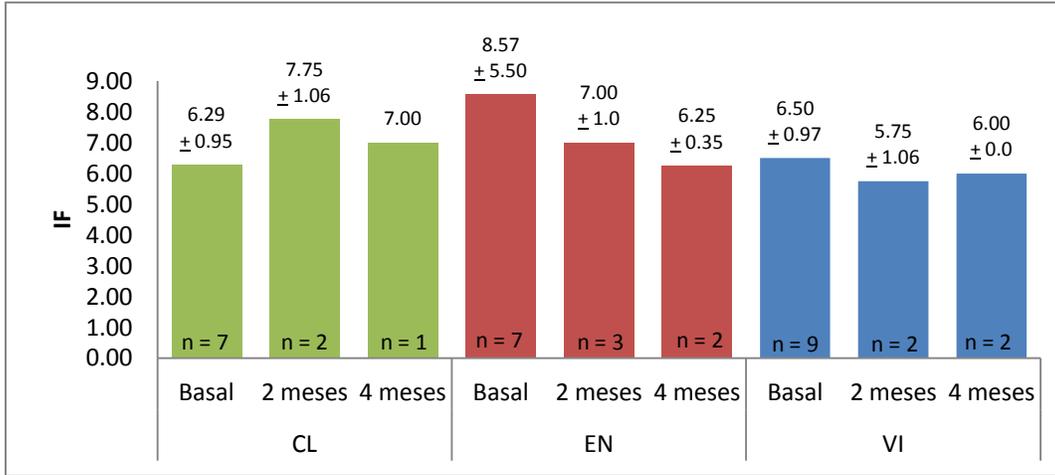
Gráfica 9R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de IL-2 en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.



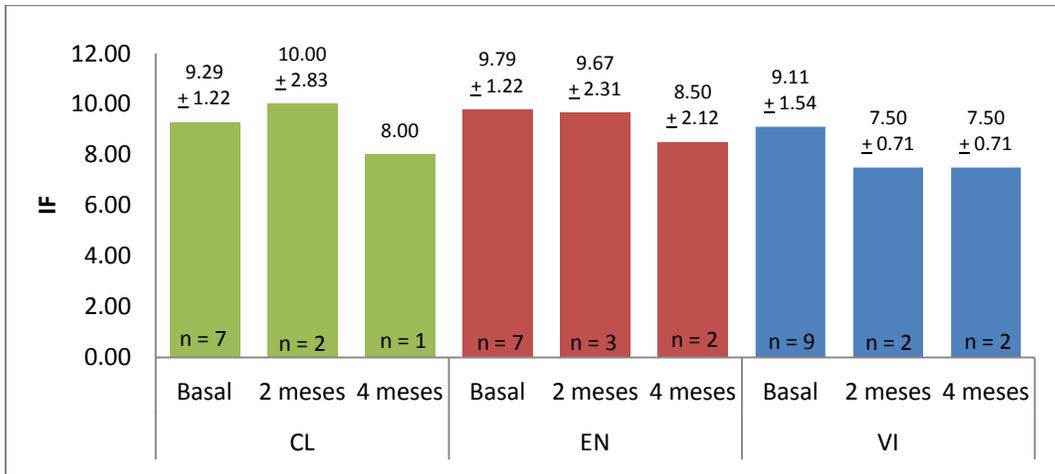
Gráfica 10R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de IL-4 en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.



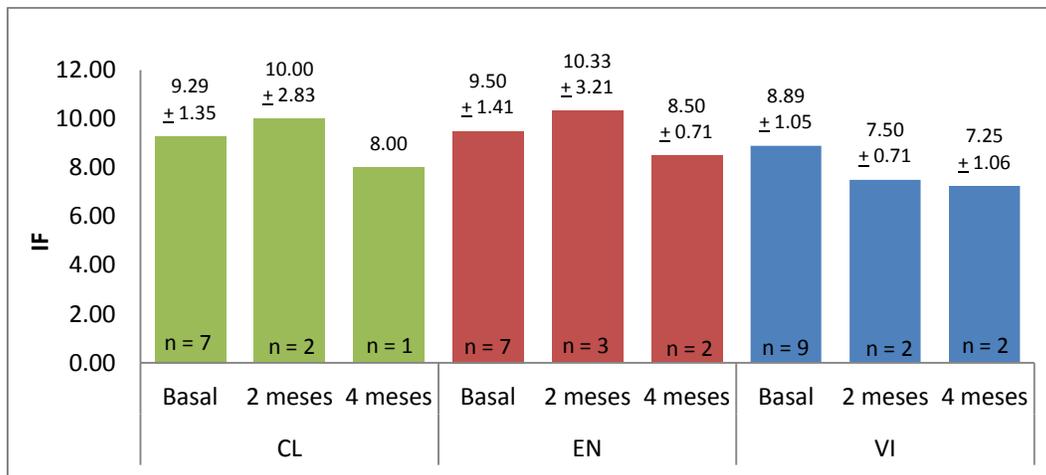
Gráfica 11R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de IL-10 en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.



Gráfica 12R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de GM-CSF en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.

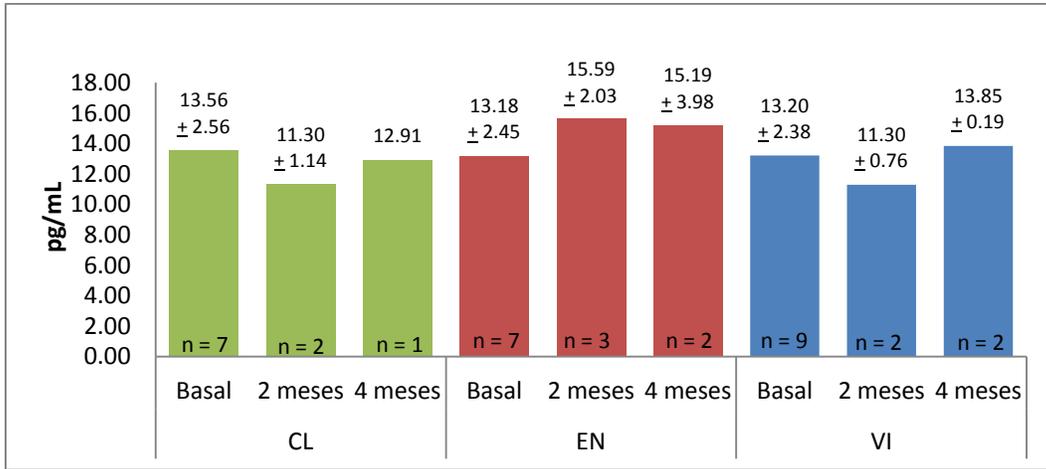


Gráfica 13R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de IFN-γ en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.

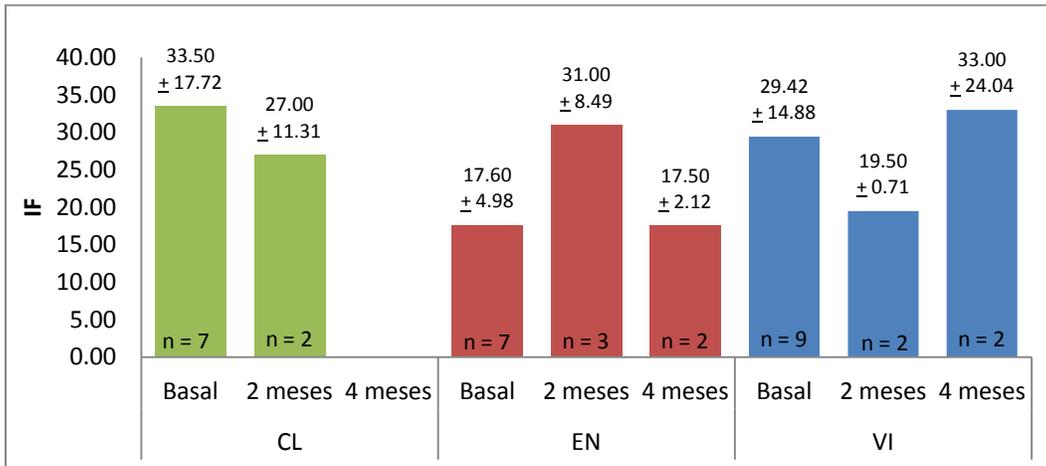


Gráfica 14R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de TNF- α en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.

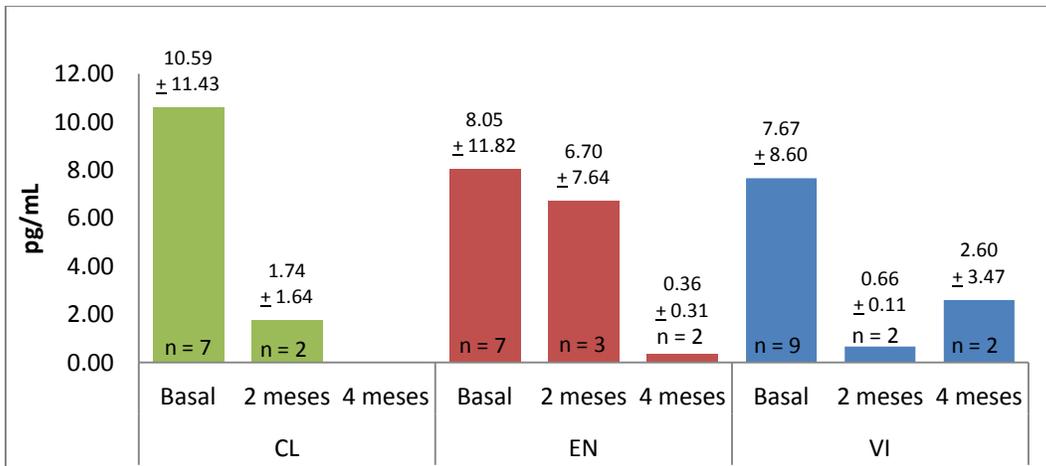
Por otro lado referente a las mediciones de IL-1 e IL-8 si fue posible calcular las concentraciones séricas, para el caso de la primera los resultados se muestran en la gráfica 15R, como se puede observar, éstos no son concluyentes ya que no es posible identificar un patrón de descenso o aumento y para los datos del grupo CL donde sí se aprecia una disminución entre los valores basales y 2 meses después la diferencia no es significativa. En las gráficas 16R y 17R se muestran la intensidad de fluorescencia y concentración respectivamente para la medición de IL-8, se colocan ambas gráficas ya que aunque si es posible calcular concentraciones éstas varían mucho entre si, logrando que la diferencia entre los valores del mismo grupo se perciba muy grande, sin embargo, a pesar de que todos los grupos muestran una disminución en las concentraciones de IL-8, la diferencia no es estadísticamente significativa; es importante señalar que para el caso del grupo CL en la medición a cuatro meses, se aplicó la prueba estadística de Dixon para valores atípicos y de acuerdo a lo obtenido en ésta fue necesario eliminar el dato.



Gráfica 15R. Concentraciones séricas (pg/mL) de IL-1 durante el seguimiento a 4 meses.

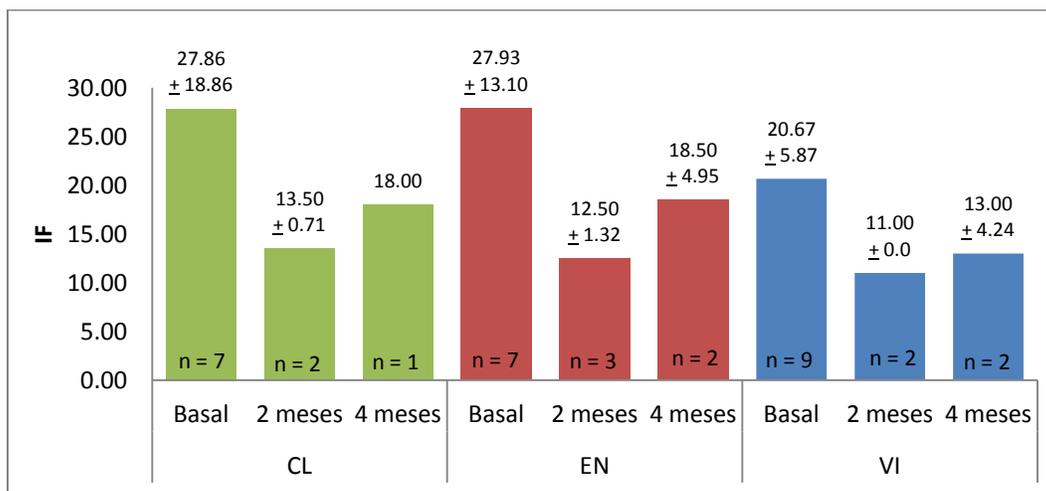


Gráfica 16R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de IL-8 en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.



Gráfica 17R. Concentraciones séricas (pg/mL) de IL-8 durante el seguimiento a 4 meses.

Referente a la medición de IL-6 con los resultados obtenidos fue posible calcular las concentraciones (pg/mL) basales para los grupos CL y EN obteniendo valores de 2.55 ± 1.91 y 1.31 ± 1.45 respectivamente, sin embargo las concentraciones en las muestras posteriores fueron muy bajas por lo que no fue posible determinarlas, es por esto que en la gráfica 18R se muestran los valores de intensidad de fluorescencia (IF), en ésta gráfica es posible observar una disminución entre los valores basales y 4 meses después en los tres grupos.



Gráfica 18R. Intensidad de Fluorescencia (IF) de IL-6 en muestras de suero durante el seguimiento a 4 meses.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A nivel mundial la hipertensión arterial (HTA) es uno de las principales factores de riesgo cardiovascular, siendo este tipo de enfermedades una de las principales causas de muerte en la población, es por esto que mediante diversos estudios se han determinado los diferentes factores que influyen en el desarrollo y padecimiento de HTA, así como los distintos tratamientos para bajar y controlar en valores óptimos la presión arterial, no obstante es de considerarse que no es posible englobar a toda la población mundial bajo los mismos aspectos, ya que en cada país e incluso dentro de los mismos países existen diversos y diferentes factores que afectan a la población.

La población de estudio de la presente investigación pertenece a la delegación Iztapalapa del Distrito Federal, durante seis meses (4 – 5 h semanales) se acudió a la Unidad de Medicina Familiar (UMF) N° 31 del IMSS ubicada en dicha demarcación, durante este tiempo se les midió la presión arterial a 730 pacientes, 477 mujeres y 253 hombres, de los cuales solo el 14% (102 pacientes) contaba con diagnóstico previo y tratamiento para HTA, en su mayoría (65%) tratados con enalapril, seguido por captopril (12%) y la combinación enalapril/clortalidona (12%), el resto de los pacientes (11%) tratados con clortalidona.

Durante este periodo de tiempo se encontraron 30 pacientes (4%) con diagnóstico reciente y sin tratamiento previo, que además cumplían con los criterios de aceptación, sin embargo de los 30 sólo 23 aceptaron ingresar al estudio, de éstos el 52.2% son mujeres y 47.8% hombres, como se puede observar estos resultados difieren un poco con respecto a los obtenidos en la ENSANUT¹⁵ 2012, en la que la prevalencia de HTA es menor en las mujeres que en los hombres (30.8% y 33.3% respectivamente) sin embargo esta diferencia se puede deber principalmente a que como ya se mencionó anteriormente la población de estudio pertenece a la delegación Iztapalapa que de acuerdo con los resultados obtenidos por el INEGI en el censo de población y vivienda⁶⁷ 2010 el 51.5% de la población en esta demarcación pertenece al sexo femenino mientras que el 48.5% es del sexo

masculino, además de que del total de derechohabientes al IMSS en esta delegación el 52.7% son mujeres y el 47.3% hombres, tomando en cuenta estos datos se puede considerar que los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con los registrados en la literatura. En lo que respecta a la edad el promedio en el grupo de trabajo se encontró en 49 ± 11 años, lo que concuerda con lo reportado en la ENSANUT 2012, donde el mayor número de hallazgos de HTA se encontró en personas con una edad entre 30-59 años.

Como se puede observar en la tabla 1R y en la gráfica 2R, el Índice de Masa Corporal (IMC) de la población de estudio (29.73 ± 5.12) se encuentra entre los valores de clasificación de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la OMS, $IMC \geq 25$ e $IMC \geq 30$ respectivamente, estos datos son respaldados por los resultados obtenidos en la ENSANUT 2012 donde se observó que existe una mayor prevalencia de HTA en personas con obesidad (42.3%) que en personas con IMC normal (18.5%). Distintos estudios epidemiológicos han demostrado una estrecha relación entre la obesidad y la HTA, según los datos del estudio de Framingham⁶⁸ la obesidad justifica el 78% y el 65% de la HTA en hombres y mujeres respectivamente, esta asociación varía con la edad, sexo y raza. Sin embargo esta relación está asociada con mecanismos multifactoriales, entre los que se encuentran la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y la resistencia a la insulina que en consecuencia produce una hiperinsulinemia, la insulina reduce la excreción renal de sodio y a través de ello podría expandir el volumen extracelular y la volemia, aumentando el gasto cardíaco y la resistencia periférica, que son los principales componentes reguladores de la presión arterial. Además de la hiperinsulinemia existen otros mecanismos como la hiperleptinemia, hipercortisolemia, la disfunción renal, la alteración vascular, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la actividad del péptido natriurético que explican la hipertensión en el sujeto obeso, a largo plazo la obesidad produce fallo renal con pérdida de nefronas funcionantes contribuyendo al aumento de presión arterial y creando así un círculo vicioso.⁶⁹

Esta relación entre el peso y la presión arterial se observó a lo largo del estudio y en las gráficas 1R y 2R se puede notar que los tres grupos mostraron pérdida de peso y disminución en los valores de presión arterial, si se considera que el grupo VI no recibió ningún tratamiento farmacológico y que de forma paralela con los otros dos grupos mostró disminución de peso y de presión arterial podría considerarse que de seguir un buen régimen alimenticio con la consecuente disminución en la ingesta diaria de sal (NaCl), así como realizar ejercicio de manera cotidiana se pueden alcanzar valores óptimos de presión arterial sin necesidad de recurrir a tratamiento farmacológico, lo que disminuiría los costos de atención y por otro lado el paciente no tendría que pasar el resto de su vida tomando medicamentos para controlar su presión arterial disminuyendo así también la resistencia que genera el organismo a los medicamentos y los posibles efectos secundarios que se pudieran presentar a corto, mediano o largo plazo, además de que llevar un buen estilo de vida no sólo mostrará efectos benéficos sobre la hipertensión.

Por otro lado en la gráficas 3R y 4R se muestran los resultados obtenidos para los parámetros hemorreológicos evaluados, en ambos casos se distingue una disminución entre los valores iniciales y cuatro meses después, sin embargo para el caso de la viscosidad (gráfica 4R) esta disminución no es estadísticamente significativa, no obstante puede estar relacionada con la reducción en los valores de la presión arterial, Foresto y col⁷⁰ sugieren que en la HTA todos los determinantes de la reología sanguínea se encuentran alterados, lo que puede generar un estado de hiperviscosidad que se encuentra correlacionado con las cifras de presión arterial y la gravedad de las complicaciones, en esta misma investigación además del aumento de la viscosidad se encontraron diferencias en la agregación eritrocitaria entre poblaciones con HTA y normales, debido a que la agregación anormal de los glóbulos rojos (en forma de *clúster*) condiciona una disminución de la oxigenación tisular que origina un aumento en la resistencia periférica aumentando la presión arterial, por lo que al bajar la presión arterial a

valores óptimos también se logra una disminución en la viscosidad sanguínea fenómeno que puede ser observado en la gráfica 4R.

Referente a los resultados obtenidos en la medición de hematocrito se observa el mismo efecto de disminución al igual que en la viscosidad, esto se debe a que ambos parámetros se encuentran directamente relacionados, por lo que una reducción en la viscosidad sanguínea se verá reflejada en forma lineal en el hematocrito, sin embargo en este caso la disminución es significativa para los grupos EN y VI con $p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente.

En la gráfica 5R se muestran los resultados obtenidos para la determinación de óxido nítrico, sin embargo debido a la naturaleza de la gráfica y aunado a las desviaciones estándar tan grandes y las diferencias en los tamaños de muestra intra e intergrupales no es posible apreciar de forma clara el comportamiento de esta molécula durante el periodo de tratamiento, e incluso podría considerarse hasta cierto punto una gráfica errónea, debido a que el endotelio se encuentra involucrado en múltiples funciones, sintetizando, metabolizando y liberando diferentes sustancias, entre estas el óxido nítrico, no obstante el endotelio es un órgano diana de la hipertensión ya que, como consecuencia de su localización anatómica, está expuesto a fuerzas mecánicas sanguíneas. El principal mecanismo inductor y mediador de la disfunción endotelial es la HTA, responsable de un incremento de las fuerzas de roce sobre las células endoteliales vasculares, esto da lugar a modificaciones estructurales y/o funcionales que afectan la producción o la liberación de los distintos factores vasoactivos, así como a la respuesta de dichos agentes. La disfunción endotelial se manifiesta como una reducida respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio o mayor respuesta constrictora dependiente o independiente del endotelio⁷¹, es decir, que cuando una persona padece de HTA su capacidad de producción y liberación de óxido nítrico y en consecuencia la capacidad vasodilatadora se ve notablemente disminuida debido a la disfunción endotelial causada por esta patología, por lo que los resultados esperados para la determinación de esta molécula hubieran sido lo

contrario a lo que se observa en la gráfica, es decir, valores bajos en la determinación basal debidos a la presión arterial elevada con la consecuente elevación durante el periodo de estudio causado por la disminución de la presión arterial. Es por esto que estos resultados no se consideran concluyentes dentro de esta investigación y su presentación en el trabajo se debe más que nada para demostrar que la determinación fue realizada.

De acuerdo a los resultados mostrados en las gráficas 6R, 7R y 8R, podría considerarse que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio están cayendo dentro de la clasificación de síndrome metabólico (SM), ya que su diagnóstico es sencillo y se basa en la presencia de al menos tres de los cinco criterios diagnósticos: HTA, obesidad abdominal, aumento en los niveles de glucosa, valores altos de triglicéridos y valores bajos de HDL. De la población de estudio el 100% se encuentra dentro de la clasificación de prehipertensión o hipertensión, el 83% presenta sobrepeso u obesidad y el 48% presenta valores elevados de triglicéridos y colesterol total (dislipidemia), sin embargo referente a ésta última patología la mayoría de los estudios coincide en que los sujetos que presentan HTA tienen más frecuentemente alteraciones del metabolismo hidrocarbonado desarrollando dislipidemia, esta asociación conduce además al aumento de riesgo cardiovascular, aumentando la rigidez arterial y multiplica el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular.⁷² Sin embargo se sabe que el control del sobrepeso, una dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico son las estrategias globales para el control de los factores de riesgo cardiovascular, esto se puede observar en las gráficas 2R, 7R y 8R en donde la disminución del IMC se encuentra acompañada de la reducción en los niveles de colesterol y triglicéridos, sin embargo referente a éstos dos últimos aunque en ambos se observó una disminución ésta no fue estadísticamente significativa, con la excepción de los niveles de triglicéridos para el grupo CL entre las mediciones basales y dos meses después, donde la diferencia es significativa con $p < 0.05$, sin embargo este puede deberse a que este era el grupo con los pacientes que tenían los niveles más elevados de triglicéridos por lo que además de la dieta fue

necesario prescribir medicamento para facilitar su reducción, sin embargo se vuelve a hacer notar que el grupo VI también mostró una disminución marcada en los valores de triglicéridos y colesterol, por lo que se puede reafirmar lo que otros estudios anteriores han propuesto, que el hecho de llevar un estilo de vida saludable nos ayudará a alcanzar una homeostasis consiguiendo así evitar tomar medicamentos para diferentes patologías que pueden ser controladas de forma sencilla.

Las citocinas son mediadores químicos que se producen en respuesta a la agresión a un tejido y causan una respuesta inflamatoria, la disfunción endotelial no sólo favorece el proceso inflamatorio, sino que también la respuesta inflamatoria está asociada a alteraciones funcionales del endotelio, tomando en cuenta que la hipertensión arterial está asociada a disfunción endotelial y que ésta se correlaciona con inflamación, se podría pensar que la hipertensión arterial sería, en parte, una enfermedad inflamatoria crónica. Partiendo de esta premisa se realizó la determinación de nueve citocinas inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, INF- γ y TNF- α) cuyos resultados se muestran en las gráficas 9R – 18R, como se puede observar de las nueve moléculas evaluadas, sólo en tres (IL-1, IL-6 e IL-8) se pudieron calcular concentraciones séricas, para las seis restantes los resultados (gráficas 9R – 14R) se muestran en función de las intensidades de fluorescencia, ya que las concentraciones obtenidas fueron tan pequeñas que resultó imposible calcularlas con la curva estándar empleada, no obstante las intensidades de fluorescencia sirven para darnos una idea de que aún en concentraciones muy bajas si se presenta una disminución en los tres grupos durante los cuatro meses de seguimiento, para algunas citocinas y también en algunos grupos, esta disminución se ve más marcada, pero no se puede considerar significativa en parte porque no son concentraciones lo que se ve reflejado, por otro lado por la diferencia entre los tamaños de las muestras y finalmente por las desviaciones estándar tan grandes para algunos casos.

Como se comentó anteriormente, de las nueve citocinas evaluadas sólo tres mostraron resultados positivos, se cree que esto se debe principalmente a que estas tres citocinas (IL-1, IL6 e IL-8) se encuentran relacionadas directamente con la obesidad al ser producidas por los adipocitos, por lo que al encontrarse los pacientes con sobrepeso u obesidad las concentraciones de éstas moléculas serán mayores, siendo así posible su detección y cuantificación.

Referente a los resultados obtenidos para la medición de IL-1 estos se muestran en la gráfica 15R, sin embargo aunque fue posible calcular las concentraciones (pg/mL) los resultados obtenidos no se consideran concluyentes ya que no se puede detectar como tal un patrón de ascenso o descenso que nos permita establecer una relación entre las concentraciones séricas de esta molécula y la disminución de la presión arterial.

En lo que respecta a la determinación de IL-8 los resultados se muestran en las gráficas 16R (intensidad de fluorescencia) y 17R (concentración en pg/mL), en el caso de la gráfica 17R se percibe una disminución muy marcada en los valores obtenidos para las muestras basales y 2 o 4 meses después de iniciado el tratamiento, sin embargo a pesar de notarse grande la diferencia ésta no es estadísticamente significativa, además de que en caso de que así se hubiera encontrado, se tendría que considerar que el tamaño de muestra entre una medición y otra es distinta y que esto interferiría de forma importante sobre los resultados ya que las concentraciones y en general los valores son muy chicos y las desviaciones estándar muy grandes.

Para el caso de IL-6, que es considerada como uno de los principales marcadores de inflamación sistémica junto con TNF- α , los resultados (gráfica 18R) se muestran en función de la intensidad de fluorescencia, esto debido a que aunque fue posible calcular las concentraciones basales para dos de los tres grupos (CL y EN), las concentraciones obtenidas para las determinaciones posteriores fueron tan bajas que fue imposible determinarlas, sin embargo esto puede explicarse debido a que la IL-6 se relaciona de forma positiva con la presión arterial

disminuyendo de forma paralela con ésta,⁷³ también el hecho de que sólo en esos dos grupos se haya podido determinar concentraciones séricas se debe a lo mismo, ya que estos dos grupos son los que tenían a los pacientes con las presiones arteriales más elevadas, por lo que en consecuencia las concentraciones basales de IL-6 se encontraban en mayor proporción con respecto al grupo VI que tenía a los pacientes con las presiones más cercanas a lo normal. Se considera que el hecho de disminuir las concentraciones séricas de IL-6 es bueno, ya que de acuerdo con algunos estudios⁷⁴ la IL-6 prolonga la disfunción endotelial conduciendo a un aumento en la resistencia periférica y en consecuencia provocando HTA.

Los resultados aquí obtenidos deberían servir como base para continuar con el proyecto, considerando un tamaño de muestra más grande y homogéneo para los tres grupos y así determinar y/o confirmar los resultados aquí obtenidos de modo que éstos sirvan como base para iniciar algún método de tratamiento para controlar la HTA, es decir, si se confirman los datos aquí encontrados probablemente la primera elección de tratamiento serían los cambios en el estilo de vida, ya que además de mostrar una reducción en las cifras de presión arterial, son muchos más los beneficios que se obtienen en comparación con los tratamientos farmacológicos, sin embargo debe considerarse que se necesita un apego lo mayor posible a todo lo que este tratamiento conlleva para obtener mejores resultados y así controlar no sólo la presión arterial, sino también el peso, la dislipidemia y mantener al organismo en buen estado de salud.

Finalmente debe comentarse que durante el periodo de trabajo en la UMF 31, se encontró poca colaboración por parte de la población hacia la investigación, además de que se notó mucha apatía e indiferencia por parte de ésta hacia el simple hecho de quererles tomar la presión, además de la falta de compromiso de los que ya habían aceptado participar en la investigación, ambas situaciones se hicieron más notorias durante los primeros meses de trabajo (noviembre - enero) en los que muchas veces la gente se negaba a descubrirse el brazo para tomarles la presión debido al clima y/u olvidaban asistir a sus citas debido a la temporada

(navideña). Además de que debe hacerse énfasis en lo importante que es tratarse la HTA aun cuando no se presenten síntomas perceptibles como tal, ya que los 30 pacientes de reciente diagnóstico, los siete que se negaron a participar fue debido a que no tenían tiempo para asistir a las consultas o simplemente porque se sentían bien y no creían tener algún problema de salud.

9. CONCLUSIONES

- La HTA es una enfermedad multifactorial que afecta al 31.5% de la población mexicana.
- Su diagnóstico y tratamiento debe realizarse tempranamente para tener un control adecuado y evitar futuras complicaciones.
- Es un padecimiento que se asocia fuertemente con otras comorbilidades, principalmente con obesidad y dislipidemia.
- En esta investigación la HTA se considera como consecuencia del sobrepeso de la mayoría de los pacientes.
- Aunque el enalapril mostró tener el mejor efecto antihipertensivo disminuyendo los valores de la presión arterial más rápidamente, los resultados obtenidos demuestran que los cambios en el estilo de vida además de tener efecto antihipertensivo ofrecen más beneficios comparados con el tratamiento únicamente farmacológico
- Se considera que para pacientes que se encuentren dentro de la clasificación de prehipertensión (PAS: 120 – 139 y PAD: 80 – 89) la primera línea de tratamiento deben ser las modificación en el estilo de vida, siempre y cuando el apego sea completo para obtener mejores resultados y aunque éstos se presenten de manera paulatina en comparación con los obtenidos con enalapril o clortalidona.
- Para los pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico combinar éste con las modificaciones en el estilo de vida sería el tratamiento ideal de modo que un buen seguimiento permita en algún momento disminuir las dosis de medicamentos o incluso dejar de tomarlos.

10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

- Aumentar el tamaño de muestra para obtener resultados más representativos.
- Manejar el mismo tamaño de muestra en los diferentes grupos y en los diferentes tiempos.
- Realizar el seguimiento de los pacientes que faltaron por terminar su periodo de monitoreo.
- Realizar la asignación de grupo de forma aleatoria.
- Llevar a la práctica los resultados obtenidos.

11. REFERENCIAS.

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *J Am Med Assoc.* 2003; 289: 2560-2572.
2. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, et al. Hipertensión Arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Archivos de Cardiología de México* 2002; 72 (1): 71-84.
3. August P. Initial Treatment of Hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 610-617.
4. Heindenreich PA, Davis BR, Cutler JA, et al. Cost-effectiveness of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril as first step treatment for patients with hypertension: an analysis of the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Gen Intern Med.* 2008; 23 (5): 509-16.
5. Extension protocol. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). National Heart, Lung and Blood Institute. 2007.
6. Wright JT, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT Findings Revisited in the Context of Subsequent Analyses, Other Trials, and Meta-analyses. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (9): 832-842.
7. Davis BR, Cutler JA, Furberg C, et al. Role of Diuretics in the Prevention of Heart Failure The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation.* 2006; 113: 2201-2210.
8. Ortiz DM, Garrido LF, Orozco R, et al. Sistema de protección social en salud y calidad de la atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus en centros de salud. *Salud pública de México.* 2011; 53 (4): S436-S444.
9. Vega PL. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. Programa de salud en el adulto y en el anciano, riesgo cardiovascular. Secretaría de Salud. México. 2011.

10. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Diario Oficial de la Federación. México; 2010.
11. Banerjee NK. Tensión arterial: etiología y tratamiento. B. Jain Publishers. España; 2006.
12. Libby P, Mann DL, Zipes DP. Braunwald. Tratado de Cardiología Texto de medicina cardiovascular Vol. I. 8ª ed. España: Elsevier; 2009.
13. Navarro RJ. Medicina cardiovascular. México: Asociación Nacional de Cardiólogos de México; 2012.
14. Secretaría de Salud. Subsecretaría de prevención y protección de la salud. Programa de acción: Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial. México; 2001.
15. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y nutrición 2012. Resultados nacionales. Secretaría de Salud. México: 2012.
16. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, et al. Antihypertensive Treatment and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Events Among Persons Without Hypertension. A Meta-analysis. J Am Med Assoc. 2011; 305 (9): 913-922.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. et al. Guía Europea de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Rev Esp Cardiol. 2007; 60 (9): 968 e1-e94.
18. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. J Hypertens. 2006; 24:215-33.
19. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2006; 47: 296-308.
20. Otten J, Pitzl HJ, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington: National Academies Press; 2006.
21. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of

- reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 3-10.
22. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002; 20:1493-9.
 23. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens.* 2004; 22: 73-80.
 24. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 691-696.
 25. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr.* 2004; 92: 335-340.
 26. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *J Am Med Assoc.* 2004; 292: 2482-2490.
 27. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683.
 28. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003; 42: 878-884.
 29. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 1-11.
 30. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005; 46: 667-675.

31. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: S484-S492.
32. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005; 23: 251-259.
33. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 533-553.
34. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest.* 2005; 127: 1072-1073.
35. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; 12: 326-331.
36. Thomson. PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Tomo I. Edición 54. México; 2008.
37. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Médica panamericana. Argentina; 2008.
38. Farmacodivulgación. Fármacos para la hipertensión. *Rev Cubana Farm.* 2000; 34 (2): 147-151.
39. Enalapril. *Vademecum.es.* [en línea]. España; 2010. [Visitado: 29 de Mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-enalapril-c09aa02>
40. Moggi L. Hemorreología y microcirculación. *Rev Argent Anesthesiol.* 2011; 69 (1): 61-84.
41. Rojas MW. Inmunología. 13ª ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2004: 79, 83-91.
42. Cachofeiro RV, Sanz RD, De las Heras JN. Inflamación, disfunción endotelial e hipertensión arterial. *Hipertensión* 2004; 21(7):347-54

43. Badimón L, Marínez GJ. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 21A - 30A
44. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Administration of tumor necrosis factor-alpha in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol* 1994; 266 (6 Pt 2): H2535-41.
45. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium- dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96:3042-7.
46. Luvara G, Pueyo ME, Philippe M, Mandet C, Savoie F, Henrion D, et al. Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1408-16.
47. González W, Fontaine V, Pueyo ME, Laquay N, Messika- Zeitoun D, Philippe M, et al. Molecular plasticity of vascular wall during N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension: modulation of proinflammatory signals. *Hypertension* 2000; 36: 103-9.
48. Haller H, Park JK, Dragun D, Lippoldt A, Luft FC. Leukocyte infiltration and ICAM-1 expression in two-kidney one clip hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12; 899- 903.
49. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1223-9.
50. Peeters ACTM, Netea MG, Janssen MCH, Kullberg BJ, van der Meer JWM, Thien T. Proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:31-6.
51. Dalekos GN, Elisaf MS, Papagalanis N, Tzallas C, Siamopoulos KC. Elevated interleukin-1 beta in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:936-9.
52. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with

- essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients *J Lab Clin Med* 1997; 129:300-8.
53. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72:561-6.
 54. Cottone S, Vadala A, Vella MC, Mule G, Contorno A, Cerasola G. Comparison of tumour necrosis factor and endothelin-1 between essential and renal hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1998; 12:351-4.
 55. Jilma B, Li-Saw-Hee FL, Wagner OF, Beevers DG, Lip GY. Effects of enalapril and losartan on circulating adhesion molecules and monocyte chemotactic protein 1. *Clin Sci* 2002; 103:131-6.
 56. Alfieri AB. Óxido Nítrico: estudios sobre su papel como mediador en diversas funciones fisiológicas y fisiopatológicas. *Vitae: Academia Biomédica Digital*. 2003; 16: 1-57
 57. Adarmes H, Solís JP, Müller A, Galleguillos M. Determinación de nitrito como metabolito estable del óxido nítrico en el líquido sinovial de la articulación metacarpofalángica equina. *Arch Med Vet*. 2009; 41: 255-259.
 58. Burriel MF, Lucena CF, Arribas JS, Hernández MJ. *Química analítica cualitativa*. 18ª ed. Thompson editores. España; 2008.
 59. Abbot Diagnostics Latinoamérica. *Inmunochimistry diagnostics. Introducción a los inmunoensayos*. 2008.
 60. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in a vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27: 2310-2320.
 61. Wong WT, Wong SL, Tian XY, Huang Y. Endothelial Dysfunction: The common consequence in diabetes and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 55 (4): 300-307.
 62. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 271-276.

63. Organización Mundial de la Salud. Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Guía de bolsillo para la estimación y manejo del riesgo cardiovascular. Ginebra; 2008.
64. Weber FR, Sáez TG. Obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus: ¿puntos de partida o finales de un mismo problema? Med Int Mex. 2008; 24 (5): 342-345.
65. Hernández GP, Rosas MP. Inflamación en hipertensión arterial. Archivos de cardiología de México. 2007; 77 (4): 172-174.
66. Conen D, Glynn RJ, Buring JE, Ridker PM, Zee RYL. Association of rennin-angiotensin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with blood pressure progression and incident hypertension: prospective cohort study. J Hypertens. 2008; 26 (9): 1780-1786.
67. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Principales resultados del Censo de Población y Vivienda 2010 Distrito Federal. INEGI. México; 2011.
68. Framingham Heart Study. [en línea]. Boston; 2013. [Visitado: 17 de Agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/spanish.html>
69. Zugasti MA, Moreno EB. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. Hipertensión. 2005; 22 (1): 32-36.
70. Foresto PG, D'Arriago M, Filippini FR. Estudio de parámetros hemorreológicos en hipertensión esencial. Rev Fed Arg Cardiol. 2002; 31: 69-73.
71. Duin BAC, Sosa CB. Rol del óxido nítrico en la patogénesis de la hipertensión arterial. Venezuela. Boletín Médico de Postgrado Vol XXVI Edición Especial Año 2010.
72. Cordero FA, Moreno AJ, Alegría EE. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. Hipertensión. 2006; 23 (1): 19-27.
73. Fernández RJM. Citoquinas, adipocitos y enfermedad cardiovascular. Obesidad en Medicina Cardiovascular. España. 2007.
74. Boos CJ, Lip GYH. Is hypertension an Inflammatory Process? Curr Pharm Design. 2006; 12: 1623-1635.

ANEXO I



Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad de Medicina Familiar No. 31

“EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE UN DIURÉTICO vs UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA EN PACIENTES PREHIPERTENSOS E HIPERTENSOS EN ESTADÍO 1 SOMETIDOS A CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Paciente: _____

No. de Afiliación: _____

El presente estudio de investigación que hemos explicado a Usted, pretende diagnosticar durante las primeras dos visitas médicas si de acuerdo a las cifras obtenidas de su presión arterial es usted un paciente con la presión arterial normal, prehipertenso (es decir, con predisposición a desarrollar hipertensión) o hipertenso (presión alta).

Una vez que le hayamos clasificado, a través de algunas muestras sanguíneas y de 6 a 9 visitas médicas, investigaremos una nueva teoría que fundamenta el uso de un antihipertensivo diurético (Clortalidona), Enalapril o cambio en estilo de vida, en el tratamiento de la hipertensión y justifique el tratamiento más congruente.

La **Hipertensión Arterial** es un padecimiento que debe tratarse lo más estrictamente posible, y para ello necesitamos de su cooperación acudiendo a las citas asignadas. El cambio en el estilo de vida (suspender el cigarro y alcohol, hacer ejercicio y llevar una dieta) forma parte del tratamiento inicial en el control de la prehipertensión e hipertensión; si usted es hipertenso y a pesar de esto no ha controlado adecuadamente la presión, se iniciará tratamiento con diurético.

No obstante, el medicamento durante 12 semanas nos permitirá observar si su control arterial es posible, en caso de no ser así se agregará otro medicamento antihipertensivo.

Durante el seguimiento le tomaremos 3 muestras sanguíneas que nos indiquen si existe algún efecto o no del medicamento sobre su viscosidad en sangre, hematocrito, óxido nítrico (sustancia liberada de las paredes de las arterias que causa relajación o dilatación) y moléculas de inflamación de las paredes de sus arterias. Dentro de las reacciones secundarias que podría presentar durante la toma de muestra son dolor e

inflamación en el sitio de la toma, un moretón o hematoma que de inmediato desaparecerán al tratarlo con medios físicos como compresas con agua caliente. De igual forma en caso de ser usted hipertenso y requiera de la Clortalidona, o Enalapril éstas no causará ningún efecto secundario o adverso a la dosis a la cual le será administrada, por lo cual son completamente seguros.

Así mismo deberá saber que no hay ninguna remuneración económica por su participación en el estudio, de igual manera si usted llegara a no aceptar ingresar al estudio, no habrán repercusiones en sus citas subsecuentes en la Clínica y si llegara hacerse el diagnóstico de hipertensión arterial, podrá seguir recibiendo la atención médica correspondiente con su médico familiar al terminar el estudio.

Toda la información y resultados del laboratorio obtenidos a lo largo del estudio serán confidenciales y serán entregados a usted. Al término del estudio, al publicar los resultados obtenidos; será protegida la confidencialidad del paciente en todo momento. Únicamente tendrán acceso a la información el personal previamente autorizado perteneciente al estudio de investigación.

Será excluido del estudio todo paciente que no acuda a tres citas y a quienes les fuera difícil modificar su estilo de vida o en el monitoreo ambulatorio denoten estadio hipertensivo 2.

En caso de requerir mayor información respecto al estudio favor de contactar al investigador principal del estudio, Dr. Adolfo Chávez Negrete al 56-27-69-00 ext. 21773 en la Dirección de Enseñanza e Investigación del Hospital de Especialidades de CMNSXXI.

Desde luego está usted en derecho de no aceptar ingresar al estudio sin que por ello se demerite su atención.

De aceptar solicitamos a Usted, firme el presente documento para su inclusión en el protocolo de estudio.

Acepto ingresar al proyecto.

_____	_____
PACIENTE	Fecha
Nombre y Firma	
_____	_____
INVESTIGADOR	Fecha
Nombre y Firma	