

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MATERIA: URGENCIAS MÉDICA

PRIMERA UNIDAD

ACTIVIDAD: INSUFICIENCIA CARDIACA E  
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

NOMBRE DEL DOCENTE :RICARDO ACUÑA

ALUMNO :CARLOS MANUEL LÁZARO

VICENTE

FECHA 23/03/23 TUXTLA GUTIRREZ CHIAPAS

# INSUFICIENCIA CARDIACA E HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

## INTRODUCCION

La IC es un problema tanto para la salud pública como para el médico que la debe enfrentar a diario. Una vez diagnosticada el pronóstico se torna ominoso ya que aproximadamente el 50% de los pacientes fallece dentro de los siguientes 5 años.

La prevalencia de IC continúa en aumento debido al envejecimiento de la población, y a las innovaciones tecnológicas que prolongan la vida del paciente cardíaco, estimándose que para el año 2030 la vida media de la población aumentará un 25 %.

La IC representa un costo elevado para la salud pública. En Estados Unidos, en el año 2004, el costo estimado para esta patología fue de 26000 millones de dólares, de los cuales el 60 % fue originado por la necesidad de hospitalización. La IC representa la causa más frecuente de hospitalizaciones en ese país en mayores de 65 años.

La HTA es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de IC en todos los grupos etáreos. El 40- 60% de los pacientes con IC tienen función sistólica normal siendo sus síntomas atribuibles a alteraciones de la función diastólica. La prevalencia de disfunción diastólica aumenta con la edad y es muy común en pacientes con HTA esencial.

El diagnóstico y tratamiento temprano de la HTA y la IC es importante para prevenir sus complicaciones, retardar su evolución, disminuir los síntomas de la misma y evitar la necesidad de hospitalizaciones una vez que el diagnóstico se confirma.

## EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de desarrollar IC en todas las edades es de aproximadamente 20%, tanto en hombres como en mujeres.

La HTA y el IAM son los responsables de cerca del 75% del riesgo para desarrollar IC. Además, el riesgo de IC se correlaciona con los niveles de presión arterial. Se calcula que para un hombre de 40 años o más con presiones >160/90 mm Hg, el riesgo de desarrollar IC es el doble del que tienen los sujetos con presiones <140/90 mm Hg.

En algunos estudios epidemiológicos se ha calculado que el riesgo de por vida de sufrir IC en ausencia de enfermedad coronaria es de 1 en 9 para hombres y 1 en 6 para mujeres lo que indicaría que existen otros factores relevantes relacionados con su desarrollo y en gran medida esto es atribuible a la HTA.<sup>1</sup>

El riesgo en el corto plazo es sustancialmente más bajo en jóvenes comparados con los gerontes.

## FISIOPATOLOGIA

El desarrollo de IC es un proceso complejo, continuo y progresivo asociado generalmente a enfermedad cardiovascular producida por los factores de riesgo clásicos.

En el corazón normal la estructura cardíaca está determinada en parte, por un equilibrio entre la síntesis de colágeno y su degradación. Este equilibrio se mantiene por diversos mediadores que tienen algunos efectos pro-fibróticos (como citoquinas, factor de crecimiento y el sistema renina angiotensina aldosterona) y otros con efecto contrario (como óxido nítrico, péptidos natriuréticos, bradiquininas). El balance del proceso se altera en la HTA, la cual promueve un medio pro-fibrótico que conduce al depósito de colágeno en el espacio intersticial. Además se produciría una disrupción exagerada del colágeno que rodea al miocito y a los grupos de cardiomiocitos que se asociaría especialmente a la disfunción sistólica.

Además de la fibrosis miocárdica se produce la hipertrofia de los miocitos cardíacos. Estos aumentan su diámetro llevando a la hipertrofia concéntrica. Inicialmente esta es una adaptación asintomática beneficiosa de la HTA. Sin embargo la persistencia de este fenotipo sin diagnóstico ni tratamiento lleva a un deterioro del rendimiento cardíaco (sistólico o diastólico) y a la aparición de IC.

Algunas observaciones realizadas desde el punto de vista molecular, sugieren que la cardiopatía hipertensiva se caracteriza por un conjunto de cambios en la expresión de determinados genes y proteínas que se encuentran en el miocardio, los cuales se encuentran relacionadas con una serie de modificaciones en su composición, y dan lugar al remodelado estructural y geométrico, así como también, a alteraciones de la función, perfusión y actividad eléctrica. En este sentido, el remodelado es la consecuencia tanto de la sobrecarga mecánica hipertensiva como de la activación local de diversos factores humorales que afectan a los cardiomiocitos, facilitando su muerte por apoptosis, y a la matriz extracelular miocárdica, dando lugar a cambios en la cantidad y el depósito de las fibras

de colágeno. Estas lesiones adquieren relevancia clínica porque, de alguna manera, contribuyen a la transición de la HVI a la IC en los pacientes con cardiopatía hipertensiva. Algunos hallazgos recientes señalan nuevos mecanismos relacionados con el aumento de apoptosis y fibrosis (p. ej., alteraciones del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas) en el ventrículo del paciente hipertenso que abren nuevas vías para la prevención de la IC en los pacientes con cardiopatía hipertensiva.<sup>5</sup>

La apoptosis de los cardiomiocitos en la IC puede ser la consecuencia del desequilibrio resultante de la estimulación de los factores que inducen la apoptosis (angiotensina II, anión superóxido, norepinefrina, interleuquinas)<sup>1,2</sup> y de la disminución de actividad de los mecanismos intracelulares de supervivencia que la inhiben (cardiotrofina-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo-1; factor inhibidor de la leucemia, neuroglina, interleuquina).<sup>6</sup> Por otra parte, durante la apoptosis se activan caspasas (grupo de proteínas perteneciente al grupo de las

cisteín-proteasas) que dañan las proteínas contráctiles, lo que alteraría también la contracción de los miocitos viables.

Otros factores como la isquemia miocárdica (macrovascular o microvascular), la frecuencia cardíaca elevada y alteraciones en el flujo de calcio dentro de la célula miocárdica, pueden conducir a anomalías en la función diastólica.

se esquematizan la progresión y los mecanismos que llevarían de la HTA a la IC.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Como sería de esperar la disfunción sistólica o diastólica asintomática es más prevalente que la enfermedad sintomática. En un trabajo, incluso entre los pacientes con moderada o severa disfunción, menos de la mitad tenían IC reconocida. Independientemente de esto la presencia de disfunción diastólica de cualquier grado aunque sea leve es predictora de mortalidad. De esto se desprende la importancia de la detección temprana de esta patología.<sup>6</sup>

La IC diastólica, que corresponde a aproximadamente el 50% de los casos de IC, merece una descripción aparte. Requiere tres condiciones: la primera es la presencia de síntomas y signos de IC, la segunda es función sistólica normal o levemente disminuida (fracción de eyección  $\geq 45\%$ ) y la tercera es la presencia de función diastólica anormal. La primera condición es común a los dos tipos de IC y no se puede hacer el correcto diagnóstico basado solamente en los síntomas y el examen físico<sup>7,8</sup> de lo que se desprende la gran utilidad de la ecocardiografía para el diagnóstico no invasivo de estos pacientes.<sup>9</sup> Se debe considerar que pueden estar presentes causas cardiológicas y no cardiológicas que requieren de un diagnóstico diferencial más preciso. (p.ej.: enfermedad pulmonar, obesidad, isquemia miocárdica).<sup>10</sup>

La mortalidad en estos pacientes, contrariamente a lo que se creía, es similar a los que tienen falla sistólica y su aparición es más frecuente en mujeres, ancianos e hipertensos.

## DIAGNOSTICO

El ECG es el estudio complementario habitualmente más usado para detectar las alteraciones estructurales (HVI, CI) y las posibles alteraciones del ritmo cardíaco. Tiene como ventaja su bajo costo. La especificidad del mismo para la detección de HVI es del 90% mientras que la sensibilidad es muy baja, variando entre 10% y 60%, lo que lo transforma en un test mucho menos confiable que la ecocardiografía para el diagnóstico de HVI.

La ecocardiografía permite evaluar la estructura miocárdica, la función cardíaca y la masa ventricular izquierda, con un grado de exactitud mucho mayor que el ECG. Esta información junto con los datos aportados por el estudio complementario con doppler nos permite evaluar la función diastólica.

Clásicamente, el análisis del llenado ventricular izquierdo durante la diástole conjuntamente con el flujo pulmonar nos permite definir las cuatro fases que describen la disfunción diastólica.

La primera fase, que se denomina alteración de la relajación, se caracteriza por una relación E/A  $<1.0$  (normal de 1.0 a 2.0) con un tiempo de desaceleración de la onda E prolongado  $>200\text{ms}$  (normal de 150 a 200ms). El doppler de las venas pulmonares es normal con un pico de velocidades sistólicas mayor que las diastólicas.

La segunda etapa, llamada pseudo-normalización tiene la relación E/A normal y el doppler de las venas pulmonares está invertido con un pico diastólico mayor que el sistólico (este dato es sugestivo de aumento de la presión de la aurícula izquierda).

El tercer estadio, llamado reversible restrictivo, se caracteriza por un marcado aumento de la relación E/A  $>2.0$  y un tiempo de desaceleración de la onda E  $<150\text{ms}$ , (estos valores

se aproximan a la normalidad con maniobras como la de Valsalva); el flujo en las venas pulmonares es similar al estadio dos (pico diastólico mayor que el sistólico).

El estadio cuatro o final, llamado restrictivo irreversible, es similar al tres siendo imposible la normalización con maniobras. Debemos tener siempre en cuenta que todos estos valores lamentablemente pueden ser pasibles de error y son muy volumen dependientes.

## EFFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA HTA EN LA PREVENCIÓN DE LA IC

Los datos sobre la prevención primaria de la HVI y la IC no habían sido cuantificados durante años porque los trabajos se focalizaban en establecer el beneficio del tratamiento en puntos finales duros como IAM, ACV y muerte por estas causas, subestimando el beneficio del tratamiento. En 1996, un metaanálisis de 17 trabajos randomizados incluyendo 47000 pacientes confirmó el beneficio del tratamiento en la reducción del riesgo de la IC. La incidencia de IC se redujo en 52% en comparación con los controles; la prevención fue evidente también para formas más severas de HTA y para la HVI (reducción del 35 %).

La regresión de la HVI es otro factor que se debe tener en cuenta cuando se está estimando el beneficio del tratamiento de la HTA. Es bien sabido que el tratamiento produce regresión de la HVI y este beneficio es producido por todas las drogas a excepción de los vasodilatadores directos, produciendo una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.

## IMPORTANCIA ACTUAL DE LA HIPERTENSIÓN COMO FACTOR DE RIESGO

En una aparente paradoja la frecuencia de CI disminuye mientras que la incidencia de IC aumenta. Hay muchos factores que podrían estar relacionados con esto incluyendo a más pacientes que sobreviven al IAM y desarrollan IC. Desde el punto de vista de la HTA el objetivo principal es mejorar el conocimiento, tratamiento y control de los pacientes hipertensos. Pese a los avances producidos en los últimos 60 años el número de pacientes no controlados es aún elevado.

La falta de control obedece a múltiples causas que incluyen al médico, al paciente y al sistema de salud. Este problema es común a todas las enfermedades crónicas

y la HTA no es la excepción; la importancia del mismo es tal que ha motivado informes completísimos de la OMS estableciendo que la solución del problema es la formación de equipos multidisciplinarios que también involucren al sistema de salud.

## Desarrollo

La experiencia clínica ha demostrado que se pueden encontrar hipertensos controlados que al adherirse al tratamiento indicado mantienen los valores de TA < 140/90 mmHg. En el caso de que el paciente padezca diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica los valores aceptados por la comunidad médica internacional serían < 130/80 mmHg. 5, 8 A su vez existen los pacientes catalogados como hipertensos no controlados, pues el tratamiento no logra la reducción de la TA hasta valores recomendados (<140/90 mmHg) o puede darse el caso de que el paciente no cumpla con el tratamiento y su rigurosidad.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) o la automedida de la presión arterial (AMPA) son métodos de seguimiento y control de los valores de TA. 9 Elegir el método que individualmente muestre mejores resultados en correspondencia a peculiaridades del individuo es responsabilidad del doctor que atiende el caso. Se ha reportado el incremento de los valores en pacientes a los cuales se le ha medido en Hospitales, Policlínicas o en el Consultorio por personal de la Salud. Sin embargo en un ambiente familiar, cómodo y conocido por el paciente, siendo el encargado de realizar la medición un familiar o profesional de la Salud sin la bata blanca, se evita la manifestación de la conocida Hipertensión de Bata Blanca 7 y los valores han sido más estables en estas circunstancias.

Dentro de las recomendaciones del JNC en su octavo reporte, las recomendaciones 6 y 7 son específicas sobre la elección de fármacos para iniciar el tratamiento de los pacientes hipertensos. En la población general, incluyendo a



los diabéticos, el tratamiento inicial debe incluir un diurético tipo tiazida, un bloqueador de los canales de calcio (BCC), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA). En la población negra, incluido a los diabéticos negros, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético tipo tiazida o un bloqueador de los canales de calcio. 10

Reducir los valores de TA no debe ser considerado suficiente. El diagnóstico temprano y la existencia de alguna causa que haya desencadenado la HTA y que con un adecuado proceder quirúrgico pueda solucionarse es fundamental. Esta clasificación etiológica incluye en un grupo a las HTA secundarias, las cuales se desarrollan a partir de desencadenantes vasculares, renales y endocrinos. Las HTA primarias, idiopáticas o esenciales son de causa desconocida a partir de la convergencia de factores ambientales y genéticos del paciente, ocupando un 95% del total de causas valoradas. 11, 12

El tratamiento no farmacológico incluye la promoción de los correctos estilos de vida, que reduzcan tanto la morbilidad como la mortalidad. Enseñar a los pacientes a convivir con su enfermedad es fundamental, precisar que se debe ajustar al tratamiento y a su horario, a que aunque le resulte asintomática no debe dejar de cumplir las recomendaciones médicas; que van desde la preparación de alimentos con poca sal, hasta la eliminación del tabaquismo y la ingestión de bebidas alcohólicas (hábitos enólicos) y promover la actividad física como factor promotor del envejecimiento activo. (8) La prevención es fundamental y calculando el riesgo cardiovascular de los pacientes, se pueden orientar patrones de conducta hacia las poblaciones con mayor riesgo.

La percepción del riesgo que tienen muchos profesionales y médicos de la familia en los Consultorios y Hospitales resulta en ocasiones insuficiente, pues muchos niños y adolescentes que son diagnosticados en una consulta de Cardiología

Infantil, tienen una HTA primaria y muchos llegan con una Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), que se desarrolla con un antecedente previo de aproximadamente un año de comenzar a padecer de HTA (16). El diagnóstico, y los pesquizajes suelen limitarse a los grupos poblacionales de mayor edad, cuando no debería ser solo el análisis dedicado a estos grupos de edad, y también extenderse a la población más joven.

Analizando las medidas que comúnmente se le orienta a los pacientes hipertensos respecto a la modificación de sus hábitos y estilos de vida, debemos ser consecuentes, nuevos descubrimientos proponen modificar de acuerdo a las peculiaridades del paciente dichas recomendaciones. Por ejemplo reducir la ingesta de sal en el día, reduciendo así los niveles de sodio, valorando los efectos osmóticos de este en el organismo. Pero el estudio Investigación Epidemiología Urbana y Rural Prospectiva (PURE, por sus siglas en inglés) expone que si bien los altos niveles de ingesta diarios de sodio, son perjudiciales, los bajos niveles también lo son. Existiendo un umbral de 3 a 6 g diarios de sodio, que estaría presente en 7,5 a 15 g de sal. Si bien para una persona que diariamente consuma en los alimentos abundante sodio, la reducción sería provechosa, para el paciente que ingiere sodio de forma moderada, la reducción a menos de 3 gramos al día se vinculó por el estudio, con un aumento del 27 % en el riesgo de muerte y Enfermedad Cardíaca. Se debe promover a la juventud por una vida físicamente más activa, si no son hipertensos u obesos. 18

La relación entre HTA e Insuficiencia Cardíaca es un punto crucial de análisis y constituye el núcleo fundamental en la comprensión de la evolución satisfactoria o no de un paciente hipertenso.

Actualmente se define la Insuficiencia Cardíaca como un síndrome heterólogo en el que alteraciones de la función cardíaca resultan en la incapacidad del corazón para bombear sangre en cantidad suficiente como para satisfacer los requerimientos metabólicos de los tejidos, o en la capacidad de hacerlo tan sólo bajo condiciones de presión o volumen diastólico elevados. El síndrome de Insuficiencia Cardíaca se caracteriza por signos y síntomas de sobrecarga de

volumen intersticial e intravascular (disnea, crepitantes, elevación de la presión venosa yugular y edema) o manifestaciones de perfusión inadecuada (intolerancia al esfuerzo, fatiga, signos de hipoperfusión y de disfunción renal)

### Pronóstico en la hipertensión arterial

Previamente, se ha planteado la controversia entre el modo en que se hace el diagnóstico de HTA y la relación continua y lineal que existe entre ésta y el riesgo cardiovascular. Por otra parte, el pronóstico del paciente hipertenso arterial no sólo depende de sus niveles de PA, sino del perfil de riesgo global, por lo tanto, es necesario efectuar una evaluación completa del paciente, con el objeto de detectar otros factores de riesgo cardiovascular y la presencia de daño en órgano blanco. En este contexto, los pacientes hipertensos arteriales se pueden clasificar de acuerdo a su riesgo cardiovascular global en: a) Riesgo bajo: presentan HTA estadio I y ausencia de factores de riesgo cardiovascular asociado y/o daño en órgano blanco, en ellos la incidencia de eventos cardiovasculares es menor de 0,5 por año. b) Riesgo moderado: se caracterizan por HTA estadio II, con hasta 2 factores de riesgo cardiovascular asociados (excepto diabetes mellitus) y ausencia de daño en órgano blanco, en ellos se presentan entre 0,5 y 1,5 eventos cardiovasculares por año. c) Riesgo alto: se definen por la presencia de 3 ó más factores de riesgo, o asociación con diabetes o presencia de daño en órgano blanco, o PA sistólica > 180 mm Hg ó diastólica > 110 mm Hg; presentan 1,5 a 2,5 eventos cardiovasculares por año. d) Riesgo muy alto: caracterizados por falla de órgano blanco debida a cualquier nivel de PA o presión sistólica > 180 mm Hg y/o diastólica > 110 mm Hg con al menos 1 factor de riesgo asociado, en ellos se pueden observar más de 2,5 eventos cardiovasculares por año<sup>2,3</sup>.

### Complicaciones de la hipertensión arterial

La HTA produce cambios funcionales y estructurales en los riñones, los primeros se deben a vasoconstricción de la arteriola eferente, cuyo objeto es aumentar la presión intraglomerular para mantener un filtrado glomerular estable e incrementar

la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, y a vasoconstricción en la arteriola aferente para proteger a los riñones del incremento excesivo de la presión intraglomerular; este mecanismo, denominado de autorregulación, permite que el flujo plasmático renal y la fracción de filtración glomerular se mantengan estables dentro de un amplio rango de presiones, y está regulado tanto por el sistema renina angiotensina aldosterona como por el sistema nervioso simpático. Sin embargo en el largo plazo, o frente a severas y sostenidas elevaciones de la PA no logra proteger a los riñones, y deviene el desarrollo de glomerulosclerosis, con incremento en la síntesis proteica, determinando cambios estructurales renales caracterizados fundamentalmente por proliferación de células mesangiales y expansión de la matriz mesangial, debida tanto a los cambios hemodinámicos como a la activación neurohumoral, la producción de citoquinas inflamatorias, o la estimulación de factores de crecimiento celular, entre otros. El daño renal en la HTA se manifiesta progresivamente por microproteinuria o microalbuminuria (excreción menor a 200 ó 300 mg/24 horas), que evidencia sólo daño funcional y reversible; proteinuria clínica (excreción mayor a 200 ó 300 mg/24 horas) expresión de daño orgánico; y finalmente insuficiencia renal crónica con creatininemias mayores a 1,4 ó 1,5 mg/dl o clearance de creatinina menores a 60 ml/min ó 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; por otra parte, la presencia de estas alteraciones bioquímicas no sólo indican lesión renal, sino que además son importantes marcadores pronóstico de alto riesgo cardiovascular<sup>12</sup>. El fondo de ojo expresa la presencia y severidad de daño arterial en el paciente hipertenso arterial, y por otra parte es un marcador pronóstico independiente en sujetos que padecen esta afección; sin embargo, los grados menores de compromiso no son específicos de la patología, ya que también pueden ser observados en individuos normotensos con aterosclerosis sistémica. El fondo de ojo se puede estratificar de acuerdo a la clasificación de Keith-Wagener-Barker (Tabla 2), y la Organización Mundial de la Salud los ha dividido en dos grupos: 1) el hipertónico, que comprende los grados I y II de la clasificación, con una sobrevivida de 80% a cinco años sin tratamiento; y 2) el hipertónico maligno, que incluye los grados III y IV de la clasificación, con una sobrevivida de 5% a cinco años sin tratamiento

La reserva de flujo coronario se encuentra reducida en pacientes hipertensos arteriales, tanto en ausencia pero particularmente en presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), esto es debido a un incremento en la resistencia vascular por la elevada presión intracavitaria del ventrículo izquierdo y la compresión perivascular de los vasos de resistencia, como a una reducción marcada de la densidad de capilares y arteriolas por el incremento en la masa miocárdica y la disminución del área de sección vascular. En este último aspecto, es conveniente detenerse un instante, la elevación de la PA, así como la activación de mecanismos neurohumorales, disparan mecanismos de remodelado de la microcirculación, con excesivo crecimiento de la media arteriolar, debido fundamentalmente a hiperplasia del músculo liso, y no tanto a hipertrofia, determinando un incremento en la relación pared-lumen; la consecuencia neta de este proceso es el aumento de la resistencia periférica; simultáneamente, ocurre un proceso de angiogénesis reversa, también denominado de rarefacción, por el cual ocurre obliteración de los vasos de la microcirculación, con pérdida de hasta casi un 50% de la misma, lo que reduce la superficie capilar disponible para el intercambio de oxígeno y nutrientes y elevación de la resistencia tisular vascular, por lo que para similar diámetro arterial, los pacientes hipertensos generan mayores presiones endoluminales que los sujetos normotensos (Figuras 1 y 2). Por otra parte, en la HTA ocurre una sobreproducción de radicales libres de oxígeno, con destrucción de óxido nítrico e incremento del estrés oxidativo, por lo que la relajación vascular endotelio-dependiente se ve alterada. Esto se conoce como disfunción endotelial.

Finalmente, no se debe soslayar el impacto que la HTA tiene sobre el desarrollo de las placas ateroscleróticas, tanto en su formación, como en la progresión y ruptura de las mismas, con la consiguiente presentación de eventos arteriales agudos, de mayor jerarquía en el lecho vascular cerebral que en el coronario, sobre lo cual más adelante nos extenderemos<sup>15</sup>. La masa ventricular izquierda se

adapta geométricamente a las cargas de trabajo que someten al corazón a través del tiempo; la HTA es una forma típica de sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, con muy alta resistencia periférica y bajo volumen sistólico, y la forma característica de esta adaptación es la hipertrofia de tipo concéntrica, que no sólo se debe a factores hemodinámicos -estos sólo explican en un 50% su aparición-, sino también a factores genéticos y neurohumorales. La HVI del paciente hipertenso arterial se caracteriza tanto por cambios miocíticos como de la matriz extracelular; esta última también se ve afectada por alteraciones en la síntesis proteica, ya que los fibroblastos incrementan en forma excesiva la producción de tejido colágeno, alterando la relación entre tejido fibroso y miocitos, en los que se producen cambios fenotípicos de las proteínas contráctiles y de membrana. Este proceso de alteración en la estructura del músculo cardíaco tiene su correlato con la aparición de anomalías funcionales cardíacas, con disfunción diastólica primero, y disfunción sistólica luego, primero regional y más tardíamente global. Si bien durante años, el electrocardiograma ha sido el método tradicional de diagnóstico de HVI, su sensibilidad oscila sólo entre el 20% y el 50%; por lo tanto, el ecocardiograma, con una sensibilidad global superior al 90%, debe ser considerado el método de elección para la detección de compromiso cardíaco, permitiendo además definir las características de esta hipertrofia. Para ello se deben medir dos variables: la masa ventricular izquierda y el índice de excentricidad (IE). Para la primera, el método de Devereux es el más utilizado y se debe corregir por superficie corporal preferentemente en pacientes jóvenes y con peso normal, o por altura  $2,7$  en sujetos obesos, constituyendo entonces el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), cuyos valores de normalidad oscilan según las diversas series entre 102 y 110 gramos/ $m^2$  en la mujer, y entre 111 y 141 gramos/ $m^2$  en el hombre, ó  $47$  gramos/ $m^2,7$  en la mujer y  $50$  gramos/ $m^2,7$  en el hombre. El índice de excentricidad tiene un valor normal menor a  $0,45$  y deviene de la siguiente fórmula:

Complicaciones neurológicas y psiquiátricas

La HTA contribuye tanto al desarrollo de enfermedad arterial cerebral de grandes vasos -aterosclerosis- como de pequeños vasos -arteriosclerosis-, y es el más potente factor de riesgo para la ocurrencia de un infarto cerebral. Múltiples infartos cerebrales aterotrombóticos derivan en la condición denominada demencia multiinfarto, mientras que la arteriosclerosis y la hipoperfusión subcortical consiguiente producen desmielinización de la sustancia blanca y demencia, condición denominada encefalopatía arteriosclerótica subcortical. En muchos individuos, ambas condiciones pueden coexistir; por lo que en conjunto se denominan demencia vascular. La aterosclerosis puede tornarse sintomática por múltiples mecanismos, por un lado a través de la producción de embolias arteriogénicas; por otro, determinando obstrucciones arteriales hemodinámicamente significativas que generan hipoperfusión distal a la estrechez; y finalmente, ocluyendo las pequeñas arterias penetrantes de menos de 1 mm de diámetro, lo que se conoce como lipohialinosis, dando origen a pequeñas cavidades denominadas infartos lacunares, que se pueden manifestar como ataques isquémicos transitorios. Por otra parte, puede desarrollarse hipertrofia y engrosamiento de la media de las pequeñas arterias intracerebrales, con estrechamiento difuso de las mismas, hipoperfusión y rarefacción isquémica de la sustancia blanca periventricular, que antes denominamos encefalopatía arteriosclerótica subcortical. La misma está presente en prácticamente la totalidad de los pacientes hipertensos arteriales de larga data y da origen a una forma de demencia conocida como enfermedad de Binswanger. También, pueden ocurrir hemorragias intracerebrales secundarias a microaneurismas de pequeñas arterias intracerebrales, y que contribuyen al proceso de lipohialinosis. Es de suma importancia clínica destacar que el 60% de los pacientes hipertensos arteriales con demencia vascular cursan clínicamente con un síndrome depresivo, y el 30% al 40% con labilidad emocional, debida a compromiso del lóbulo frontal. En pacientes hipertensos arteriales crónicos con elevaciones severas y súbitas de sus cifras tensionales, o en hipertensos arteriales de reciente comienzo, la capacidad de autorregulación del flujo cerebral puede ser sobrepasada, con vasodilatación primero de las vénulas -por su escasa estructura muscular- y luego de arteriolas y

capilares, y disrupción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral focal, cambios locales del intercambio iónico y de los neurotransmisores, que lleva finalmente al deterioro de la función neurológica normal, lo que se denomina encefalopatía hipertensiva, y cuya principal característica es la rápida resolución del cuadro clínico con el descenso de la PA

#### De la hipertensión arterial a la insuficiencia cardíaca

El incremento de la carga sistólica que ocurre en la HTA determina hipertrofia miocitaria, caracterizada por el aumento de las dimensiones laterales de los miocitos. Esta HVI se acompaña de alteraciones del estado contráctil, pero con mantenimiento inicial de la fuerza de contracción. La síntesis de cadenas lentas de miosina se altera al igual que los sistemas de activación, lo que se manifiesta por una menor y más lenta velocidad de contracción y un retardo de la repolarización. Desde un punto de vista hemodinámico, esto se manifiesta por preservación de la capacidad de vaciamiento ventricular y volumen diastólico con fracción de eyección normales, pero tanto los tiempos sistólicos como diastólicos están prolongados a una determinada frecuencia cardíaca, y como los espesores parietales están aumentados, las presiones diastólicas tienden a elevarse. Por lo tanto, en esta etapa es posible observar signos de congestión venosa pulmonar, y aun edema agudo de pulmón con función sistólica normal. La taquicardia sinusal o las taquiarritmias supraventriculares al acortar la duración de la diástole pueden empeorar el cuadro clínico, y en el caso de la fibrilación auricular se debe considerar también la pérdida de la contracción auricular; la sobrecarga excesiva de sodio puede tener los mismos efectos. Este concepto es el que ha definido a la insuficiencia cardíaca (IC) por disfunción diastólica o IC con función sistólica conservada, y en el que nos detendremos a analizar unos instantes. La diástole es tanto un proceso pasivo como activo, en el que la extrusión de calcio celular es fundamental al favorecer la relajación diastólica ventricular. La diástole comienza cuando la presión intraventricular es menor que la auricular. El "período de lleno rápido" en la parte inicial de la diástole da cuenta de entre el 60% y el 70% del



llenado ventricular, y es la fase diastólica mayormente comprometida por la HVI consecutiva a la HTA, ya que el ventrículo izquierdo se torna menos complaciente, lo que implica incremento en la presión telediastólica y eventual dilatación auricular izquierda. Como consecuencia de ello, el gradiente aurículo-ventricular se reduce, y por ende, la velocidad de flujo. En el ecocardiograma Doppler esto se manifiesta por una menor velocidad de onda E, que caracteriza al período de llenado rápido, con conservación de onda A, demostrativa de la sístole auricular, y con una relación E/A reducida; este patrón de llenado ventricular se denomina de alteración en la relajación diastólica, y es patognomónico de los estadios iniciales de la HTA con HVI sin incremento significativo en el tejido conectivo intersticial.

La HTA en forma aislada, pero más si está asociada a cardiopatía isquémica, junto al proceso de envejecimiento producen pérdida de miocitos. Los miocitos perdidos son reemplazados por tejido conectivo, lo que lleva a sobrecarga de trabajo de los miocitos remanentes y a mayor hipertrofia de los mismos, y finalmente se deteriora la función ventricular. Si la sobrecarga de presión se sostiene en el tiempo y la pérdida miocitaria se incrementa, la evolución hacia una fase de IC descompensada es inevitable. En este caso, el volumen diastólico del ventrículo izquierdo se incrementa con el objeto de mantener el volumen minuto, pero se desarrolla una progresiva caída de la fracción de eyección, agregándose a la disfunción diastólica, la disfunción sistólica. Con el progreso de la enfermedad se activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRA-A), que ya sea por mecanismos directos o indirectos generan mayor daño ventricular. Se ha observado un incremento progresivo en la liberación de norepinefrina miocárdica con el desarrollo de HVI, con una correlación directa con su severidad, y cuando la activación simpática se asocia a sobrecarga hemodinámica, como ocurre en la HTA, el remodelado miocárdico se hace evidente. La hiperactividad simpática se manifiesta por incremento de la frecuencia cardíaca, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y reducción de la perfusión miocárdica por acortamiento del tiempo de perfusión diastólica, lo

que contribuye tanto a la disfunción diastólica como sistólica y a la caída de la reserva de flujo coronario. La hipoperfusión resultante de la caída del volumen minuto promueve disfunción endotelial e hipoperfusión tisular, y la isquemia focal activa SRA-A locales, factores de crecimiento y citoquinas, que junto con la activación sistémica son responsables de las alteraciones en la circulación coronaria y la circulación periférica, y del remodelado vascular que ocurre en estadios avanzados de la insuficiencia cardíaca

### Clasificación de la presión arterial

En adultos, la presión arterial se clasifica como presión arterial normal, presión arterial elevada (hipertensión arterial) en fase 1 (leve) o presión arterial elevada (hipertensión arterial) en fase 2.

Sin embargo, cuanto más elevada es la presión arterial, mayor es el riesgo de complicaciones, incluso dentro de niveles normales, de modo que estos límites son algo arbitrarios.

Una urgencia hipertensiva leve se produce cuando la tensión arterial supera los 120 mm Hg, pero aún no ha causado ningún daño orgánico evidente para el afectado o sus médicos. Una urgencia hipertensiva leve no suele dar síntomas.

Una urgencia hipertensiva grave es una forma de hipertensión especialmente peligrosa. La tensión arterial es como mínimo 120 mm Hg y existen signos de daño progresivo en uno o más órganos vitales (normalmente cerebro, corazón y

riñones) acompañado, a menudo, por una diversidad de síntomas. Sin embargo, las urgencias hipertensivas graves son muy poco frecuentes, aunque se dan mucho más en personas de ascendencia africana que en personas de ascendencia caucásica, en hombres que en mujeres y en personas de bajo nivel socioeconómico que en personas de alto nivel socioeconómico. Si no se trata, una urgencia hipertensiva grave puede ser mortal

## LA PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN A LA HIPERTROFIA CARDÍACA

La Hipertensión Arterial (HTA) persistente, está asociada con cambios estructurales cardiovasculares que implican un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad. En los vasos sanguíneos, la mayor anomalía es un engrosamiento de la pared vascular, con un incremento en la relación de la media con respecto al lumen vascular, lo cual contribuye a la característica resistencia vascular elevada de la HTA establecida. En el corazón, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (Figura 1), comprende un crecimiento de los miocitos con un depósito incrementado de matriz extracelular. Estos cambios patológicos en el miocardio y en la vasculatura coronaria se asocian a una reserva coronaria reducida, función diastólica impedida, génesis de arritmias y eventualmente, desarrollo de insuficiencia cardíaca.

La hipertrofia del miocardio y de la vasculatura ha sido considerada por largo tiempo resultantes de la sobrecarga (sistólica) de presión, sin embargo, es cada vez más aparente, que la regulación del crecimiento dentro del miocardio y vasos puede ser influenciado por una variedad de factores adicionales, incluyendo factores neurogénicos, humorales, y mecanismos locales autocrinos-paracrinos. De potencial terapéutico relevante, es el hecho de que el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina, han sido implicados en la patogénesis de la hipertrofia miocítica. La investigación a nivel celular se ha dirigido a los receptores de membrana y a canales iónicos sensibles al estiramiento, como implicados en la iniciación del "mensaje hipertrófico" y a mecanismos de

transducción de señales que llevan a la hipertrofia celular. Tales mecanismos incluyen al fosfatidil-inositol-fosfato, que generan los mensajeros intracelulares diacil glicerol y el inositol 1, 4, 5,-tri fosfato, y además un incremento intracelular del adenosin monofosfato cíclico, movilización de calcio intracelular y alcalinización de la célula. La activación de la Proteinkinasa (PK) C, parece ser integrada a los efectos promotores de crecimiento y junto con otras kinasas (PKA y kinasa Calcio-Calmodulina dependiente), pueden facilitar la transducción de señales por fosforilación, regulación transcripcional y velocidad incrementada de síntesis proteica

Un incremento en la matriz de colágeno extracelular, es también un importante componente en la HVI, y contribuye a incrementar la rigidez del ventrículo y a la disfunción diastólica. En estudios experimentales, se ha mostrado, que los mineralocorticoides, actúan a través de los receptores de la aldosterona en los fibroblastos miocárdicos y pueden jugar un rol crítico en la síntesis de colágeno extracelular.

Cualquiera que sea el mecanismo de fondo responsable de la hipertrofia miocárdica en el paciente hipertenso, la reducción de la presión sanguínea puede asociarse a regresión de la HVI. Sin embargo, la extensión en la cual la HVI puede ser revertida y los efectos diferenciales de las drogas antihipertensivas sobre la hipertrofia permanecen incompletamente comprendidos.

La literatura publicada sugiere que un aproximado de 15% de regresión de HVI puede ser logrado por la reducción de la presión arterial en forma adecuada, en un periodo de alrededor de un año.

Existe, sin embargo, mucha heterogeneidad en la respuesta, ya que en casi 30 a 50% de pacientes en quienes la presión sanguínea se ha reducido, no se observa regresión de la HVI. Sobre la base de la evidencia disponible, la eficacia en regresionar parece ser mayor con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (y posiblemente con algunas drogas más antiguas tales como los

simpaticolíticos), y es menor con los vasodilatadores inespecíficos como la Hidralacina. Los resultados con los calcioantagonistas y los betabloqueadores son intermedios. Recientes estudios muestran una modesta regresión con antagonistas alfa-1 adrenoreceptores. Los datos con los diuréticos permanecen inconsistentes, aunque reportes más recientes sugieren que ellos pueden ser más efectivos que lo previamente pensado. Debido a la importancia de la HVI como un indicador pronóstico en la hipertensión y debido a que la regresión de la misma, confiere beneficio potencial, en términos de reducción en la mortalidad cardiovascular, mayores estudios prospectivos controlados son deseables con el fin de comparar los efectos de las diferentes clases de drogas sobre la HVI y su regresión

## HIPERTROFIA Y CIRCULACIÓN CORONARIA

La Hipertrofia Hipertensiva afecta no solamente el miocardio ventricular sino también el sistema arterial coronario. En pacientes con hipertrofia concéntrica casi regularmente es observada una significativa reducción en la reserva coronaria.

La reserva coronaria es un determinante mayor de la función miocárdica y es definida como la relación entre el flujo sanguíneo coronario máximo alcanzable y el flujo sanguíneo coronario en reposo . El trastorno en la regulación coronaria es principalmente debida a las alteraciones en la estructura del lecho coronario, tales como la hipertrofia de la media de las pequeñas arterias intramurales localizadas en los pequeños vasos de resistencia, reducción de la densidad capilar, incremento del contenido acuoso en la pared arteriolar y el incremento de la viscosidad sanguínea. Los pacientes hipertensos con arteriografías coronarias normales pueden tener síntomas clínicos que son similares a aquellos con arteriografías patológicas. El súbito incremento de la presión sanguínea lleva a un incremento en la demanda miocárdica de oxígeno (balance oferta-demanda de oxígeno), que puede ser lo suficientemente extensa como para que ocurra isquemia coronaria. Estos dos factores (coronario y miocárdico) contribuyen a la

patogénesis de la angina en pacientes con HTA y arteriografías coronarias normales.

## PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN A LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

Con la introducción de la ecocardiografía, particularmente la ecocardiografía-doppler, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ha sido diagnosticada más frecuentemente que lo esperado en pacientes con HTA. Cuando los síntomas clínicos no son consistentes con una fracción de eyección ecocardiográficamente definida, la posibilidad de disfunción diastólica debe ser considerada. El análisis del flujo doppler de las fases de llenado diastólico ofrece una descripción cuantitativa de la distensibilidad patológica del ventrículo izquierdo. Cuatro mecanismos específicos que pueden jugar un rol en la evolución de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en la enfermedad cardíaca hipertensiva podrían tener importantes implicancias terapéuticas. A) La HVI per se, es asociada con disminución de la distensibilidad miocárdica debido a un incremento del grosor de la pared y este efecto puede ser prevenido o revertido por la terapia antihipertensiva a largo plazo. B) Las propiedades diastólicas miocárdicas intrínsecas son alteradas por un incremento en el tejido fibroso. Esto es especialmente pronunciado por la hipertrofia cardíaca por sobrecarga de presión, donde el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un rol de la fisiopatología de la HTA. Estudios en modelos animales sugieren que la terapia con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden reducir el depósito de colágeno en la matriz extracelular y por lo tanto prevenir las alteraciones diastólicas. C) En presencia de isquemia, el metabolismo intracelular alterado (disminución de los niveles de Adenosín Trifosfato-ATP e incremento del calcio) puede variar las propiedades elásticas del miocardio. La isquemia, como ya ha sido mencionado, puede resultar de estenosis arterial coronaria epicárdica o de alteraciones en la reserva coronaria o de incremento de la presión intramural hipertensiva. Por lo tanto, las drogas antiisquémicas tales como los calcioantagonistas, pueden ser benéficas. D) En el músculo cardíaco hipertrofiado,

la relajación se encuentra impedida. Esto afecta principalmente la fase temprana del llenado diastólico y puede contribuir a disfunción diastólica en frecuencias elevadas.

En conclusión, la HTA induce hipertrofia cardíaca, la cual se asocia a incremento en la rigidez miocárdica e isquemia endomiocárdica y facilita el desarrollo de enfermedad cardíaca (isquemia regional y miocardio "atontado"). Estos mecanismos, en conjunto alteran la distensibilidad del ventrículo izquierdo e influyen en el pronóstico asociado con la enfermedad de fondo. En consecuencia la terapia a largo plazo de la hipertensión arterial, incluyendo la terapia antiisquémica cuando está indicada, es recomendada, con el fin de prevenir los disturbios en las propiedades diastólicas miocárdicas.

## LA PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN A LA DISFUNCIÓN SISTÓLICA

El desarrollo de insuficiencia cardíaca a partir de la Hipertrofia Ventricular izquierda puede adoptar dos rutas distintas a partir de la cantidad y a partir de la calidad de la hipertrofia (Figuras 2 y 3). La enfermedad preclínica abarca el periodo del proceso evolutivo anterior a la insuficiencia cardíaca sintomática. Su duración es importante por abarcar el periodo de hipertrofia compensatoria y sirve para reducir la tensión de la pared, y en el que se incrementa proporcionalmente el contenido del colágeno. Pero en cierto momento, la hipertrofia pierde su carácter compensatorio, empieza a disminuir el relleno ventricular y el colágeno que sigue aumentando, pierde el equilibrio con la masa miocítica. En este momento la hipertrofia es patológica y provoca disfunción cardíaca sintomática, más aún si se agrega el factor de muerte de miocitos.

Existen muchas razones por las que se espera que los agentes antihipertensivos puedan ser beneficiosos en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca. La HTA, es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, la vasoconstricción periférica puede afectar adversamente la función sistólica, y la Hipertrofia Ventricular Izquierda puede afectar adversamente la función diastólica.

Dentro del contexto de un más tradicional punto de vista de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, los agentes que inducen una vasodilatación periférica podrían esperarse que alivien o prevengan un empeoramiento del fallo cardíaco. Estas observaciones pueden explicar por qué los ensayos clínicos han mostrado que algunos agentes antihipertensivos (iniciados antes del comienzo de la disfunción), puedan prevenir el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y por lo tanto, puedan prolongar la vida, y algunos agentes antihipertensivos (iniciados después del comienzo de la disfunción del ventrículo izquierdo) puedan prevenir la progresión del fallo cardíaco y puedan, por lo tanto, prolongar la vida

El mapeo genético como instrumento para identificar genes asociados a trastornos como la hipertensión

El estudio del aspecto genético de las enfermedades, entre ellas la hipertensión esencial, no hubiera sido posible sin los avances que se han venido realizando en otras ramas diferentes de la medicina. Gran parte de la contribución se debe a los avances en biología molecular, epidemiología y las técnicas de análisis estadístico. A continuación resaltamos algunos de los avances que nos permiten, en la actualidad, buscar cuál es el papel que los genes puedan tener en el desarrollo de la hipertensión.

Polimorfismos genéticos en el estudio de la HE

Una de las características de todas las especies en la naturaleza es la diversidad, la cual se debe a variaciones en la secuencia de ADN entre los diferentes individuos; estas variaciones genéticas, llamadas polimorfismos, han sido estudiadas por más de un siglo. Los polimorfismos genéticos son prueba de la diversidad de una especie, tal como ocurre en los humanos. Cada ser humano lleva una vasta librería de diferentes polimorfismos; sin embargo, estos cambios en la estructura del ADN son neutrales y a menudo son benignos cuando estas



variaciones ocurren en genes que determinan el color de los ojos o la forma de la nariz. Las formas alternativas de un gen son llamadas alelos. La frecuencia de un cambio polimórfico en un gen está entre  $10^{-4}$  a  $10^{-7}$  por cada generación. Esto significa que 1 de cada 10 personas ha adquirido un nuevo alelo en particular proveniente de uno de sus padres<sup>7, 8</sup>.

Cuando estas variaciones en la secuencia de ADN afectan un gen de gran importancia en el control de un rasgo biológico (presión arterial, hemoglobina, etc.), aparecen defectos en el control de ese rasgo en muchos de los individuos con tal alteración genética. La variación (mutación) se transmite de padres a hijos con cierto patrón de acuerdo con las leyes de Mendel, originando, de esta forma, un defecto monogénico (en un solo gen) con una transmisión familiar.

#### Desórdenes monogénicos de hipertensión arterial

La metodología del clonaje posicional ha permitido identificar causas completamente genéticas de hipertensión arterial en humanos (TABLA 30.2), al identificar formas de hipertensión determinadas por mutaciones genéticas en un solo gen. Estos síndromes son raros y usualmente se caracterizan por hipertensión severa desde el nacimiento. Hoy se sabe que se deben a mutaciones específicas que conducen a una retención exagerada de sodio por el riñón, con un aumento del volumen circulante y elevación de las cifras de presión arterial. Vamos a revisar brevemente algunas de las características de estos síndromes monogénicos<sup>9</sup>.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Aldosteronismo remediable con glucocorticoides: desorden autosómico dominante que se caracteriza por hipertensión moderada a severa desde el nacimiento. Es la forma más común de hipertensión en humanos de origen monogénico. La enfermedad cerebrovascular de tipo hemorrágico a temprana edad (en la tercera década de la vida) es uno de los hallazgos que caracteriza a las familias en las que se presenta esta entidad. En estos pacientes, la secreción de aldosterona es regulada por la ACTH y no por la angiotensina II y el potasio,

por lo que al suministrar glucocorticoides exógenos se inhibe la liberación de ACTH suprimiendo la secreción de aldosterona en los sujetos afectados, disminuyendo así las cifras de presión arterial.

Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides: desorden autosómico recesivo, caracterizado por un exceso de cortisol que actúa como un mineralocorticoide activando los receptores de mineralocorticoides renales tipo I, que origina una retención de sodio y una supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Síndrome de Liddle: desorden raro, autosómico dominante, caracterizado por hipertensión, retención excesiva de sodio, hipokalemia y actividad plasmática de renina baja. Este síndrome se maneja con amilorida, el cual bloquea la reabsorción de sodio y potasio por un mecanismo independiente del receptor de mineralocorticoides.

El conocimiento de estas formas monogénicas de hipertensión arterial han permitido la noción de nuevas vías fisiopatológicas que originan elevación de la presión arterial en humanos, así como el descubrimiento de nuevas formas secundarias de hipertensión arterial.

A diferencia de los síndromes previamente descritos donde existe un gen único responsable del aumento de la PA, en la mayoría de los hipertensos no se logra determinar un defecto genético específico, inclusive no se consigue establecer un patrón de herencia mendeliana, así la hipertensión

Hipertensión arterial como una enfermedad compleja

La definición de “rasgo complejo” se refiere a cualquier fenotipo que no exhibe un patrón de herencia mendeliana clásico atribuible a un solo gen (FIGURA 30.4). La complejidad aparece cuando la relación entre el genotipo

CAPÍTULO IV • Hipertensión arterial sistémica

y el fenotipo no es clara, o cuando el mismo genotipo puede resultar en diferentes genotipos debido al efecto del azar, el ambiente o a la interacción entre los genes. Una persona puede ser HE por un defecto genético, pero no siempre que se es hipertenso la causa es genética<sup>8</sup>.

Hay individuos que heredan un alelo de predisposición, pero no manifiestan la enfermedad (penetrancia incompleta). Mientras otros que no heredan el gen de predisposición pueden desarrollar la enfermedad como un resultado del ambiente o causas aleatorias. De tal forma, que el genotipo de un locus puede afectar la probabilidad de la enfermedad, pero no puede determinar completamente el resultado.

Algunos rasgos pueden requerir la presencia simultánea de mutaciones en múltiples genes (herencia poligénica). Los rasgos poligénicos pueden ser clasificados como rasgos discretos medidos por un resultado específico (desarrollo de diabetes tipo I o infarto de miocardio), o rasgos cuantitativos medidos por variables continuas (presión arterial, concentración de glucosa en ayunas). La herencia poligénica complica el mapeo de genes porque no hay un solo locus en particular requerido para producir un rasgo discreto o un valor alto de un rasgo cuantitativo.

### Genes candidatos

La hipertensión arterial es de naturaleza multifactorial, y el aumento de la resistencia vascular que se observa en los pacientes con hipertensión arterial esencial es mediado por diferentes mecanismos. Algunos de estos mecanismos son determinados por factores genéticos. Varios investigadores han tratado de identificar los genes responsables para el desarrollo de hipertensión esencial. Se reconoce que del 30% al 50% de la variabilidad de la presión arterial es atribuible a factores genéticos; sin embargo, poco se conoce acerca del número de genes involucrados, su modo de transmisión, su efecto cuantitativo sobre la presión arterial, su interacción con otros genes o su modulación por factores ambientales<sup>6</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

<https://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.063.pdf>