



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



Oxido Nítrico y Proteína C Reactiva en Los Hijos Masculinos de Hipertensos

Realizado por:
Profesora María Bertha Tucci P.

Trabajo de Ascenso presentado ante la Ilustre Universidad de Carabobo como requisito
para Ascender a la

Categoría de Profesor Titular

Abril 2008

La enfermedad cardiovascular es la mayor responsable de mortalidad y morbilidad en el mundo occidental. En ella se generan cambios ateroscleróticos en la circulación coronaria, cerebral, renal y periférica por lo que mejorar la comprensión de la disfunción vascular y su papel en el desarrollo del daño a órganos es de gran interés clínico.

Oxido Nítrico y Proteína C Reactiva en los hijos masculinos de Hipertensos.

Autor:
Profesora María Bertha Tucci P.

La Hipertensión arterial (HTA), representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. En ella, los antecedentes familiares son una de las variables de gran importancia llegando a tener un valor predictivo hasta de un 50%. La HTA se asocia a una función endotelial deteriorada con alteraciones en la producción de Oxido Nítrico (ON); por otra parte muchos pacientes con HTA tienen valores de Proteína C Reactiva (PCR) elevada, incluso antes de desarrollar la HTA como manifestación clínica. **Objetivo:** Determinar los valores de Oxido Nítrico y de Proteína C Reactiva en sujetos normotensos entre 16 y 25 años de edad, hijos de padres hipertensos, e hijos de padres normotensos. Se realizó una Investigación no experimental de corte transeccional, correlacional-causal. **Muestra:** 60 sujetos masculinos normotensos entre 16 a 25 años, 2 grupos: 30 sujetos normotensos hijos de padres con HTA y 30 sujetos normotensos hijos de padres sin HTA. Se Excluyeron sujetos con procesos inflamatorios o infecciosos recientes o con antecedentes patológicos cardiovasculares y/o diabetes mellitus. Fumadores Obesos o con sobrepeso. El ON fué determinado a través de sus productos de degradación, los Nitritos, (ensayo de diazotización - Reacción de Greiss), la PCR se determinó por Nefelometría. **Resultados:** la composición de la muestra fue homogénea en cuanto a edad y características antropométricas. El valor promedio de ON en los grupos con y sin antecedentes de HTA fueron $97,16 \mu\text{M} \pm 21,74$ y $125,27 \mu\text{M} \pm 28,25$ ($P = 0,0002$); los valores promedio de PCR en los sujetos con y sin antecedentes de HTA fueron de $5,5 \text{ mg/L} \pm 1,40$ y $4,2 \text{ mg/L} \pm 1,69$ ($P = 0,0022$). **Conclusión:** Los sujetos sanos con antecedente familiar hipertensión arterial evaluados en el presente estudio, presentaron niveles de óxido nítrico menores. Los valores de Proteína C Reactiva en los grupos estudiados, estos se encuentran por encima de $3 \text{ mg\%}$ (Valores considerados de Alto riesgo de acuerdo a la Unión de los Centros Cardiovasculares Norteamericanos), siendo la media en los sujetos sanos con antecedente familiar de HTA $1,3 \text{ mg\%}$ superior con respecto al grupo sin antecedentes de HTA. Se recomienda evaluar a los descendientes de pacientes hipertensos con el fin de investigar predictores como el óxido nítrico y proteína C reactiva entre otros que permitan poner de manifiesto la tendencia a desarrollar la HTA.

Nitric oxide and C-reactive protein in the male children of hypertensive patients.

Author:

Prof. María Bertha Tucci P. Bertha P.

High Blood Pressure (HBP), represents a major public health problems worldwide. In it, family history is one of the variables of great importance coming to have a predictive value of up to 50%. HBP is associated with endothelial function deteriorated with alterations in the production of nitric oxide (ON); moreover, many patients with arterial hypertension have values of C-reactive protein (CRP) high, even before developing hypertension as a manifestation. **Objectives:** To determine the values of nitric oxide and nitric C-reactive protein in normotensive subjects between 16 and 25 years of age, children of parents with hypertension, and children of normotensive parents. We conducted a pilot research not cutting transectional, correlational-causal. Sample: 60 normotensive male subjects between 16 to 25 years, 2 groups: 30 subjects normotensive children of parents with hypertension and 30 normotensive subjects children of parents without HBP. Is excluded subjects with recent inflammatory or infectious diseases, history of cardiovascular disease and / or diabetes mellitus. Smoking, obese or overweight. The ON was determined through its degradation products, Nitrites, (test diazotización - Reaction Greiss), CRP was determined by nephelometry. **Results:** the composition of the sample was homogeneous in terms of age and anthropometric characteristics. The average value of ON in groups and with no history of hypertension were 97.16 and $21.74 \pm \mu \text{ M M } 125.27 \mu \pm 28.25$ ($P = 0.0002$), the average values of PCR in subjects with and no history of hypertension was $5.5 \text{ mg / L} \pm 1.40$ and $4.2 \text{ mg / L} \pm 1.69$ ($P = 0.0022$). Conclusion: The healthy subjects with family history hypertension evaluated in this study, presented lower levels of nitric oxide. The values of C-reactive protein in the groups studied, these are above $3\text{mg\%}$ (Securities considered high risk according to the Union of American Cardiovascular Centres), being the average healthy subjects with a family history of hypertension was 1 , $3\text{mg\%}$ higher over the group with no history of hypertension. **Recommendation** evaluated the descendants of hypertensive patients in order to investigate predictors as nitric oxide and C-reactive protein among others to highlight the tendency to develop hypertension.

INDICE

Introducción	7
Capítulo I “El Problema”	9
.- Planteamiento del Problema.....	10
.- Justificación	14
.- Objetivos	16
Capítulo II “ Marco Teórico”	17
.- Antecedentes.....	18
.- Bases Teóricas	22
Hipertensión arterial como riesgo de Enfermedad Cardiovascular	22
Endotelio e Hipertensión Arterial	25
Oxido Nítrico, Endotelio e Hipertensión Arterial	28
Proteína C Reactiva, Endotelio e Hipertensión Arterial	36
Disfunción Endotelial e Hipertensión Arterial	39
Capítulo III “Marco Metodológico”.....	42
.- Metodología	43
Diseño de La Investigación	43
Población y Muestra	43
Criterios de Inclusión y Exclusión	43
Determinación de Oxido Nítrico	44
Determinación de Proteína C Reactiva	44
Análisis estadístico	45
Marco Legal	45
Capítulo IV “ Presentación, Discusión y Análisis de Resultados”	46
.- Resultados	
Tabla 1.	
“Características de los sujetos normotensos con y sin antecedentes familiares de Hipertensión arterial”	47
Tabla 2.	
“ Comparación de Valores de Oxido Nítrico en sujetos con y sin antecedentes familiares de Hipertensión arterial”.....	48
Gráfico 1	
“Valores de Oxido Nítrico en sujetos con y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial”.....	49

Tabla 3

“ Comparación de valores de Proteína C Reactiva en sujetos normotensos con y sin antecedentes familiares de Hipertensión arterial”.....	50
--	-----------

Gráfico 2

“Valores de Oxido Nítrico en sujetos con y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial”.....	51
--	-----------

.- Discusión	52
---------------------------	-----------

Capítulo V “ Conclusiones y Recomendaciones”.....	57
--	-----------

.- Conclusiones	58
------------------------------	-----------

.- Recomendaciones	58
---------------------------------	-----------

Bibliografía	59
---------------------------	-----------

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial (HTA), representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. En ella, los antecedentes familiares son una de las variables de gran importancia e interés. Algunos autores han llegado a establecer que tiene un valor predictivo hasta de un 50%; y por ende cuanto más cercano sea el parentesco de consanguinidad entre los hipertensos, será más evidente la aparición de la enfermedad hipertensiva en los descendientes.

La hipertensión arterial está asociada a una función endotelial deteriorada. En condiciones fisiológicas, las células endoteliales secretan continuamente óxido nítrico (NO), cuya acción es la relajación de las células del músculo liso vascular. La disfunción endotelial también tiene un importante significado de pronóstico en los pacientes hipertensos; ya que en esta pueden observarse reacciones las cuales pueden producir radicales libres de oxígeno que reaccionan rápidamente con el óxido nítrico y producen peroxinitratos que desequilibran su actividad biológica.

La actividad del endotelio se extiende más allá del control del tono vascular y su reactividad; la liberación de los mediadores de la vasodilatación reflejan sólo un aspecto de su papel homeostático y protector, sin embargo la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por el óxido nítrico es generalmente utilizada como una medida reproducible y accesible con lo cual se investiga la función endotelial en condiciones fisiopatológicas, de esto se desprende que el endotelio es el órgano fundamental en la homeostasis cardiovascular.

Es importante resaltar que también en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica e hipertensiva está implicada la Proteína C Reactiva. La PCR se la considera un marcador sistémico de enfermedad cardiovascular. Ella puede actuar de

dos formas: como factor inflamatorio por acumulación local e inducir activación del complemento y del factor tisular; o, también puede producir activación endotelial y como factor inflamatorio, puede actuar sobre la pared vascular para provocar cambios sistémicos. A nivel del músculo liso aumenta el receptor AT1, aumenta los radicales libres de oxígeno, la proliferación de la célula muscular lisa, el factor NF kapa beta, MAP cinasa y la sintasa del ON inducible; es necesario destacar que el hecho de inducir los receptores AT1 en la célula muscular lisa, además de ser un proceso dañino, es uno de los elementos más importantes que hay en el mecanismo patogénico de la hipertensión arterial y por eso muchos pacientes con hipertensión arterial tiene PCR alta, incluso antes de desarrollar la hipertensión arterial como manifestación clínica.

Por ser la HTA un problema de salud pública es importante y necesario crear y difundir pautas que permitan aportar soluciones efectivas para la prevención y tratamiento de esta patología. Por esta razón, se planificó determinar la concentración de óxido nítrico y niveles de proteína C reactiva en sujetos masculinos normotensos hijos de padres hipertensos. Esto permitirá aportar una opción que ayude a predecir el riesgo que presenta un sujeto con estas características, y así abrir la posibilidad de explorar nuevos horizontes en cuanto a la prevención de la hipertensión arterial y a la vez obtener resultados satisfactorios que conduzcan a mejorar la calidad de vida del individuo, contribuyendo a retardar algunas de las complicaciones que causa la elevación de la presión arterial.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HTA, representa uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. El estudio y control adecuado de la misma podría llevar a una reducción sustancial de la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal, que en la actualidad es la primera causa de mortalidad. (1,2)

La hipertensión arterial (HTA) es una patología considerada como una enfermedad colectiva, de desarrollo silencioso y génesis multifactorial, que puede presentarse a cualquier edad y sin distinción de sexo, ocasionando una serie de enfermedades cuando no es detectada y tratada a tiempo. Las complicaciones en la mayoría de los casos llegan a ser mortales, entre las que se encuentran las enfermedades coronarias, la isquemia cerebral, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal. La HTA continúa siendo el principal problema sanitario en todos los niveles sociales. (3,4,5).

Aunque los factores exactos responsables de la hipertensión en muchos pacientes siguen siendo desconocidos, la interacción entre la predisposición genética y las influencias ambientales es clara en la mayoría de los casos. Afortunadamente, las medidas terapéuticas actuales son altamente efectivas en el control de la presión arterial, en la minimización de las complicaciones de la hipertensión y en la mejoría de las expectativas de sobrevida (6,7, 8, 9)

La hipertensión arterial se asocia a un deterioro de la función endotelial. El endotelio es un órgano que tiene propiedades antiadhesivas y es multifuncional, además de cumplir un ritmo circadiano; las células que lo conforman, ostentan

funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. El Endotelio comanda la interrelación de diversos factores responsables de la homeostasis vascular y entre sus múltiples funciones, las más reconocidas y estudiadas son aquellas que se relacionan con el tono vascular, sus propiedades antitrombóticas y su rol en la aterogénesis, donde la permeabilidad selectiva del endotelio juega un papel protector fundamental. El endotelio está involucrado tanto en la regulación fisiológica del tono vascular como en la transformación estructural de los vasos bajo condiciones patológicas; a la vez, actúa como un modulador de la presión arterial ya que sintetiza y libera sustancias vasoactivas y factores de crecimiento celular. Las alteraciones de la función endotelial, ya sea en el deterioro de la liberación de los factores relajantes derivados del endotelio o el aumento de la liberación de factores constrictores derivados del endotelio, son importantes en diversos cuadros fisiopatológicos como en el caso de la hipertensión arterial (10).

En condiciones fisiológicas, las células endoteliales secretan continuamente óxido nítrico (ON), cuya acción es la relajación de las células del músculo liso vascular. Las células endoteliales lesionadas o hiperactivas también pueden secretar sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1, así como factores que afectan la diferenciación y crecimiento de las células del músculo liso vascular. Igualmente, las células endoteliales interactúan con el torrente circulatorio. (11,12, 13,)

El óxido nítrico (ON) es uno de los factores más importantes que controlan la presión arterial, se ha comprobado que los pacientes que sufren hipertensión, presentan alteración en el mecanismo de formación de éste ; el organismo lo suele sintetizar en pequeñas cantidades que son liberadas de forma continua, a pequeños pulsos por

difusión desde el endotelio hasta el músculo liso; por lo que, cuando se elimina el endotelio del interior de los vasos sanguíneos o se añaden sustancias químicas que inhiben la síntesis de óxido nítrico, el músculo liso se contrae provocando que los tejidos no alcancen la cantidad suficiente de oxígeno y otros nutrientes. (13,14,15).

El deterioro de la vasodilatación mediada por el endotelio puede deberse entonces a disminución de la producción de óxido nítrico, aumento de la degradación de éste, o disminución de la respuesta al óxido nítrico del músculo liso vascular; la mayoría de los pacientes con hipertensión muestran una reducida respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, indicando una anormal relajación endotelio- dependiente, la cual se ha atribuido a una síntesis o liberación reducida del óxido nítrico. Esta disminución de la producción de óxido nítrico puede atribuirse a la alteración de la disponibilidad intracelular de la L-Arginina, precursora del óxido nítrico a partir de la alteraciones en la L- Arginina o en la respuesta a estímulos farmacológicos o mecánicos tales como el estrés laminar (13,16,17).

La disfunción endotelial también tiene un importante significado de pronóstico en los pacientes hipertensos. Muchos sistemas moleculares están involucrados en la síntesis de óxido nítrico; pero los niveles de éste también dependen del catabolismo, de partículas, provenientes de la producción de radicales libres de oxígeno, a través de diferentes sistemas celulares, como la ciclooxigenasa oxidasa y la xantina oxidasa, los cuales pueden producir radicales libres de oxígeno que reaccionan rápidamente con el óxido nítrico y producen peroxinitratos que desequilibran su actividad biológica. (18,19).

Los antecedentes familiares representan una de las variables de mayor importancia e interés en el caso de la HTA por el valor predictivo (de hasta de un 50%) que algunos autores han llegado a establecer; por ende cuanto mayor sea el parentesco de consaguinidad entre los hipertensos, será más evidente o probable la aparición de la enfermedad hipertensiva en los descendientes. (3, 20,21).

Por otra parte muchos pacientes con hipertensión arterial tiene valores de Proteína C Reactiva elevada, esta es un reactante de fase aguda la cual tiene un papel aterotrombótico importante y que a nivel del músculo liso aumenta el receptor AT1, aumenta los radicales libres de oxígeno, la proliferación de la célula muscular lisa, el factor NF kapa beta, MAP cinasa y la sintasa del ON inducible; es necesario destacar que el hecho de inducir los receptores AT1 en la célula muscular lisa, además de ser un proceso dañino, es uno de los elementos más importantes que hay en el mecanismo patogénico de la hipertensión arterial y por eso muchos pacientes con hipertensión arterial tiene PCR alta, incluso antes de desarrollar la hipertensión arterial como manifestación clínica (22)

Por lo anteriormente expuesto, esta investigación planteó evaluar las concentraciones de óxido nítrico y niveles de Proteína C reactiva, en grupos de sujetos masculinos en edades comprendidas entre 16 y 25 años que sean normotensos hijos de padres hipertensos.

JUSTIFICACION

La hipertensión arterial (HTA), en la actualidad uno de los padecimientos crónicos que con mayor frecuencia afecta a la población. Al establecerse, causa daño progresivo a órganos importantes como: corazón, cerebro, riñones; limitando la vida del paciente, e influyendo psicológica y emocionalmente en el desarrollo personal, familiar y social. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 8 al 18% de la población mundial, presenta cifras de tensión arterial elevadas (23,24). En los Estados Unidos se estima que el 20 % de la población padece de hipertensión arterial. En Venezuela, el Departamento de Enfermedades Crónicas del M.S.D.S. ha confirmado una prevalencia de HTA del 43% en el país (25).

Son muchos los factores interrelacionados con la aparición y desarrollo de la HTA, entre estos están los factores genéticos, niveles disminuidos de óxido nítrico, y otros marcadores como los reactantes de fase aguda entre los que se describe la Proteína C reactiva (22,23). La HTA es el factor de riesgo más importante para la aparición de enfermedades cardiovasculares, algunos de ellos son susceptibles de ser modificados. De lograr un cambio en éstos, se contribuirá positivamente a retardar algunas de las complicaciones, producto del aumento sostenido de la presión arterial (3,11).

La evaluación de la función endotelial en pacientes con HTA requiere medir los efectos de vasodilatadores dependientes del endotelio, por ejemplo el óxido nítrico sobre la microcirculación sistémica o bases de resistencia. Los pacientes con hipertensión presentan deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio relacionada con una anomalía en el sistema de óxido nítrico derivado del endotelio

(26). Concomitantemente elevados niveles de Proteína C reactiva pueden encontrarse en pacientes con hipertensión arterial o incluso antes de que ésta se manifieste clínicamente. La elevación de este reactante de fase aguda por una parte ayuda con el proceso inflamatorio característico de la aterosclerosis y por otra favorece una mayor expresión de receptores AT1 los cuales tiene efecto deletéreo sobre el músculo liso arterial y favorecen la elevación de la presión arterial (22)

En vista de que la HTA es un problema de salud pública de gran importancia, se hace necesaria la creación y difusión de normas que permitan aportar soluciones efectivas para la prevención y tratamiento de dicha patología. Por esta razón, se planificará determinar la concentración de óxido nítrico y niveles de proteína C reactiva, en hijos masculinos normotensos de padres hipertensos. Esto permitirá aportar una opción que ayude a predecir el riesgo que presenta un sujeto con estas características, abriendo la posibilidad de explorar nuevos horizontes en cuanto a su prevención y así obtener resultados satisfactorios que conduzcan a mejorar la calidad de vida del individuo, contribuyendo a retardar algunas de las complicaciones que causa la elevación de la presión arterial.

El presente trabajo tiene como finalidad primordial, detectar en forma precoz, aquellos individuos que potencialmente tienen la oportunidad de desarrollar la enfermedad cardiovascular hipertensiva.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar los valores de Oxido Nítrico y de Proteína C Reactiva nítrico en sujetos normotensos entre 16 y 25 años de edad, hijos de padres hipertensos, e hijos de padres normotensos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los niveles de óxido nítrico en sujetos normotensos entre 16 y 25 años de edad, hijos de padres hipertensos, e hijos de padres normotensos.
- Determinar los niveles de Proteína C reactiva, en sujetos normotensos entre 16 y 25 años de edad, hijos de padres hipertensos e hijos de padres normotensos
- Correlacionar los niveles bioquímicos de Oxido Nítrico y Proteína C Reactiva en sujetos normotensos hijos de padres hipertensos y sujetos normotensos hijos de padres normotensos.

CAPITULO II
MARCO TEORICO

ANTECEDENTES.

En 1980, se plantea que la relajación del endotelio depende de la liberación de una sustancia difusible liberada por el endotelio que se llamó factor de relajación derivado del endotelio (EDRF). La vasorrelajación inducida por esta maniobra es dependiente del aumento de GMPc en las células musculares lisas mediante la activación de la guanilato ciclasa soluble que hidroliza el guanosín trifosfato (GTP) a guanosín monofosfato cíclico (GMPc). En 1987 se identificó el EDRF como ON, y posteriormente se describió que el ON se sintetiza a partir de la L-Arginina y que dicha síntesis se inhibe competitivamente por derivados estructurales (12,13).

En 1990, se describió por primera vez que la acetilcolina, era el estímulo clásico para provocar la liberación del óxido nítrico y producía desigual vasodilatación en pacientes hipertensos en comparación con los normotensos, y que este efecto está relacionado con la función endotelial del ON (13,18)

Se ha planteado, probablemente desde hace casi 15 años, que el ON inhibe la proliferación celular pero el mecanismo preciso nunca ha sido realmente estudiado (13) Hay controversia en relación a que el GMP cíclico este involucrado en la proliferación celular. Se ha postulado que el óxido nítrico es un potente inhibidor de la Ornitina Descarboxilasa (ODC) de las células musculares lisas y por otra parte, se sugiere que tanto el óxido nítrico (ON) como el N-hidroxi arginina (NOHA), inhiben la proliferación celular, interfiriendo con la producción de poliaminas. El ON intracelular tiene efectos relacionados con dos mecanismos;

1) dependientes de la formación de GMP cíclico (GMPc) por activación de la guanilil-ciclasa.

2) independientes de GMPc. La activación de las dos vías de manera simultánea es otro mecanismo de acción intracelular del ON

Los mecanismos dependientes de GMPc son: Estimulación de la respuesta adrenérgica los miocitos cardíacos de la mayoría de los mamíferos, incluyendo al hombre, expresan isoformas del tipo 3 de la fosfodiesterasa o PDE₃, las cuales son inhibidas alostéricamente por el GMPc. Se ha indicado que la PDE₃ media los incrementos inducidos por ON en AMP cíclico (AMPc) y la activación subsecuente de canales de calcio tipo L (Ica-L) induciendo inotropismo en cardiomiocitos aislados de las aurículas en ratones y humanos. Teóricamente, los niveles de AMPc podrían ser también regulados por la sobre regulación de las fosfodiesterasas mediante regulación directa de la actividad de la adenil ciclasa o su acoplamiento a los adrenoreceptores mediante la estimulación de la proteína G excitatoria s . Por otra parte, incrementos en los niveles de GMPc dependientes de ON han demostrado incrementos en la contractilidad cardiaca por mecanismos independientes del AMPc (13).

En 1999, Mc Allister reporta que la producción de ON está alterada en los hijos de pacientes con hipertensión arterial (27)

En el 2005, Zhou y colaboradores, reportan que el disbalance entre los niveles de Angiotensina II y Oxido nítrico juegan un papel patogénico importante en la hipertensión arterial y el daño final a los órganos blanco (28)

En Venezuela Casanova y colaboradores en 1998, reportan la relación de ON con el antecedente genético de Hipertensión arterial (29).

Más recientemente se ha planteado el papel que tiene la identificación de los marcadores de inflamación y de estrés oxidativo como marcadores promisorios de riesgo para enfermedad cardiovascular (19), planteándose la hipótesis que juega la inflamación en el desarrollo de la hipertensión arterial y se ha estudiado a la PCR como un marcador sistémico de inflamación que tiene un poder predictivo para el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (22).

El primer gran estudio que valoró la relación entre PCR y la angina estable fue el European Concerted action on Thrombosis and disabilities Angina Pécáis Study Group, dicho estudio incluyó una población de 3.043 pacientes con diagnóstico de dolor anginoso y se observó que aquellos pacientes que tenían el antecedente del evento doloroso tenían PCR más elevada que aquellos sin evento doloroso (30)

Ridker en los años 1997 y 1998 ya manifestaba que la PCR elevada predice la enfermedad cardiovascular, demostrando que en la medida que se incrementaban los valores de PCR, se acrecentaba el riesgo de cualquier evento cardiovascular, esta afirmación se sustentaba en su trabajos que realizó en 1997 con respecto a la relación que existe entre el nivel de PCR y riesgo de primer infarto en hombres aparentemente sanos: y, un segundo trabajo realizado en 1998 referente a la sobrevida libre de eventos cardiovasculares en mujeres midiendo los niveles de PCR y LDL y en el que concluyó que tener PCR alta era más importante desde el punto de vista pronóstico y quizá patogénico que el hecho de tener niveles de colesterol LDL elevado (31,32)

En el año 2000, Ridker realiza un estudio en el que analiza en conjunto los factores de riesgo cardiovascular con los niveles de PCR y reporta que al estar elevada la PCR se cuadruplica el riesgo relativo para futuros eventos cardiovasculares (33)

Más recientemente se hizo un seguimiento por 8 años a 14.719 mujeres americanas sanas, donde se valoró los niveles de PCR en el Síndrome metabólico, observándose que cuando se tiene un mayor número de factores para este síndrome y se asocia una PCR mayor de 3mg/L, se traduce en un elevado riesgo relativo (ajustado por edad) de tener evento cardiovascular. (34)

En síntesis diversos estudios muestran que la PCR efectivamente es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular futura. Todos evidencian que hay un riesgo relativo de mayor enfermedad de cualquier tipo de patología cardiovascular o vascular cuando hay PCR alta (32,34,35)

BASES TEÓRICAS

Hipertensión arterial como riesgo de Enfermedad Cardiovascular.

La HTA, representa uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. El estudio y control adecuado de la misma podría llevar a una reducción sustancial de la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal, que en la actualidad es la primera causa de mortalidad (1)

En HTA esencial, definida como una TA > de 140/90 mm Hg, están implicados diversos mecanismos fisiopatológicos, sin embargo, la disfunción endotelial juega un papel relevante. El entendimiento de su fisiopatología al igual que un claro conocimiento en cuanto a su clasificación e historia natural, conducen a un adecuado tratamiento y al logro de la meta ideal de 120/80 mm Hg, reduciendo de esta manera el daño a los órganos blanco y la mortalidad a largo plazo (3,4,23)

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en personas de edad media y ancianos. A su vez, la hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de enfermedad cardíaca, evento cerebrovascular (ECV) e insuficiencia renal crónica (IRC) (23).

Actualmente, 45 millones de personas en Estados Unidos, sufren de HTA, persistiendo la enfermedad cardíaca y cerebrovascular como la primera y tercera causa de muerte respectivamente, lo que representa una carga de costos considerable para el sistema de salud. La Hipertensión arterial es la enfermedad crónica más frecuente en todos los países desarrollados, calculándose su prevalencia entre un 15 y un 20% de la población adulta (36)

En Colombia el estudio Ecocardiomonitor, que incluyó 2627 pacientes, mostró que la HTA es la enfermedad diagnosticada con mayor frecuencia en consulta externa (34%), seguida por aterosclerosis (27%), enfermedad coronaria (EC) (17%), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (3%) y ECV (1%). Así mismo entre 1989 y 1991, las enfermedades cardiovasculares constituyeron el 13% del total de patologías en Colombia, lo que produjo una pérdida de 697.637 días de vida saludables. Actualmente, la mortalidad por enfermedad cardiovascular es de 397 por cada 100.000 hombres y 286 por cada 100.000 mujeres entre los 35 y 74 años. Se calcula que el 25% de la población colombiana es hipertensa (13)

En Venezuela se plantea una prevalencia entre 15 y 43% de la población, encontrándose una mayor frecuencia en los estados orientales, especialmente Nueva Esparta y una menor prevalencia entre la población indígena y en los estados llaneros (36)

La HTA se define como una presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mm de Hg, una presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mm de Hg.. Se debe destacar que para detectar pacientes hipertensos, se debe hacer la toma de la TA con equipos y técnicas estandarizadas, tal como lo sugiere el Séptimo Informe del Comité Conjunto para la detección, evaluación y tratamiento de la HTA (37).

Menos del 5% de los pacientes tienen una causa identificable de HTA, lo que se conoce como HTA secundaria y cuya importancia radica en ser potencialmente curable. El 95% restante cursa con HTA esencial, es decir sin causa definida. El mantenimiento de la TA, depende del gasto cardíaco (GC) y de la resistencia vascular periférica (RVP). La principal causa de HTA, es el incremento de esta última, al parecer por contracción de las células musculares lisas de las pequeñas arteriolas mediada por calcio, lo cual en

conjunto con la angiotensina II (AII) lleva a contracción prolongada y engrosamiento de la pared vascular, haciendo que el incremento de la RVP sea irreversible. Sin embargo, cuando existe un incremento prolongado del GC como sucede en hipertiroidismo y beriberi también puede presentarse HTA. Adicionalmente el incremento de la viscosidad y del volumen sanguíneo, situación esta última presente en individuos con falla renal o exceso de mineralocorticoides, también puede conducir a HTA (23, 36)

La hipertensión arterial es una patología colectiva, de desarrollo silencioso, génesis multifactorial que se presenta a cualquier edad y que favorece la aparición de complicaciones entre las que se encuentran enfermedad coronaria, isquemia cerebral y enfermedad vascular periférica. Es un factor de riesgo mayor para enfermedad arterial aterosclerótica (3,4,5).

Se conocen múltiples factores interrelacionados con la aparición y desarrollo de la hipertensión arterial, entre los que se encuentran factores genéticos, antecedentes familiares, disminución del óxido nítrico, anormalidades del sistema renina-angiotensina- aldosterona entre otros (3).

La hipertensión arterial es una elevación sostenida de la presión arterial sistólica y/o diastólica que, con toda probabilidad, representa la enfermedad crónica más frecuente de las muchas que azotan a la humanidad. Su importancia reside en el hecho de que cuantos mayores sean las cifras de presión, tanto sistólica como diastólica, más elevadas son la morbilidad y la mortalidad de los individuos. Esto es valido para todas las poblaciones estudiadas, en todos los grupos de edad y en ambos sexos (20)

Endotelio e Hipertensión Arterial.

La hipertensión arterial (HTA) puede ser considerada como un conjunto de resultados sistémicos de las lesiones (vasculares, parenquimatosas, etc.) producidas por los radicales libres de Oxígeno (RLO). Probablemente los antioxidantes y los barredores de RLO sean una nueva expectativa de tratamiento, implicando en ello acciones farmacológicas que actúen beneficiosamente sobre las manifestaciones presentes a nivel histológico (fibrosis, hipertrofia) y bioquímico (inhibición de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, inestabilización de membranas, lesiones sobre DNA, etc.) que favorece la Hipertensión arterial, ya sea, moderando y/o evitando las complicaciones clínicas (síndrome X) y realizando al mismo tiempo protección a nivel cardiaco, renal y neurológico (38). En la HTA, se ha encontrado aumento de la peroxidación de lípidos, tanto en plasma como en las membranas celulares, así como un aumento en la cantidad total de lípidos y una disminución de la capacidad antioxidante (39). La HTA predispone a acelerar la aterosclerosis, al menos en parte a causa de la sinergia entre elevación de presión sanguínea y otros estímulos aterogénicos que inducen estrés oxidativo en los vasos arteriales (39,40,41).

La hipertensión está asociada a una función endotelial deteriorada. El endotelio se puede definir como un órgano ubicuo, antiadhesivo, bifásico, multifuncional y circadiano, cuyas células que lo conforman, ostentan funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas y comanda la interrelación de diversos factores responsables de la homeostasis vascular; entre sus múltiples funciones, las más reconocidas y estudiadas son aquellas relacionadas con el tono vascular, sus propiedades antitrombóticas y su rol en la aterogénesis, donde la permeabilidad selectiva del endotelio juega un papel protector fundamental (24,42,43). El endotelio vascular, es probablemente el tejido más

extenso del cuerpo. Su superficie uniforme, continua y no trombogénica conforma una barrera impermeable altamente selectiva, pero constantemente expuesta a factores de riesgo para aterosclerosis por su ubicación anatómica estratégica entre la sangre y la pared arterial (12,44)

Bajo condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, las células endoteliales regulan activamente el tono vascular basal y su reactividad, al responder a fuerzas mecánicas y mediadores neurohormonales, con la liberación de una variedad de factores relajantes y constrictores. Los factores relajantes provenientes del endotelio incluyen óxido nítrico (ON), prostaciclina y un factor polarizante aún elusivo los cuales pueden inhibir la función plaquetaria y la proliferación de células del músculo liso vascular. Por otro lado las células endoteliales también pueden producir factores vasoconstrictores y promotores de crecimiento tales como angiotensina II, endotelina -1 (ET₁) y prostaglandina H₂ (PGH₂) (12)

La actividad del endotelio se extiende más allá del control del tono vascular y su reactividad; la liberación de los mediadores de la vasodilatación reflejan sólo un aspecto de su papel homeostático y protector, sin embargo la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por el óxido nítrico es generalmente utilizada como una medida reproducible y accesible con lo cual se investiga la función endotelial en condiciones fisiopatológicas, de esto se desprende que el endotelio es el órgano fundamental en la homeostasis cardiovascular y ha demostrado ser la pieza primordial en el proceso de envejecimiento normal y patológico del ser humano. El envejecimiento desde el punto de vista molecular, genético y biológico implica un proceso irreversible el cual está determinado por componentes genéticos (programados), ambientales (adquiridos) y factores de riesgo cardiovascular (12)

Todos los componentes del envejecimiento físico y cardiovascular tienen que ver con el órgano endotelio, por lo cual tiene vigencia la frase: "La edad de un individuo corresponde a la edad de sus arterias". Se ha demostrado ampliamente desde el estudio de Framingham que los factores de riesgo cardiovascular son aditivos en el desarrollo de cardiopatía isquémica y recientemente se han descrito otros factores llamados no tradicionales y que están relacionados en forma directa con el proceso aterogénico aumentándolo (envejecimiento vascular) (21)

La clave para entender y prevenir hasta cierto punto el proceso aterosclerótico y trombogénico está en la comprensión y tratamiento de la disfunción y daño endotelial; circunstancia influenciada y determinada por los diversos factores de riesgo cardiovascular, pero también por el programa genético de cada individuo, el cual cursa paralelamente con los factores ambientales y de riesgo cardiovascular produciendo lesión endotelial. Existe una programación genética en todos los seres vivos que determina y controla el proceso de envejecimiento dentro de una disfunción endotelial genéticamente programada y relacionada con la edad. La aterogénesis comienza desde que se inicia la vida (5). Además, la presencia en edades tempranas de altas concentraciones séricas de colesterol total y de LDL son factores de riesgo cardiovascular en jóvenes. La peroxidación lipídica es mayor en niños hipercolesterolémicos; así, la hipercolesterolemia y la peroxidación lipídica son factores de riesgo cardiovascular que coexisten y se instaura desde la edad escolar (3,47).

El endotelio sintetiza y libera sustancias que actúan en el crecimiento celular (músculo liso y fibroblastos), dando lugar al aumento del grosor y de la luz vascular (remodelamiento) y de la reactividad vascular con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas. Varias sustancias vasoactivas intervienen también en este

proceso: la mayoría de los vasodilatadores lo inhiben y las vasoconstrictoras lo estimulan. El endotelio es el órgano más extenso de la economía, ya que si lo extendiéramos mediría 10.000 metros cuadrados. Está compuesto de una monocapa de células metabólicamente muy activas que se caracterizan por la presencia de una gran cantidad de mitocondrias, un retículo endoplasmático rugoso y un aparato reticular de Golgi, núcleo central y basal y los típicos gránulos de Weibel- Palade, que son patognomónicos de estas células. La célula endotelial está provista de una amplia gama de receptores para múltiples hormonas, así como moléculas de adhesión y miofibrillas que la anclan al subendotelio (10,40)

Al actuar como interfase, el endotelio define y delimita los compartimientos intra y extravasculares, se convierte en una barrera selectiva entre ellos y un transmisor de mensajes entre las células plasmáticas y las otras capas de la pared vascular. La selectividad de esta barrera dependerá de las uniones intercelulares que existan en cada región, la clase de estímulos que reciban las células endoteliales, la presencia de moléculas cargadas eléctricamente en su glicocálix, como por ejemplo los glucosaminoglucanos, que permiten el paso de macromoléculas tróficas y la concentración aumentada de sustancias en el plasma, como es el caso del colesterol LDL. En condiciones tales como inflamación, esta permeabilidad es modificada en sumo grado, pues se abren los canales intercelulares y hay un paso masivo de sustancias, líquidos y células de un compartimiento a otro. Dichas variaciones involucran cambios directos de las citoquinas y otros agentes con los que amplifica la reacción inflamatoria (10).

Oxido Nítrico, Endotelio e Hipertensión Arterial

Otra función del endotelio es el control del tono vascular. La producción basal de óxido nítrico, provoca un estado de relajación del endotelio muscular liso vascular y es el principal aporte endotelial a la vasodilatación. Otros factores miorrelajantes producidos por el endotelio son la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y la prostaglandina E_2 (18,40).

El óxido nítrico, es una de las 10 moléculas mas pequeña de la naturaleza, constituida por un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, con un electrón impar, lo que lo convierte en un radical libre capaz de interactuar con distintas células para ejercer sus funciones. Originalmente descrito como factor de relajación derivado del endotelio, es liberado desde las células endoteliales en respuesta al estrés de roce (cizallamiento) producido por el flujo sanguíneo y la activación de receptores específicos sobre la membrana endotelial, este estímulo de la célula endotelial por el roce o agonistas, induce un incremento de los niveles de calcio y calmodulina dentro de la célula endotelial, los cuales son cofactores indispensables para la activación de la enzima responsable de la génesis del NO a partir de la l-arginina: la sintetasa del oxido nítrico. el ON, es un radical libre gaseoso con una vida media *in vivo* de pocos segundos y capaz de cruzar rápidamente las membranas biológicas (48). desempeña un papel importante en muchos procesos biológicos. en el cuerpo humano actúa como una molécula señal (neurotransmisor). Tiene una función importante en la regulación de las paredes del músculo liso de los vasos sanguíneos, ya que después de su difusión desde las células endoteliales, a las células musculares lisas vasculares, incrementa las concentraciones intracelulares de guanosin monofosfato ciclico (GMPc) al activar la enzima guanilato ciclasa, llevando así a la relajación de las células del músculo liso vascular y es liberado por algunas células nerviosas. También es excretado por las

células inmunes como una molécula que destruye los microbios u otras células (10,12,13,15).

El ON es sintetizado a partir de l-arginina por medio de la enzima no sintasa (ONs), de la que se conocen actualmente 3 isoformas: la isoforma constitutiva presente en las células endoteliales, llamada óxido nítrico sintasa endotelial (ONse); la isoforma inducible (ONsi), producida en grandes cantidades y que es un mediador inflamatorio importante, expresado en los macrófagos en respuesta a estímulos inmunológicos y en las células musculares lisas; y la tercera isoforma ONsn, presente en el tejido nervioso y en estructuras medulares renales las isoformas endoteliales y neuronales, producen ON en cantidades pequeñas pero constantes, en una reacción dependiente del calcio(14,15).

El óxido nítrico es un gas inestable, con un peso molecular de 30.006 g., incoloro, altamente tóxico y no corrosivo; se combina con otra molécula casi tan pronto como se sintetiza, lo que significa que es difícil de detectar. Los experimentos realizados no pretenden medir de forma directa la cantidad en que aparece, sino que muestran como inhibiendo su formación se suprime un determinado efecto fisiológico y que añadiendo las moléculas que lo originan se produce dicho efecto (15, 38).

El óxido nítrico es soluble en agua y en los lípidos, por lo que difunde rápidamente a estructuras adyacentes al endotelio como lo son las células musculares lisas y la adventicia por un lado, y las células circulantes en sangre por el otro (principalmente plaquetas y monocitos) esto significa que las células que lo sintetizan encuentran dificultad para almacenarlo en su interior y tiende a ser liberado de inmediato (10,15).

La función del ON, al liberarse de las células endoteliales y moverse dentro de las células lisas musculares, no es sólo para causar relajación del músculo, sino también para producir otros efectos. Uno de los efectos, es la inhibición del crecimiento celular y la inhibición vascular de la proliferación de las células lisas musculares (13,39).

La arginina es un sustrato, no sólo para la óxido nítrico sintetasa, para formar óxido nítrico y citrulina, sino que también es sustrato para la enzima arginasa; la cual cataliza la conversión de arginina a ornitina y urea. Esto es importante, no en el ciclo de las células, sino en el hígado, para la destoxificación del amonio. Además, éste es un camino importante para la síntesis de poliaminas, como putrescina, espermidina y espermita, las cuales son absolutamente requeridas en la proliferación de las células, así sean células musculares lisas o no. Estas poliaminas funcionan regulando los caminos en el ciclo de las células, especialmente en la transición de las células desde la fase G₁ hasta la fase S en el ciclo de las células. La arginina es convertida por la arginasa en ornitina y ésta es convertida en putrescina por la ornitina descarboxilasa (ODC). Ésta es en muchos casos la enzima control en la conversión de la arginina en las poliaminas. El intermediario en la conversión de arginina a óxido nítrico, la cual es la N- hidroxí arginina (NOHA); es un potente inhibidor de la arginasa. En cualquier célula, encontramos que NOHA inhibe la proliferación celular en iguales bajas concentraciones que el óxido nítrico. NOHA es también un potente inhibidor de la arginasa, es decir, que NOHA, inhibe la proliferación celular, inhibiendo a la arginasa (11,13, 15, 39).

El ON es también un potente inhibidor de la ornitina descarboxilasa (ODC) por el siguiente mecanismo: éste causa la nitrosilación de un azufre, de uno de los grupos de

cisteína del sitio activo del ODC en la posición 360 y puede formar enlaces covalentes con grupos sulfidrilos (SH) (6,15).

El ON es un factor de acción paracrina cuyas principales acciones son: relajación del músculo liso vascular, la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición del crecimiento y la proliferación de las células del músculo liso, y la inhibición de la adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio. Como consecuencia, el ON desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la función, la estructura y la integridad vascular. En resumen el ON tiene un efecto sobre las plaquetas (antiagregante – antitrombótico) y sobre los monocitos circulantes (antiinflamatorio); efecto sobre la pared del vaso (vasodilatador, antiproliferativo). Los defectos en la producción de ON contribuyen a la patogénesis de la hipertensión, la trombosis vascular, la aterogénesis, la reestenosis y la lesión postangioplastia (14). El ON juega un papel fundamental en el control neural cardíaco y de los vasos sanguíneos que es mediado por su acción simpática y parasimpática. Además de la acción del ON sobre las neuronas preganglionares, el ON modula directamente el sistema nervioso cardíaco compuesto por neuronas post-ganglionares simpáticas y parasimpáticas, neuronas aferentes quimio y mecanosensitivas y las neuronas del circuito cardíaco local (13). Entre el 30% al 40% de dichas neuronas son positivas para ON sintasas (ONS). La liberación endógena y exógena de ON excita éstas neuronas induciendo una acción moderadamente inotrópica y cronotrópica positiva (13).

El ON tiene efectos adicionales a nivel de las terminaciones nerviosas postganglionares parasimpáticas que juegan un papel importante en el corazón. La acetilcolina liberada por estas fibras generan liberación de ON del endotelio coronario

que a su vez causan vasodilatación e inhibición colinérgica de los canales de calcio del tipo-L, en las células del marcapaso intrínseco.(13).

Por último, se ha observado que el ON inhibe la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos cardíacos. Esta acción puede atenuar la vasoconstricción coronaria mediada por el simpático, pero especialmente a altas concentraciones reduce los efectos inotrópicos y arritmogénicos de la estimulación simpática (1). En general la mayoría de los estudios actuales sugieren efectos cardio-protectores de la liberación de ON en el corazón. Sin embargo, el efecto benéfico o deletéreo de las concentraciones más altas de ON generadas de manera crónica por la insuficiencia cardíaca es menos clara (13).

En contraposición con el sistema del ON, el endotelio produce un conjunto de sustancias vasoconstrictoras que en condiciones fisiológicas mantienen un delicado balance con los compuestos mencionados previamente, para garantizar una resistencia vascular periférica acorde con las demandas orgánicas. Los principales vasopresores mediados por el endotelio son la endotelina 1, el vasoconstrictor más poderoso que se conoce, la angiotensina II, la prostaglandina F₂ alfa y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el cual además de su actividad proliferativa, induce contracción de las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos (41).

La producción y liberación de estas sustancias por parte del endotelio tiene que ver con los estímulos químicos que las células endoteliales reciben y dependen, por una parte, de la activación de receptores para: catecolaminas, acetilcolina, trombina, angiotensina II, y por otra parte, de estímulos mecánicos locales como la tensión del roce de la sangre sobre las paredes de los vasos, los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo, etc. (10,16). En condiciones fisiológicas, el endotelio contribuye a mantener la homeostasis vascular de varias maneras: a) Regulando el tono vascular mediante el

equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras como la prostaglandina H_2 (PgH_2) y el tromboxano AII ($TXAII$) y vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaglandina I_2 (PgI_2), b) Controlando la proliferación y apoptosis del músculo liso vascular, c) Inhibiendo la agregación plaquetaria d) Regulando la adhesión de los monocitos y e) Actuando como barrera para las macromoléculas. El factor relajante del endotelio mejor caracterizado es el ON, producido por las células endoteliales, bajo el estímulo de la acetilcolina (Ach), bradikinina, sustancia P y serotonina, entre otras (13).

En la microcirculación, macrocirculación y circulación del antebrazo de los pacientes con HTA esencial, la vasodilatación es muy discreta, comparada con la del paciente normotenso, lo que indica disminución en la producción de ON. Igualmente, existe una respuesta alterada a la Acetilcolina, metacolina, bradiquinina y a la sustancia P, lo que probablemente también contribuye a generar HTA (1,16, 23).

La actividad basal del ON está disminuida en pacientes hipertensos, en los cuales también está reducida la excreción urinaria del N-nitrato que es un producto de la oxidación metabólica del ON después de la administración de arginina marcada N-arginina (el sustrato para la administración de ON) en comparación con los controles normotensos (47,48)

Sin embargo, a pesar de que se presenta una alteración en los niveles basales de ON, la respuesta vasodilatadora a una droga como el nitroprusiato de sodio el cual es un donante de ON exógeno, es similar en individuos normo e hipertensos, lo que apoya el hecho que existe una menor disponibilidad de ON, como consecuencia de una reducción en la producción y en la liberación o de un incremento en la degradación del mismo (13). Los hijos normotensos de padres hipertensos tienen una respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio a la acetilcolina deteriorada, y, como en el caso de

hipertensión arterial manifiesta, ellos también evidencian una vasodilatación reducida debida a la inhibición de la síntesis de ON (27,49)

Dentro de las diversas teorías propuestas para explicar la menor disponibilidad de ON en pacientes hipertensos, se ha postulado una disminución del sustrato L-arginina; sin embargo, la administración de la misma, no mejora la respuesta a la Acetilcolina en la arteria braquial, manteniéndose la diferencia entre los pacientes normo e hipertensos. Lo que si se ha comprobado, es una menor disponibilidad de tetrahidrobiopterina, cofactor necesario para el acoplamiento entre la reducción de oxígeno y la oxidación de arginina, lo que da lugar a un desacoplamiento del mismo con producción de especies reactivas de oxígeno en lugar de ON (13).

Otro mecanismo implicado en la deficiencia de ON es un incremento en los niveles de caveolina, proteína de membrana que impide que el complejo calcio-calmodulina se una a la óxido nítrico sintetasa (ONS) y se active, disminuyendo la cantidad de ON disponible; también se ha encontrado que el incremento en la actividad de la caveolina conlleva un incremento en la producción de TX AII, PgH₂ y radicales libres, que no solo tienen efecto vasoconstrictor, sino que activan la agregación plaquetaria, proliferación celular, adhesión de monocitos e incremento de las moléculas de adhesión, jugando un papel relevante en la trombosis y en la generación de la placa ateromatosa (13,16).

Además del ON y los productos derivados del ácido araquidónico, también existen otras sustancias como la AII y la endotelina (ET), potentes vasoconstrictores endógenos, que desempeñan un papel fundamental en la génesis de la HTA (12). Se ha establecido, que la AII favorece el desarrollo de HTA no sólo por vasoconstricción directa e incremento en la producción de aldosterona, sino también por el efecto

proliferativo a nivel de las células musculares lisas, aumento en la producción de superóxido y liberación de endotelina (14,15,28,45).

Proteína C Reactiva (PCR, Endotelio e Hipertensión Arterial

La PCR es un reactante de fase aguda, estos reactantes son bien conocidos: la sustancia amiloide, la PCR, la haptoglobina, el fibrinógeno, el complemento de fase tres, la albúmina y la transferrina (22).

La PCR tiene un papel biológico como un poderoso reactante de fase aguda en respuesta a trauma, injuria e infección, cumple función en la defensa del organismo en infecciones y tejido dañado; y el mecanismo patogénico involucrado está relacionado con la activación del complemento, la estimulación del monocito – macrófago y así mismo con la activación endotelial.(50)

La PCR se la considera un marcador sistémico de enfermedad cardiovascular. Ella puede actuar de dos formas: como factor inflamatorio por acumulación local e inducir activación del complemento y del factor tisular; o, también puede producir activación endotelial y como factor inflamatorio, puede actuar sobre la pared vascular para provocar cambios sistémicos.(51).

El proceso inflamatorio juega un rol en el desarrollo de la hipertensión arterial, la PCR ha sido bien estudiada como marcador sistémico de inflamación y con poder predictivo para el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (52). También se plantea que juega un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis pero que aparentemente no es un mediador clave en este proceso (53) sin embargo la PCR ha sido reconocida como un marcador inflamatorio en pacientes con hipertensión arterial y sus elevados niveles también han sido demostrados como predictivos para desarrollar hipertensión arterial en sujetos pre-hipertensos y normotensos (54)

La PCR asume un papel directo y etiológico en los procesos de aterotrombosis, estimula la activación del complemento; se localiza en la zona de aterotrombosis, pero no en la íntima normal e induce producción de moléculas de adhesión y factores de atracción del monocito; disminuye la producción de óxido nítrico, reduce la expresión de sintasa del óxido nítrico; disminuye la prostaciclina, induce expresión de PAI-1; estimula la oxidación de las LDL-c y también la captación de éstas por el macrófago; amortigua la vasoreactividad endotelial; estimula la producción de factor tisular del macrófago y estimula el reclutamiento de monocitos en la pared arterial, es decir que está involucrada prácticamente en todos los pasos del proceso de inflamación y trombosis en la pared vascular(22)

Es importante resaltar que a nivel del músculo liso la PCR aumenta el receptor AT1, aumenta los radicales libres de oxígeno, la proliferación de la célula muscular lisa, el factor NF kappa beta, MAP cinasa y la sintasa del ON inducible; es necesario destacar que el hecho de inducir los receptores AT1 en la célula muscular lisa, además de ser un proceso dañino, es uno de los elementos más importantes que hay en el mecanismo patogénico de la hipertensión arterial y por eso muchos pacientes con hipertensión arterial tienen PCR alta, incluso antes de desarrollar la hipertensión arterial como manifestación clínica (22)

En 1998 Ridker manifestaba que la PCR elevada predice la enfermedad cardiovascular, demostrando que en la medida en que se incrementa la PCR, aumenta el riesgo de cualquier evento cardiovascular, pero particularmente el riesgo de infarto o de accidente cerebrovascular; concluyendo además que la PCR elevada era más importante desde el punto de vista pronóstico y quizá patogénico, que el hecho de tener LDL-c elevada. Igual asociación ocurre en el Síndrome Metabólico y la diabetes

mellitus patologías que son potenciadoras del proceso inflamatorio donde la PCR elevada traduce un incremento del riesgo de tener eventos cardiovasculares. (32,34)

En síntesis diversos estudios muestran que la PCR efectivamente es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular futura. Todos evidencian que hay un riesgo relativo de mayor enfermedad de cualquier tipo de patología cardiovascular o vascular cuando hay PCR alta (32,34,35)

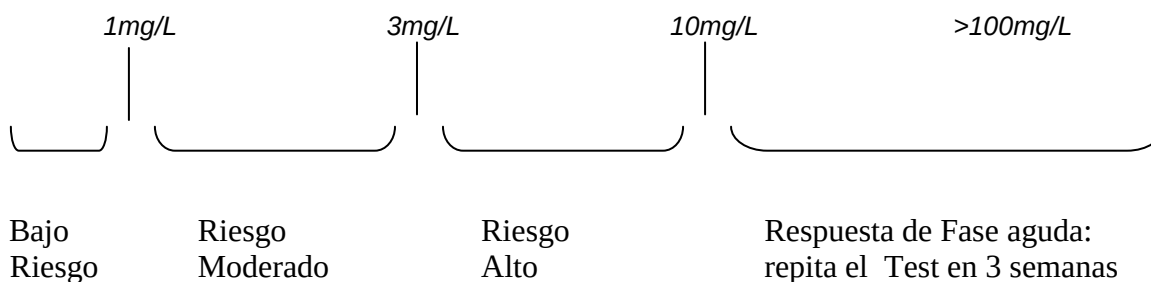
La aplicación clínica de PCR para prevención de riesgo cardiovascular ha sido establecida en el Guideline o Statement de Circulation 2003 (Unión de los Centros Cardiovasculares Norteamericanos) en los siguientes niveles:

BAJO RIESGO	Hasta 1mg/L
RIESGO MODERADO	Hasta 3mg/L
ALTO RIESGO	Mayor de 3 y Hasta 10mg/L

Valores superiores a este nivel sugieren un proceso inflamatorio sistémico (55).

Lo anterior puede evidenciarse en el siguiente gráfico:

APLICACIÓN CLINICA DE PCR PARA PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR



AHA/CDC Statement. Circulaion 2003; 107: 499-511

Disfunción Endotelial e Hipertensión arterial

La disfunción endotelial presente en la HTA, promueve el desarrollo de aterosclerosis, hecho que ha sido confirmado en pacientes hipertensos, en quienes la respuesta alterada en el vaso a la acetilcolina, se correlaciona con un engrosamiento de la media de las arterias carótidas, lo que constituye un índice de daño vascular aterosclerótico. Así mismo, en pacientes normotensos, la respuesta a la acetilcolina, muestra una relación inversa con placas intramurales detectadas por ultrasonido endovascular. Así pues, la disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad secundaria a alteraciones del vaso, de los constituyentes sanguíneos (niveles anormales de factores homeostáticos, activación plaquetaria y fibrinólisis) y del flujo vascular (viscosidad, reserva de flujo) presentes en la HTA, hacen de esta patología uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (13,26).

La disfunción endotelial también tiene un importante significado de pronóstico en los pacientes hipertensos. Muchos sistemas moleculares están involucrados en la síntesis de óxido nítrico; pero los niveles de éste también dependen del catabolismo, en partículas, provenientes de la producción de radicales libres de oxígeno, a través de diferentes sistemas celulares, como la ciclooxigenasa oxidasa y la xantina oxidasa, los cuales pueden producir radicales libres de oxígeno que reaccionan rápidamente con el óxido nítrico y producen peroxinitritos que desequilibran su actividad biológica (45). Las sustancias oxidativas (SO) se producen en el organismo como resultado de algunas reacciones bioquímicas esenciales, cumplen funciones inmunológicas y relajantes de epitelios; por lo tanto, su presencia es normal y necesaria. Se producen principalmente en la mitocondria y en otras organelas celulares como los peroxisomas que generan

peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en el proceso de β -oxidación de ácidos grasos de cadenas muy largas (42,43,45).

El endotelio disfuncionante, como primera, manifestación, deja de producir Oxido Nítrico lo cual ocasiona predominio de otras moléculas producidas por el endotelio: ECA tisular, Endotelina I (el vasoconstrictor más potente hasta la fecha conocido y prostaglandinas, especialmente PGH_2 (28,45).

Hay evidencias de que el papel protector del endotelio está disminuido en presencia de factores de riesgo cardiovascular, mientras que la producción de vasoconstrictores, pro-agregantes y promitogénicos, está mantenida o aumentada. La hipertensión arterial y la hiperglicemia son factores de riesgo mayores para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (56,57)

La hipertensión arterial está asociada con incremento de la presión sobre la red arterial del sistema circulatorio, principalmente por las altas resistencias periféricas causadas por la resistencia contráctil de las arterias con un diámetro de $200\mu m$ o menos. Estas arterias están afectadas por estimulación neuronal, hormonas circulantes y mecanismos paracrios/autocrinos en el interior de la pared de los vasos sanguíneos y la vasculatura normalmente está en un estado de constante vasodilatación debido a la formación basal de oxido nítrico por las células endoteliales (58).

Recientemente se ha planteado que los factores de riesgo para hipertensión arterial son sólo una parte del proceso y que esta patología cursa con bajos grados de inflamación la cual ha sido identificada como parte integral en la patogénesis de la enfermedad vascular y se señala a la inflamación como que puede, estar implicada en el desarrollo de hipertensión tanto como evento primario y secundario (54,59).

La función endotelial alterada en los pacientes hipertensos probablemente se debe a factores genéticos y no sólo a una consecuencia de la presión arterial alta (aunque el factor hemodinámica es un importante contribuidor), por lo anterior se puede decir que “La Hipertensión arterial, es un riesgo mayor para enfermedad cardiovascular, que tiene una naturaleza hereditaria, y que se hace importante la determinación de factores relacionados con la aceleración del proceso de disfunción endotelial que se observa en la hipertensión arterial, por lo que es fundamental la detección precoz de aquellos que acelerarían la aparición de la disfunción endotelial y permitirían un desarrollo precoz de la enfermedad cardiovascular hipertensiva”.

CAPITULO III
MARCO METODOLOGICO

METODOLOGÍA

La presente Investigación se realizó bajo un Enfoque Empírico – Analítico,

Diseño de la Investigación: Investigación no experimental de corte transeccional, correlacional-causal (60).

La muestra estuvo conformada por 60 sujetos masculinos normotensos con edades comprendidas entre 16 a 25 años, distribuidos en 2 grupos:

Grupo A: 30 sujetos normotensos hijos de padres hipertensos.

Grupo B: 30 sujetos normotensos hijos de padres normotensos.

.- Criterios de inclusión:

Sujetos masculinos normotensos hijos de padres hipertensos con edades comprendidas entre 16 y 25 años.

.- Criterios de exclusión:

Sujetos hipertensos

Sujetos con procesos inflamatorios o infecciosos recientes

Pacientes que ingieren medicación (antioxidantes)

Sujetos con antecedentes patológicos cardiovasculares y/o diabetes mellitus.

Fumadores.

Obesos o con sobrepeso.

Se le realizó a cada individuo una Historia Clínica con toma de la tensión arterial, la cual fue medida con un tensiómetro marca Spengler Paris-France Mercurex + Serie # 923494, de pedestal y mercurial. A cada paciente se le dejó comodamente sentado por espacio de 10 minutos y luego se procedió a medir la Tensión arterial utilizando un brazalete de 15 cm de ancho por 35 cm de largo, el cual fue colocado en el brazo izquierdo, se insufló rápidamente hasta alcanzar una presión de 200mmHg; luego se desinfló lentamente mientras se auscultaban los ruidos de Korotkott con un

estetoscopio Littman Cardiology ubicado sobre el paquete vascular del mismo brazo. Se procedió a Pesar y Tallar a el paciente en una Balanza Marca detecto y luego se realizó una única extracción de 10 cc. de sangre venosa basal, a nivel de la vena del pliegue del codo izquierdo ; se extrajo el suero y se realizó la determinación de nitratos y nitritos (Reacción de Griess) y de la Proteína C reactiva.

Cada individuo que conformó la muestra a estudiar estuvo informado y dió su consentimiento para la participación en el trabajo de investigación

Determinación de Oxido nítrico

El Oxido Nítrico fué determinado a través de sus productos de degradación, los Nitritos, por medio del ensayo de diazotización (Reacción de Greiss), previa reducción de los Nitratos. El suero se homogeneiza con HCl 2N, se centrifuga a 6.000 g durante 10 min con acido sulfanílico y se añade a continuación N- Naftil- etilendiamina y se incuba durante 30 minutos más. La muestra completa fue tomada y la absorbancia se midió a 548 nm en el espectrofotómetro contra estándar . La sensibilidad del método es 1µM. Todos los resultados se expresaron en µM. Este sistema detecta NO_2^- en una variedad de líquidos biológicos tales como plasma, suero, orina y medios de cultivos celulares. El limite de detección es 2,5 µM (61).

Determinación de la Proteína C Reactiva (altamente específica)

La determinación de la Proteína C Reactiva se realizó mediante el kit de la casa comercial Orion Diagnóstica. Este método se fundamenta en la dispersión de la luz causada por los complejos antígeno – anticuerpo. La dispersión resultante es directamente proporcional a la concentración de PCR en la muestra.

Con este kit se pueden realizar 60 determinaciones. Siendo sus valores de referencia de 0 – 10mg/L Se utilizó un Nefelómetro Turbox para las determinaciones. Muestra: Suero sin diluir.

Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos fueron analizados a través del programa InStat 3 para Windows, calculando: medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar), análisis de correlación de variables. Se aplicó Test de análisis paramétricos (“t” de student) ya que se aplicó el KS encontrándose distribución normal de los datos.

Marco Legal..

Desde el punto de vista Bioético y legal la presente investigación contó con el consentimiento informado y con el derecho que tiene las personas a conocer y participar en cada fase de la investigación. Al comienzo de la misma y durante la acción metodológica se rigió la investigación por la autorización de las autoridades competentes. La información obtenida en el estudio y dispuesta a ser divulgada por los diferentes medios será sometida a un proceso sistemático-científico de revisión y corroboración de los datos, con el fin de que las publicaciones sean fiel reflejo de la realidad en estudio.

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN, DISCUSION Y

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS NORMOTENSOS CON Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPERTENSION ARTERIAL

	Moda		Rango
	Con Antecedentes	Sin Antecedentes	
Edad (años)	18 años	18 años	16 a 25 años

	Con Antecedentes		Sin Antecedentes	
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar
PESO (Kilogramos)	71.26	8.62	66.36	6.06
TALLA (metros)	1.73	0.06	1.72	0.05
IMC	23.68	2.62	22.25	1.6
PAS (mmHg)	115	9.35	110	10.3
PAD (mmHg)	72.5	7.39	73	4.7

Fuente: Historia Clínica elaborada por la Investigadora

IMC: Índice de Masa Corporal

PAS: Presión Arterial Sistólica

PAD: Presión Arterial Diastólica

La Moda de la edad de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial fue de 18 años con un peso promedio de 71,26 Kg, una talla promedio de 1,73 m y un Índice de masa corporal promedio de 23,68. Por otra parte, la Moda de la edad en los sujetos sin antecedentes de hipertensión arterial fue de 18 años con un peso promedio de 66,36 Kg, una talla promedio de 1,72 m y un Índice de masa corporal promedio de 22,25.

Estas características se evidencian en la Tabla 1, en la que se puede apreciar que hubo homogeneidad en la composición de la muestra en cuanto a edad y características antropométricas.

RESULTADOS

TABLA 2

COMPARACIÓN DE VALORES DE OXIDO NÍTRICO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

	Frecuencia	Media	Desviación Estándar	Error Estándar
ON (µM) Muestra	30	97,16	21,74	3,9
ON (µM) Control	30	125,27	28,25	5,15

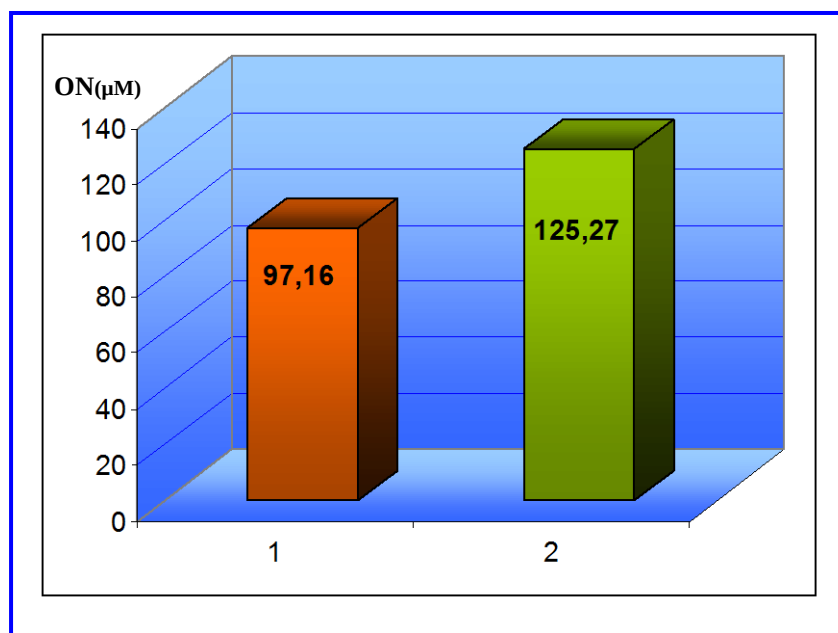
Fuente: Historia clínica elaborada por la investigadora
ON: Oxido Nítrico

P= 0,0002

En la Tabla 2 se observa que los valores de Oxido Nítrico en el grupo de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial tiene un valor promedio de 97,16 µM ± 21,74 y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de 125,27 µM ± 28,25. El valor de P = 0,0002 por lo que se puede afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos. (Ver Gráfico 1)

GRAFICO 1

**VALORES DE OXIDO NÍTRICO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES
FAMILIARES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**



ON: Oxido Nítrico

Serie 1: Sujetos Con Antecedentes de Hipertensión Arterial

Serie 2. Sujetos Sin Antecedentes de Hipertensión Arterial

TABLA 3

COMPARACIÓN DE VALORES DE PROTEÍNA C REACTIVA EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

	Frecuencia	Media	Desviación Estándar	Error Estándar
PCR (mg/L) Muestra	30	5,5	1,40	0,25
PCR (mg/L) Control	30	4,2	1,69	0,30

Fuente: Historia clínica elaborada por la investigadora

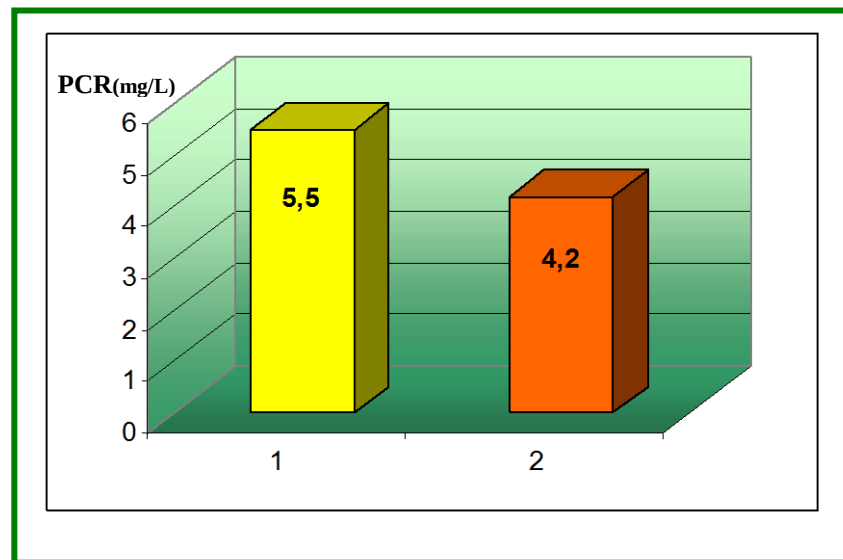
PCR: Proteína C Reactiva

P= 0,0022

En la Tabla 4 se observa que el valor de Proteína C reactiva en los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial tiene un valor promedio de 5,5 mg/L $\pm$ 1,40 y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de 4,2 mg/L $\pm$ 1,69. El valor de P = 0,0022 por lo que se puede afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos (Ver Gráfico 2). Es importante resaltar que los valores de PCR en el presente estudio se encuentran dentro del grupo de Alto riesgo para enfermedad cardiovascular, siendo el del grupo de sujetos con antecedentes de HTA 1,3mg/L mayor con respecto a el grupo sin antecedentes de HTA

GRAFICO 2

VALORES DE PROTEINA C REACTIVA EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL



PCR: Proteína C Reactiva

Serie 1: Con Antecedentes de Hipertensión Arterial

Serie 2. Sin Antecedentes de Hipertensión Arterial

DISCUSION

La HTA es una enfermedad multifactorial, influenciada por elementos diversos tales como factores genéticos y ambientales(62). Se está observando cada vez más una incidencia mayor de HTA sistémica esencial en las poblaciones adolescentes y adultos jóvenes y se ha demostrado científicamente que el factor hereditario es un elemento importante; éste debe ser tratado desde las primeras etapas de la vida, ya que su presencia puede ayudar a predecir y manejar los grupos de riesgo para el desarrollo de esta patología, de allí, radica la relevancia de la prevención y educación de jóvenes, especialmente aquellos con el antecedente directo de la misma, evitando así su progresión y complicaciones, ya que, las enfermedades cardiovasculares incluyendo la HTA se han convertido en un problema de salud pública, de carácter mundial con importantes repercusiones en nuestro país donde el Departamento de Enfermedades Crónicas del M.S.D.S. ha confirmado una prevalencia de HTA del 43% (63,25).

En los resultados obtenidos se puede apreciar que los valores de óxido nítrico reportados en el grupo de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial tiene un valor promedio de $97,16 \mu\text{M} \pm 21,74$ y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de $125,27 \mu\text{M} \pm 28,25$; por lo que se puede afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos. Cano y col (64) en el año 2001 estudiaron dos grupos individuos sin antecedentes de HTA, uno de 26 jóvenes de sexo masculino y femenino con edades entre 13 y 19 años y otros de 13 individuos con edades entre 20 y 38 años, no encontrando diferencias significativas entre los valores promedios de Oxido nítrico, los valores referidos en este estudio son diferentes al del grupo de normotensos sin

antecedentes de HTA del presente trabajo, es probable esto se deba a que en el estudio referido, se incluyeron personas de ambos sexos y otras edades; por otra parte, Rondón y colaboradores en el 2002, (63) determinaron los niveles séricos de óxido nítrico en 60 adolescentes sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 16 años con y sin antecedentes hereditarios de hipertensión arterial, encontrando que los valores de óxido nítrico eran menores en el grupo con antecedente familiar que aquellos que no lo tenían (27,33 μM versus 22,17 μM) con una diferencia estadísticamente significativa. Aunque los valores obtenidos en el presente trabajo siguen la misma tendencia del estudio citado, se obtuvieron valores mucho más elevados de ON en ambos grupos al compararlos con los grupos de Rondón y col, probablemente esta diferencia se encuentre en que en el presente estudio se evaluaron jóvenes con iguales características antropométricas y del mismo sexo y con edades entre 16 y 25 años, mientras que los autores citados incluyeron jóvenes con algún tipo de desnutrición o sobrepeso.

Los resultados en relación al ON encontrados en este estudio podrían ser explicados porque la condición de ser hijo de hipertenso, estaría favoreciendo un proceso de reendotelización precoz que permitiría también explicar los hallazgos de ON menor en los sujetos con antecedentes familiares de hipertensión arterial (65)

Se asume que la vida media del endotelio, es de aproximadamente 30 años, al término de estos, las células endoteliales son progresivamente reemplazadas o regeneradas (proceso de reendotelización). Sin embargo, estas células nuevas han perdido en parte, su capacidad de producir ON y han potenciado las respuestas vasoconstrictoras (65); lo que podría ser transmitido por los padres hipertensos a sus hijos.

Por otra parte, se ha logrado demostrar que la HTA esencial es 3,8 veces más frecuente en personas menores de 50 años que tienen dos o más parientes de primer grado que han desarrollado HTA antes de los 55 años, y los hijos de sujetos hipertensos tienen reducida la respuesta vasodilatadora estimulada por acetilcolina, sugiriendo que hay una importante contribución genética al desarrollo de la enfermedad y que la síntesis y vía metabólica del óxido nítrico se encuentra alterada, por lo que la vasodilatación dependiente del endotelio, puede verse afectada por los polimorfismos . Se ha planteado que el control genético de la vía metabólica del óxido nítrico y la mutación y varianza de los genes que controlan esta vía, están directamente involucradas en el desarrollo de HTA y otras complicaciones de origen cardiovascular (26,66) Es así como la presión arterial puede considerarse un rasgo complejo con amplia variación fenotípica, que no sigue un patrón de transmisión hereditario mendeliano clásico (dominante o recesivo), sino que es un rasgo poligénico en el que la interacción de varios genes entre sí y con el ambiente resulta en diferentes fenotipos (variación en los niveles de presión arterial) (9,62)

Con respecto a los valores obtenidos de Proteína C reactiva, se encontró diferencia significativa entre los grupos estudiados, con valores mayores para los hijos de los hipertensos, sin embargo los valores de PCR de ambos grupos estuvieron dentro de los rangos normales (de acuerdo al método utilizado en este estudio) Es de hacer notar que los valores de Proteína C reactiva en los grupos estudiados, se encuentran por encima de 3mg% (Valores considerados de Alto riesgo de acuerdo a la Unión de los Centros Cardiovasculares Norteamericanos) (55), siendo la media 1,3mg% superior

en los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial con respecto al grupo sin antecedentes de hipertensión arterial

La mayoría de los estudios realizados hasta ahora se han llevado a cabo en sujetos con cardiopatía isquémica establecida, sin embargo, se reporta el trabajo de Ford y col (67) que evaluó niños y adolescentes entre 3 y 17 años sanos y encontró que el índice de masa corporal (IMC) es el mejor predictor para las concentraciones de PCR en niños. Ahora bien, el presente estudio evaluó una población de mayor edad y con antecedentes familiares de HTA y todos tuvieron un IMC normal. Por su parte Málaga y col.(68) Evaluaron dos grupos, uno de 51 niños y jóvenes sanos con edad media de $16,9 \pm 4,7$ años y el control de 73 niños y jóvenes sanos con edad media $16,1 \pm 2,4$ años. Concluyeron que los valores de PCR en los hijos de enfermos con HTA esencial se mostraron significativamente más altos que los del grupo control. Este resultado coincide con los encontrados en el presente estudio. También Díaz col (69), evalúan dos grupos, uno de 51 niños y jóvenes sanos y el control de 69 niños y jóvenes sanos concluyendo que los niveles de PCR fueron significativamente mayores en los hijos de padres con HTA (68,69). Estos resultados igualmente coinciden con el presente estudio.

Se ha descrito que la PCR disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa (70). Por otra parte, se ha planteado que la inflamación puede estar implicada en el desarrollo de la hipertensión tanto como evento primario como secundario (71) y están bien reconocidos marcadores pro-inflamatorios tales como la PCR en pacientes con HTA, demostrándose que los niveles de ésta, pueden ser predictivos para el desarrollo de HTA en sujetos prehipertensos y normotensos. Señalándose que la PCR pudiese ser el puente entre HTA y aterosclerosis (72, 73,74,75).

Es posible que este proceso inflamatorio evidenciado por una PCR significativamente mayor en los hijos de los hipertensos, sea el primer paso hacia la disfunción endotelial y a la disminución de la expresión de la óxido nítrico sintetasa, lo que explicaría también el hallazgo de menores niveles de Oxido nítrico encontrado en los sujetos estudiados en este trabajo.

Es pertinente mencionar que la PCR es un predictor controversial de eventos cardiovasculares, sin embargo, está significativamente relacionada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en ambos sexos (76,77,78).

Los resultados del presente trabajo, es probable se deban a que los sujetos evaluados en este estudio por su condición de antecedente familiar de HTA podrían estar presentando el inicio de un proceso inflamatorio que pudiese estar condicionando cierto grado de disfunción endotelial y todo esto estar asociado a su vez con el riesgo futuro de desarrollar HTA.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Los sujetos sanos con antecedente familiar hipertensión arterial (ya sea madre, padre o ambos) evaluados en el presente estudio, presentaron niveles de óxido nítrico menores. Con respecto a los valores de Proteína C Reactiva en los grupos estudiados, estos se encuentran por encima de 3mg% (Valores considerados de Alto riesgo de acuerdo a la Unión de los Centros Cardiovasculares Norteamericanos), siendo la media en los sujetos sanos con antecedente familiar de hipertensión arterial 1,3mg% superior en los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial con respecto al grupo sin antecedentes de hipertensión arterial, por lo que es posible plantear, se estén dando acontecimientos inflamatorios y bioquímicos a nivel endotelial de estos sujetos con antecedentes de hipertensión arterial y que estos cambios aparecen incluso antes de manifestarse la enfermedad como tal.

RECOMENDACIONES

Evaluar a los descendientes de pacientes hipertensos con el fin de investigar predictores como el óxido nítrico y proteína C reactiva entre otros que permitan poner de manifiesto la tendencia a desarrollar la HTA.

Ejercer una mayor vigilancia en los sujetos con factores de riesgo cardiovascular favoreciendo la corrección de hábitos y modificación de conductas que permitan retardar e incluso prevenir el desarrollo de la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- I Consenso Venezolano sobre Hipertensión arterial. Sociedad Venezolana de Medicina Interna 2000. 16 (1).11 - 33
- 2.- Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112S – 122S
- 3.- Tucci MB, Oria C. Factores de Riesgo Cardiovascular en una muestra de 100 estudiantes de Medicina de la Universidad de Carabobo. *SALUS* 2002. 6(2):32-37
- 4.- Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J of Med* 1998. 1650-1656.
- 5.- Misra A. Risk Factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk* 2000. 7(3): 215 - 229
- 6.- Benetos A, Thomas F, Safar M, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol* 2001. 37 (1): 163-168
- 7.- Kim JR, Kiefe CL, Liu K. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: The CARDIA Study. *Hypertension* 1999; 33: 640 – 646
- 8.- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials on hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
- 9.- Naber C, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. *Minerva Med* 2004 95(5) 347-356
- 10.- Molina D. Endotelio e Hipertensión. Colegio Panamericano de Endotelio. Bogotá 1993. (2): 1-11.
- 11.- Suárez, P. Liberación de óxido nítrico inducida por el flujo sanguíneo. *Novedades y perspectivas de investigación*. Tomo 3. México, D.F. 1999
- 12.- Palmer R, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333:664-666.
- 13.- Lopez Jaramillo Patricio. *Bioquímica del Endotelio vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas* Quinta Edición 2001. ISBN: 958-33-2224-5
- 14.- Moncada S, Higgs E. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem. Pharmacol* 1989. 38:1709-1715.
- 15.- Snyder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am*. 1992; 266(5):68-71
- 16.- Muriel P, Sevanian A, Ajzen S, Zanella MT, Plavnik FL, Rubbo H, Abdalla DS. Nitric oxide, cholesteryl oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2002 .35(11):1301-1309

- 17.- Adams M, Jessup W, Haildtones D, Celestermajer D. L-arginine reduces human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules. *Circulation* 1997, 9: 662 - 669
- 18.- Lembo G. 1st International Meeting On Nitric Oxide. From Basic Science to Clinical Evidence 2003. 9-10
- 19.- Shishehbor MH, Hazen SL . Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome. *Curr Atheroscler Rep* 2004 6(3):243-250
- 20.- Pavicevic M, Pavicevic D, Milosevic B, Stojanovic D. Arterial Hipertensión frequency in urban and rural population of children. *Srp Arh Celok Lek.* 2005. 133(3-4): 152-155.
- 21.- Kannel W. Factors of risk in development of coronary heart disease – six year follow up experience (The Framingham Study). 1961. 55(1); 33 – 49
- 22.-López Gómez Luis. Papel de la Proteína C Reactiva en la enfermedad vascular. *Endotelio* 2006.Vol VNº2:11-18
- 23.- Botey A, Coca A, Ferreira I.J. Hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva. Capítulo 70 de Medicina Interna En FARRERAS ROZMAN. Décimo cuarta edición. Volumen I. 2000. Ediciones Harcourt. Madrid, España.
- 24.- Dirección General Sectorial De Epidemiología Del Ministerio De Sanidad Y Asistencia Social. Situación de Salud en Venezuela. Indicadores básicos. 1999. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 1999.
- 25.- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Anuario de Mortalidad 2001 - 2004. <http://www.msds.gov.ve>.
- 26.- Garaliene V. The main determinants of endotelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42 (5); 362 – 369
- 27.- McAllister AS, Atkinsosn AD,Johnston GD,Hadden DR,Bell PM, McCance DR Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1999.97(2):141-7.
- 28.- Zhou M, Shulman I, Raij L. Nitric oxide, angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(1):61-67
- 29.- Casanova P, Ferrer J, Colina J, Casanova H, Molero M, Puentes F y col. Relación de oxido nítrico con el antecedente genético de hipertensión arterial. *Revista de la Academia de Medicina del Zulia* 1998;(1-2):57-63
- 30.- Thompson S, Kienast J,Pyke S, Haverkate F, Van de loo J. factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med*; 332:635-641
- 31.-Ridker PM,Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin and Risk of Cardiovascular Disease in apparently Healthy men. *N Eng J. Med* 1997;336:973-979
- 32.- Ridker PM y col. Prospective study of C-Reactive Protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733

- 33.- Ridker PM y col. Comparison of C-Reactive Protein and Low Density Lipoprotein Cholesterol levels in the prediction of First Cardiovascular Events. N Eng J Med 2002;347:1557-1565
- 34.- Ridker PM y col. C-Reactive Protein, the metabolic syndrome and risk of incidental cardiovascular events: an 8 year follow up of 14.719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107: 391-397
- 35.-Ridker PM. Clinical application of C-Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107: 363-369
- 36.- Arocha I. La Enfermedad Cardiovascular Hipertensiva. Editorial ExLibris 1995. ISBN: 980-6200-92-6
- 37.- Mancia G, Grassi G. Joint National Committee VII and European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for evaluating and treating hypertension: a two-way road? J Am Soc Nephrol_ 2005;16 (1):S 74 - 77.
- 38.- Navarro J, Cachafeiro V, Maeso R, Lahera V. Fisiología de la Pared Vascular. Capítulo 39 de Fisiología Humana En J.A.F. TRESGUERRES. Mc Graw Hill Interamericana. 2000. Madrid, España.
- 39.- Ignarro L. 1st International meeting on Nitric Oxide. From Basic Science to Clinical Evidence 2003. 9-10.
- 40.- Kuznetsov NS, Abulela AM, Kulagin II, Neskromnyi VN, Babin IF. Lipid peroxidation in patients with hypertension and renal hypertension against a background of diabetes mellitus. Lik Sprava 1996; 5-6: 117-8.
- 41.- Alexander RW. (Theodore Cooper Memorial Lecture). Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hipertensión 1995; 25: 155-61.
- 42.- Remezal M. Etiopatogenia endotelial de la hipertensión. Rev Sístole 1994; 152:24-5.
- 43.- Pepine C, Drexler H, Dzau V. Función endotelial en Salud y Enfermedad Cardiovascular. Facultad de Medicina de la Universidad de Florida. Segunda parte. 1999
- 44.- Acosta Julio. Endotelio normal y disfuncionante. Endotelio 2006. Vol VNº2:5-9
- 45.- Kehrer J. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Critica/ Rev Toxicol 1993; 23: 21-48.
- 46.-Furchgott RF y Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine. Nature 1980; 288:373-376
- 47.- Calver A y col. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hipertensión: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. J Hypertension 1992; 10:1025-1031
- 48.- Forte P. Basal Nitric oxide synthesis in essential hypertension. Lancet 1997;349:837-842
- 49.-Taddei S y col. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hipertensión. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20: S193-S195

- 50.- Bazzino O. Valor pronóstico de la determinación de Proteína C Reactiva en la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1-6
- 51.-Boda V, Facila L, Sanchis J, Llacer A, Nuñez J y col. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:823-830
- 52.- Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Tinelli C, Ciccarelli L, Piccini MN, Pricolo F, Salvadeo S, Montagna L, Gravina A, Ferrari I, Galli S, Paniga S, Fogari R. Effect of doxazosin on C-reactive protein plasma levels and nitric oxide in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(4):508-512
- 53.- Tuñón J; Gómez-Hernandez A; Vidal C, Sanchez E, Martín-Ventura J, Egidio J. Nuevos biomarcadores de riesgo cardiovascular. En Iván Soltero (Editor): *Aterosclerosis al día VI*. Editado por Asociación Venezolana de Aterosclerosis-AVA. ISBN 980-12-1541-0. 2006:169-199
- 54.- Boss CJ, Lip GY. Is hipertensión an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006;12(13):1623-1635
- 55.- AHA/CDC Statement. *Circulation* 2003; 107: 499-511
- 56.-Mac Mahon S y col . Blood pressure, stroke and coronary artery disease. Part I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774
- 57.- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and microvascular disease in diabetes. *Diab Rev* 1997; 5: 294-315
- 58.- Ress DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:3375-3378.
- 59.-Danesh J, Wheeler, Hirschfield GM, C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397
- 60.- Hernández –Sampieri R. Metodología de la Investigación. Editorial Mc Graw Hill. 3era. Edición 2003. ISBN 970 – 10 – 3632 – 8
- 61.- Archer S. Measurement of Nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993. 7:340 - 360
- 62.- Zenteno JC, Kofman-Alfaro S. Aspectos genéticos de la hipertensión arterial. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2003. 66(4):218-223
- 63.- Rondón S, Cluet de R. I, Rossell M, Alvarez de A. T .”Niveles séricos de Oxido Nítrico en adolescentes con antecedentes hereditarios de hipertensión arterial sistémica” *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2002 65(4): 159 -164
- 64.- Cano C, Bermudez V, Sulbaran G, Morales R, Medina M, Amell A, Souk Ai, Ambard M, Núñez MM, García D, Restrepo H, Vargas ME, Seyfi H, Cruz S.. Influencia de la edad y el sexo en el balance oxidación/antioxidación. *AVFT*. 2001. 20 (1): 63-67. issn 0798-0264.
- 65.- Masnatta LD, Fischer PA, Domínguez GN, Cabrera-Fischer EI, Ramírez AJ, Sánchez RA. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 32: 177-183

- 66.- Fiedler-Velázquez E. y Gourzong- Taylor C. Epidemiología y patogenia de la hipertensión arterial esencial, rol de angiotensina II, óxido nítrico y endotelina. *Acta med. Costarric.* 2005;47(3); 109 – 117
- 67.- Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. 1999 -2000. *Circulation* 2003. 108(9):1053-1058
- 68.- Málaga S, Diaz JJ, Málaga I, Argüelles J, Diéguez A, Vijande M. Proteína C Reactiva ultrasensible: Marcador precoz de riesgo de Hipertensión en hijos de hipertensos esenciales? *An Pediatr (Barc)* 2005. 63(2):187-191
- 69.- Diaz JJ, Argüelles J, Málaga I, Perillán C, Diéguez A, Vijande M, Málaga S. C-reactive protein is elevated in the offspring of parents with Essential hypertension. *Arch Dis Child.* 2007. 92(4):304-308
- 70.- Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *J Mol Cell Cardiol.* 2007. 43(6): 780-791
- 71.- Boos Cj, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006.12(13):1623-1635
- 72.- Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003.290(22):2945-2951
- 73.- Derosa G, Ciceero AF, D'Angelo A, Tinelli C, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo S, Montagna L, Gravina A, Ferrari I, Galli S, Paniga S, Fogari R. Effect of doxazosin on C-reactive protein plasma levels and nitric oxide in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006. 47(4): 508-512
- 74.- King DE, Egan MB, Mainous AG 3rd, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertension (Greenwich)* 2004. 6(10): 562 – 568
- 75.- Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis.. *Med Hypotheses* 2005. 64(5): 925-929
- 76.- Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004. 351(25):2599-2610
- 77.- Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005. 165(18): 2063-2068
- 78.- Hung J, Knuiman MW, Divitini ML, Davis T, Beilby JP. Prevalence and risk factor correlates of elevated C-reactive protein in an adult Australian population. *Am J Cardiol* 2008. 101(2):193-198

