

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN**Mecanismos de comorbilidad en hipertensión arterial****Mechanisms of comorbidity in hypertension**Kou Shunchao^I, Li Xueqing^{II}, Miguel Ángel Blanco Aspiazu^{III}

^IMédico general. Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). La Habana, Cuba. shunchao2016@gmail.com

^{II}Médico general. Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). La Habana, Cuba. sergioli2016@gmail.com

^{III}Doctor en Ciencias. Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Educación Médica. Policlínico Docente "Ramón González Coro". La Habana, Cuba. aspiazu@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo:

Kou S, Li X, Blanco Aspiazu MÁ. Mecanismos de comorbilidad en hipertensión arterial. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. 2018 [consultado];17(1): 58-72. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2179>

Recibido: 14 de diciembre de 2017.**Aprobado: 15 de agosto de 2018.****RESUMEN**

Introducción: La práctica asistencial muestra que la hipertensión arterial es una enfermedad que suele asociarse a otros problemas de salud, sin embargo, este aspecto no siempre se tiene en cuenta al elaborar guías de práctica clínica y protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como en los ensayos clínicos.

Objetivo: Fundamentar la necesidad de abordar la comorbilidad como fenómeno de la práctica clínica asistencial relevante para la investigación y la creación de guías de práctica clínica y protocolos de diagnóstico y tratamiento.

Material y Métodos: Se realizó una revisión de fuentes bibliográficas que fueron localizadas mediante el motor de búsqueda Google Académico, biblioteca de los autores y la base de datos Scielo de la Biblioteca Virtual de Salud.

Resultados: La asociación de la hipertensión y otros problemas de salud se manifiesta a nivel de la etiopatogenia, la fisiopatología y los efectos del tratamiento.

Conclusiones: La comorbilidad es un fenómeno frecuente y aunque se trata de un problema complejo, existen fundamentos para su análisis

desde los niveles etiopatogénico, fisiopatológico y terapéutico, lo que es imprescindible tomar en cuenta al elaborar y valorar normas de tratamiento e investigaciones sobre hipertensión arterial.

ABSTRACT

Introduction: The medical practice demonstrates that arterial hypertension is a disease that is usually associated with other health problems; however, this aspect is not always taken into account when developing clinical practice guidelines and diagnosis and treatment protocols, as well as clinical trials.

Objective: To establish the need to address comorbidity as a phenomenon of the medical practice, which is important for research and the development of clinical practice guidelines, and diagnosis and treatment protocols.

Material and methods: A bibliographic review was carried out using Google Scholar search engine, the authors' information and notes, and Scielo database of the Virtual Health Library.

Palabras claves: Hipertensión arterial, comorbilidad, fisiopatología, mecanismo etiopatogénico.

Results: The association of hypertension with other health problems is identified at the level of etiology and pathogenesis, pathophysiology, and the effects of treatment.

Conclusions: Comorbidity is a frequent phenomenon, and although it is a complex problem, there are principles for its analysis from ethiopathogenic, pathophysiological, and therapeutic levels, which should be essentially taken into account when developing guidelines, providing norms for evaluating treatment, and doing research on high blood pressure.

Keywords: hypertension, comorbidity, pathophysiology, ethiopathogenic mechanism.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades crónicas que con más frecuencia afronta el médico generalista.^{1,2} La práctica asistencial muestra que la HTA es una enfermedad que suele asociarse a otros problemas de salud y con los años las guías de práctica clínica le dan cada vez más importancia.³⁻⁵

Los autores distinguen tres ámbitos de explicación de la asociación de la HTA con otros problemas de salud que tienen entre sí límites difusos:

Nivel etiopatogénico: Derivado de los

mecanismos etiopatogénicos de la HTA primaria que condicionan su asociación con el resto de los componentes del síndrome metabólico^{6,7} y en el caso de la secundaria, con las diferentes enfermedades causales. La intervención con enfoque de riesgo sobre este nivel disminuiría la incidencia de HTA.

Nivel fisiopatológico: Derivado por los mecanismos fisiopatológicos y constituido por la asociación de la HTA con el desarrollo de arteriosclerosis, la remodelación a que conduce en la capa media de las arterias y en el miocardio, la disfunción de los órganos afectados por los dos

elementos mencionados. Ejemplo de esto último son la mayor frecuencia de arritmias en pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).⁸ La intervención sobre este nivel disminuiría las complicaciones del paciente que ya es

OBJETIVO

Los autores se proponen como objetivo fundamentar la necesidad de abordar la comorbilidad como fenómeno de la práctica

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de fuentes bibliográficas que fueron localizadas mediante el motor de búsqueda Google Académico los descriptores: comorbidity, pluripathology AND hipertension en inglés y comorbilidad, pluripatología AND hipertension. Además, se utilizaron artículos de la biblioteca de los autores y la base de datos SciELO de la Biblioteca Virtual de Salud. Las fuentes en idioma inglés y español fueron

DESARROLLO

Comorbilidad de nivel etiopatogénico

La HTA esencial resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales.

Se considera en la etiología de la HTA esencial participan múltiples factores genéticos por herencia no mendeliana que deben justificar de 30% a 40% de los casos en personas de raza blanca y posiblemente cifras mayores en individuos de raza negra.¹² Aunque hay ejemplos de origen monogénico no deben considerarse tales casos como hipertensos esenciales, sino secundarios.

El valor de los factores epigenéticos es muy probable, pero todavía en conocimiento hipotético.¹²

hipertenso.

Nivel terapéutico: Dependiente de los efectos adversos del tratamiento. La intervención sobre este nivel mejoraría la adherencia al tratamiento.⁹⁻¹¹

clínica asistencial relevante para la investigación y la creación de guías de práctica clínica y protocolos de diagnóstico y tratamiento.

revisadas y se seleccionaron aquellas que los autores consideraron facilitaron cumplir los objetivos, independientemente de su fecha de publicación. Se refleja en el texto la descripción e interpretación de la búsqueda, obtenida de las fuentes que no repetían información de otras originales al alcance. Estas aparecen como referencias de este artículo.

La interacción de los factores etiopatogénicos genéticos y ambientales determina como respuesta seudoadaptativa del sistema cardiovascular cambios estructurales que preceden y acompañan al diagnóstico de HTA. Vale mencionar el remodelado que, se deriva de la actividad de angiotensina, aldosterona y factores de crecimiento, a nivel de las arterias; consiste en depósito de colágeno, incremento de la capa media y reducción de elastina.¹³ Estos cambios, determinan aumentos de tensión arterial (TA) por incremento de la resistencia vascular periférica. La presión sistólica y del pulso se incrementan con la edad, principalmente por

pérdida de la elasticidad de las grandes arterias; además, existe un incremento de estímulos vasoconstrictores potenciados por el incremento del grosor de la capa media y la masa ventricular. La disfunción endotelial se expresa por menor síntesis del óxido nítrico, potente vasodilatador.¹³ Existe una conexión por vía neurohormonal entre diferentes sitios del sistema vascular, dígame los receptores sensibles a la distensión situados en el corazón, las arterias de gran calibre y las arteriolas aferentes del riñón; estas últimas controlan la liberación de renina. Los barorreceptores responden a la distensión de la pared vascular y aumentan la frecuencia de descarga, con un efecto inhibitorio sobre los centros vasomotores medulares, los cuales controlan la respuesta cardiovascular a los cambios circulatorios. El arco aferente lo forman fibras del nervio glossofaríngeo y algunos nervios simpáticos espinales; los impulsos son procesados en el tronco encefálico alrededor de los núcleos del tracto solitario, en conexión con el sistema córtico-hipotalámico y las fibras eferentes están constituidas por nervios adrenérgicos simpáticos, que se dirigen hacia el corazón y los vasos sanguíneos.¹⁴ Los baroreflexos se reajustan en el hipertenso de modo que ante estrés y ejercicio se eleva la TA.

El sistema nervioso simpático es un mediador muy importante en el control de la TA y en el origen de la HTA. Tanto en animales de experimentación como en humanos, se ha demostrado el importante rol del sistema nervioso simpático (SNS) en el control de la presión arterial y el desarrollo de HTA.¹⁵ La hiperactividad simpática depara mayor presión arterial al incrementar el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. También al afectar

la función renal con incremento consecuente de la producción de renina y retención hidrosalina. La demostrada influencia del estrés oxidativo en la función del sistema simpático contribuye a reconocer que la interacción entre los factores determinantes de la HTA esencial es en red con relaciones en ambos sentidos.¹⁶

Los tres mecanismos fundamentales por los que el riñón participa en el control de la TA están afectados por factores genéticos y ambientales en la HTA esencial, a saber, regulación de la volemia y la natremia, la interacción con el sistema renina angiotensina aldosterona¹⁷ y la producción de sustancias vasodilatadoras.

Particularmente en hipertensos esenciales que son diabéticos, ancianos y personas de ascendencia africana, los niveles de renina plasmática no están elevados. Hay otro grupo que manifiesta una disminuida respuesta suprarrenal ante la restricción de sodio y se plantea que padecen una HTA esencial no reguladora.

El incremento de los niveles séricos de angiotensina y de la respuesta a su estímulo conduce a vasoconstricción, mayor producción de aldosterona, retención de agua y sodio renal con pérdidas de potasio e hiperactividad simpática. Es decir, se combinan muchos factores para el incremento de la TA por variados mecanismos.¹⁷

Papel del sodio. El incremento del sodio intracelular eleva la tensión del músculo liso arteriolar, al incrementar el calcio libre intracelular, esencial para toda contracción de la fibra muscular lisa y responsable también de la hiperreactividad vascular en la HTA.¹⁸ El manejo del sodio en las membranas celulares tanto a nivel renal como en la pared vascular es influido

por factores genéticamente determinados como la liberación del inhibidor endógeno de la ATPasa Na⁺ K⁺ (tipo digitálico) la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona y por factores de origen más ambiental como los cambios estructurales en la pared de las arterias y arteriolas.¹⁹

El endotelio vascular es la estructura más inmediata a la zona de incremento de la TA, la luz vascular. Y su papel en el origen de la HTA no es solo como espectador dañado, sino como generador del incremento de la TA. A nivel del endotelio se producen unas sustancias vasoconstrictoras y otras vasodilatadoras. Destaca como potente vasodilatador el óxido nítrico, pero también la bradisinina. Como vasoconstrictora se destacan las endotelinas, el sistema de renina angiotensina aldosterona autocrino.²⁰

Finalmente se destaca en este aspecto de la etiopatogenia de la HTA sus relaciones con el síndrome metabólico a través de la resistencia a la insulina. Los estados de hiperinsulinemia elevan la TA mediante tres mecanismos muy importantes:

La activación del sistema renina angiotensina aldosterona²¹

El estímulo de la actividad simpática y del efecto sobre esta del estrés oxidativo.²² También en sentido opuesto, los cambios vasculares del hipertenso afectan la sensibilidad tisular y endotelial a la insulina para la producción y no degradación del óxido nítrico.²³

Como parte del síndrome metabólico hay características distintivas de la HTA en el diabético tipo 2:²⁴

- Suele ser una HTA sensible a la sal y la expansión de volumen, al igual que los pacientes obesos,

nefrópatas crónicos, afroamericanos y los ancianos.²⁵ En todos estos enfermos suele ser muy útil la disminución del contenido de sal en la alimentación y el uso de diuréticos.

- La HTA sistólica aislada suele aparecer con el envejecimiento y el endurecimiento de los grandes vasos. Sin embargo, su presencia es más precoz en los diabéticos. Esta característica se debe a la aceleración del daño aterosclerótico propio de la diabetes más que a la resistencia a la insulina. Suele dificultar el control de la TA.

- Se pierde la caída nocturna de la TA lo que conlleva a mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares e infarto cardiaco. El 30% de los infartos cardiacos y 50% de los eventos vasculares cerebrales acontecen en la mañana, incluyendo en pacientes diabéticos. Este fenómeno indica la necesidad del control de la TA durante las 24 horas.

- La microalbuminuria se asocia a la resistencia a la insulina, la sensibilidad a la sal, la no caída nocturna de la TA y la hipertrofia ventricular izquierda del diabético. Por estas razones, se requiere de fármacos que impacten la microalbuminuria además de bajar las cifras de TA, tales como los que interfieren con el sistema renina angiotensina aldosterona.

- La hipotensión ortostática propia de la neuropatía autonómica del diabético que determina mayor capacitancia venosa y menor respuesta autonómica al ortostatismo. Este aspecto conduce a tendencia a fenómenos de bajo flujo cerebral global y episodios silentes de isquemias cerebrales. Cuando aparece hay que reajustar el tratamiento y disminuir o eliminar dosis de diuréticos y evitar los bloqueantes alfa adrenérgicos.

En estudios prospectivos se ha observado que los

individuos con hiperuricemia presentan un incremento del riesgo de presentar HTA, síndrome metabólico y Diabetes mellitus de nueva aparición.²⁶ Esto sugiere que, lejos de ser una secuela de la resistencia a la insulina, la hiperuricemia podría tener un papel en su patogenia o, alternativamente, en la de los distintos trastornos agregados a ella.

La frecuencia de hiperuricemia en hipertensos antes del tratamiento es de 30% y se eleva con el tratamiento a 60%, especialmente por uso de diuréticos a dosis inapropiadas. El efecto de riesgo de diuréticos se evidencia en dosis de 50 mg y superiores de hidroclorotiazida y de 25 mg y superiores de clortalidona. En el caso particular del diabético la glucosuria disminuye la reabsorción de ácido úrico y en la medida que la función renal empeora los niveles de ácido úrico se elevan.²⁷ El 74% de los pacientes con gota son hipertensos.²⁸ Los fármacos que en teoría no incrementan los niveles de ácido úrico son la amlodipina y la nifedipina que aumentan la excreción renal de ácido úrico al incrementar el filtrado y disminuir la reabsorción en túbulo contorneado proximal (TCP) por mayor velocidad del flujo filtrado durante su paso por el TCP. En el caso del losartán inhibe la proteína transportadora 1 de ácido úrico en la superficie apical de la célula tubular.

Hay un grupo de factores de riesgo para padecer HTA que no están en todos los pacientes y que no siempre que aparecen lo hacen antes de debutar la enfermedad; por ello dentro de las comorbilidades del nivel etiopatogénico su pertenencia es menos definida. Aquí se puede mencionar la ingestión elevada de sal, alcoholismo, estrés, hipercolesterolemia y tabaquismo.²⁹⁻³¹

El hábito de fumar también incrementa el riesgo para padecer HTA. El tabaquismo aumenta la actividad simpática, el daño endotelial y acelera el proceso aterosclerótico.³² El efecto etiopatogénico a favor de la HTA en el fumador empeora en presencia del síndrome metabólico.³³

Está demostrada la mayor frecuencia de HTA en la medida que la persona consume más alcohol que la cantidad recomendada.³⁴

El estado de estrés no solo condiciona que debute un hipertenso, sino también que sea más difícil su control.³⁵

Las bases biológicas de esta relación las ofrece la influencia del sistema nervioso autónomo sobre la función cardiovascular. Las bases psicológicas tienen tres elementos distintivos que interaccionan:³⁶

- El factor motivacional caracterizado por la satisfacción de las motivaciones.
- El factor de trastornos en la regulación emocional.
- El factor de la represión y negación del significado de situaciones de alarma.

Comorbilidad de nivel fisiopatológico

Corazón

Las complicaciones cardíacas del hipertenso conforman la denominada cardiopatía hipertensiva. Esta es un complejo y variable conjunto de efectos anatómicos, funcionales y bioquímicos que depara en el corazón la elevación crónica de la presión arterial.⁶ Incluye los cambios evolutivos que tienen como centro la HVI, pero incluyen alteraciones de función y estructura de aurícula izquierda, disfunción de inicio diastólica del ventrículo izquierdo y luego sistólica con un componente de insuficiencia ventricular izquierda y arritmias añadido.³⁷

La cardiopatía isquémica en sus diversas variantes expresa la afectación por aterosclerosis del miocardio como resultado de variados factores de riesgo entre los que destaca la HTA. Al daño isquémico determinado por la aterosclerosis se añade la isquemia microvascular por rarefacción de la red capilar y disfunción endotelial de los vasos remanentes.

La HTA es el factor etiológico más común entre los pacientes que se presentan con insuficiencia cardíaca, pues está presente en más de 50% de los casos en la población adulta y hasta en 68% cuando se considera una población de edad avanzada. La HTA duplica la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca en hombres y la triplica en mujeres.³⁸ El tránsito de la HVI a la insuficiencia cardíaca implica tres fenómenos histológicos cuyos fundamentos moleculares están en pleno descubrimiento: La apoptosis de los cardiomiocitos que disminuye la masa contráctil; el incremento de la matriz de colágeno en regiones perivascular e intersticial que se asocia a disfunción diastólica y la disrupción de la matriz colágena en la zona pericardiomiocítica que se asocia a disfunción sistólica.³⁹

Dentro de las enfermedades de válvulas cardíacas se destacan las dependientes de la degeneración con calcificación de mitral y aórtica como asociadas a la HTA; entre las arritmias, la fibrilación auricular y arritmias ventriculares.

Sistema arterial periférico

En la aorta destaca como complicación de la HTA la dilatación aneurismática y en las arterias de miembros la insuficiencia arterial periférica; son más raras las insuficiencias arteriales de localización intestinal, entre otras.

Sistema nervioso

Para el sistema vascular del encéfalo existen las

mayores evidencias del valor de la HTA como factor de riesgo. El riesgo de daño por lesión vascular comienza oculto para la sensibilidad del interrogatorio y examen físico habitual y solo sale a la luz en esta fase mediante estudios de neuroimagen. Estas lesiones son las más precoces y más frecuentes que sus homólogas de localización renal y cardíaca.⁴⁰

Es necesario aclarar que la sensibilidad del examen clínico se incrementaría de realizarse pruebas neuropsicológicas que evidencian afectaciones encefálicas de origen microvascular como microinfartos lacunares y las microhemorragias, ubicadas en zonas que resultan silentes para las formas del examen clínico habitual y predicen eventos clínicos más claros.⁴¹ Estas lesiones encefálicas dependen de vasos penetrantes que carecen de mecanismos de autocontrol del flujo de manera que son afectados tanto por disminución como por aumento de la tensión arterial como aparecen durante la noche.

Entre las manifestaciones más tempranas del daño vascular encefálico por HTA están el deterioro cognitivo y trastornos de la marcha.⁴²

Las expresiones clínicas del daño vascular por HTA son las diferentes formas de enfermedad cerebrovascular, a saber, los episodios de ataques isquémicos transitorios, los eventos isquémicos y hemorrágicos con lesión focal evidente, las encefalopatías hipertensivas y las demencias vasculares.

Atención especial requiere el ritmo circadiano del hipertenso, lo que ha conducido a los términos de dippers para aquellos con caída nocturna de los niveles de TA respecto a los niveles de vigilia y non dipper o sin caída nocturna para los que no presentan disminución superior a 10%.⁴³ Estos

últimos en particular suelen tener más complicaciones cardiovasculares. Hay que tener en cuenta que muchos son diabéticos con neuropatía autonómica y esa condición es ya un riesgo de eventos isquémicos, que además suelen estar presentes como antecedente clínico o ser evidenciado por investigaciones diagnósticas sin diagnóstico clínico previo.

Riñón

La HTA es la segunda causa de Enfermedad Renal Terminal,⁴⁴ situación completamente evitable a través del control de la TA.⁴⁵

La técnica más cercana para identificar el daño renal hipertensivo de forma precoz es la detección de microalbuminuria. En estadios avanzados la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico.⁴⁶

Las lesiones renales del hipertenso aparecen en los componentes siguientes:

El componente vascular que incluye daño de las arterias renales con estenosis arteriosclerótica y nefropatía isquémica y llegan a aparecer claros infartos renales.

La glomeruloesclerosis focal y difusa que origina insuficiencia renal.

La lesión fibrótica túbulo intersticial

La nefroangioesclerosis benigna es un proceso gradual y prolongado. No es tan benigna como sugiere el nombre pues puede conducir a enfermedad renal crónica.

La nefroangioesclerosis maligna por su parte se asocia a tensión arterial diastólica mayor de 130 mm Hg y daño acelerado de órganos diana con muerte debida a cualquiera de las formas de daño vascular hipertensivo.

Los cambios vasculares en la nefroangioesclerosis benigna dependen del tamaño vascular. Las grandes arterias muestran engrosamiento

fibroso de la íntima, duplicación de la capa elástica (fibroelastosis), engrosamiento de la capa media. Las pequeñas arteriolas por su parte suelen mostrar arterioesclerosis hialina consistente en depósito subendotelial de material eosinofílico homogéneo. Los glomérulos muestran dos patrones de daño: el colapso y la solidificación.

El glomérulo colapsado de la nefroangioesclerosis benigna muestra membranas basales capilares engrosadas y rugosas, colapso de la luz capilar y finalmente retracción del mismo hacia el polo vascular. Esto se acompaña de depósito de materia colágeno en el espacio de Bowman. El glomérulo solidificado muestra esclerosis segmentaria y global con incremento de la matriz mesangial. Los túbulos renales y el intersticio cicatrizan y la corteza renal se afina y torna irregular.

En la nefropatía maligna del hipertenso los vasos sanguíneos se muestran con engrosamiento mucoide de la íntima, necrosis fibrinoide de la pared vascular, fragmentación y extravasación de hematíes y trombosis. Estos cambios agudos sobrepuestos sobre los de la nefroangioesclerosis benigna dan el aspecto de formación de capas en los vasos como una piel de cebolla. A nivel del glomérulo se engruesan las asas capilares con doble contorno, necrosis fibrinoide focal, inflamación oclusiva de los capilares, trombos y atenuación de la matriz mesangio (mesangiolisis). La relación entre origen afroamericano HTA la edad de comienzo, la severidad y la velocidad de progresión, así como lesión de órgano diana es reconocida. Sin embargo, también se conoce que el no control de la TA, la proteinuria y el uso de bloqueadores de canales de calcio vs inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) se

asocian a mayor daño dentro de este grupo de pacientes.⁴⁷

La relación con el origen afroamericano y los antecedentes familiares apuntan a favor de factores genéticos en el origen de la nefropatía hipertensiva.

Se han identificado en el cromosoma 22, dos genes candidatos para explicar predisposición genética. El gen de la Apolipoproteína L1 (APOL1) y el de las cadenas pesadas de miosina no muscular tipo 2 (MYH9). Ambos se expresan en los podocitos glomerulares y podrían predisponer a mayor susceptibilidad al daño hipertensivo con glomeruloesclerosis. El APOL1 se ha asociado a daño renal en paciente con origen afroamericano y el MYH9 en pacientes de origen europeo.

Una alimentación pobre en frutas y vegetales se considera de riesgo para nefropatía hipertensiva.⁴⁸

El crecimiento intrauterino retardado y a prematuridad se han asociado a menor número de nefronas y en consecuencia a mayor sobrecarga hemodinámica de las restantes, estrés bioquímico, daño de podocitos y cicatrices glomerulares.⁴⁹

Entre los factores de riesgo asociados a la HTA y que la acompañan en la producción de lesiones complicantes se citan la edad (mayor de 55 años para los hombres y 65 años en las mujeres), el consumo elevado de sal en la dieta, las dislipidemias, el tabaquismo, la obesidad, la inactividad física y otros factores de riesgo de aterosclerosis.⁵⁰

Existen marcadores precoces del daño de órganos diana en el hipertenso, tales como los valores elevados de proteína C reactiva, microalbuminuria, elevación de ganmaglutmil

transpeptidasa, marcadores de estrés oxidativo, factor de necrosis tumoral alfa, receptor 2 del factor de necrosis tumoral, osteoprotegerina, molécula de adhesión intercelular 1, interleucinas, troponina T cardíaca, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína, péptido cerebral natriurético N terminal, mieloperoxidasa.⁵¹⁻⁵⁸

La comorbilidad como expresión de la severidad de la HTA se evidencia también el caso de HTA resistente como condición que suele asociarse a la presencia de complicaciones.⁵⁹

Comorbilidad de nivel terapéutico

La incidencia de efectos adversos se asocia a condiciones del paciente, el fármaco y el médico tratante. La comorbilidad incide no solo por el número de enfermedades presentes, también por su severidad en cuanto a disfunción de órganos y sistemas.

Los fármacos de mayor empleo como antihipertensivos son los diuréticos, betabloqueantes, BCC y los que interfieren directamente con el sistema renina angiotensina aldosterona, en particular IECA, bloqueantes de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA) y los que afectan la acción de la aldosterona.⁶⁰

En el caso de los diuréticos, los efectos que más molestias producen en el paciente son los cambios electrolíticos, en particular, la hipopotasemia a corto plazo y metabólicos a largo plazo. La dosis efectiva de hidroclorotiazida equivalente a la de 12,5 a 25mg de clortalidona es de 25 a 50mg; sin embargo, tiene más efectos colaterales a dicha dosis.⁶¹

De los antagonistas de los receptores de la aldosterona el más estudiado y disponible en Cuba es espironolactona. Se emplea en pacientes con insuficiencia cardíaca y en los portadores de HTA resistente.⁶² Sus efectos colaterales más

relevantes son la hiperpotasemia, la ginecomastia y la disfunción sexual a dosis altas. Requiere de vigilancia de niveles de potasio cada 3 ó 6 meses y cuando se añade a tratamiento con IECA.

Los bloqueantes beta adrenérgicos son un grupo heterogéneo y tienen efectos dosis dependientes, por tanto, corresponde al médico de asistencia ajustar las dosis, para evitar disfunciones sexuales, bradicardias, hipotensiones, broncoconstricción, fatiga e intolerancia al ejercicio.

En la farmacia cubana se dispone de carvedilol, atenolol y propranolol. El primero tiene efectos sobre receptores β_1 , β_2 y α_1 y mejores efectos sobre los componentes del síndrome metabólico.⁶³

En el caso de los IECA, es la tos el problema de mayor relevancia práctica. Es más raro el angioedema, pero más grave. La disfunción renal es reversible y exige vigilancia ya que aparece en situaciones de baja volemia, así como el uso de antiinflamatorios no esteroideos y la presencia de isquemia renal. A diferencia de la hiperpotasemia la disfunción renal no tiene relación exacta con la dosis, aunque esta se debe reajustar. Las mayores precauciones deben tenerse al iniciar el tratamiento en un paciente que ya utiliza un diurético.

Los ARA2 son los de menos efectos colaterales.⁶⁴ Los BCC son un grupo heterogéneo. En el caso del verapamilo la bradicardia y del amlodipino el

edema, suelen ser muy llamativos para el paciente.

Las guías recientes proponen combinar dos fármacos para lograr efectos sinérgicos en lugar de buscar control con dosis altas de solo un fármaco, lo que expone al paciente a más efectos colaterales. Destaca como una combinación muy apropiada a la creciente población mayor de 60 años en Cuba la de un BCC como la amlodipina con diuréticos como hidroclorotiazida o clortalidona.⁶⁵

Los documentos normativos del tratamiento del hipertenso tienen en cuenta la comorbilidad de forma parcial. Hacen propuestas de determinados fármacos cuando es la HTA el problema de mayor relevancia para el paciente y cuando se asocia a otra condición.

Las RAM son un importante fenómeno de la clínica y la salud pública que se asocia a la presencia de más de una enfermedad y conlleva al reto de distinguir las manifestaciones que expresan RAM de las dependientes de las enfermedades tratadas, pues puede conducir a mayor empleo de medicamentos cuando la solución radica en retirar el que produce la reacción adversa.

Una limitación de esta revisión ha sido la carencia de investigaciones basadas en el enfoque clasificatorio que exponen los autores por lo que está por demostrar en la práctica su validez teórica.

terapéutico, lo que es imprescindible tener en cuenta al elaborar y valorar normas de tratamiento e investigaciones sobre hipertensión arterial.

CONCLUSIONES

La comorbilidad es un fenómeno frecuente y aunque se trata de un problema complejo, existen fundamentos para su análisis desde los niveles etiopatogénico, fisiopatológico y

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. [Internet]. [citado 10 de Nov. de 2016]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta_nacional_riesgo/indice_p.htm
2. MINSAP. Dirección de Registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud. Cuba 2015. [citado 11 de Nov. de 2016]. Disponible en: www.sld.cu/sitios/dne/
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017.
4. De Boer JH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association *Diabetes Care*. 2017; 40:1273-1284.
5. Delfín PC, Jorge LA, Alfredo DH, Jorge AG, Daysi A, Reinaldo DG, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina*. 2017; 56(sup).
6. De Ferranti SD, De Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014; 130: 1110-1130.
7. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1777-1803.
8. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:2159-69.
9. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54:227-46.
10. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350:158.
11. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials*. 2014; 11:532-46.
12. Miguel Soca PE, Ramírez IB. Factores genéticos en la hipertensión esencial. *Gac Méd Espirit* [Internet]. 2014 Dic [citado 17 de Dic. de 2017]; 16(3):01-03. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212014000300001&lng=es
13. Bia D, Zócalo Y. Rigidez arterial: evaluación no

- invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev. Urug. Cardiol.* [Internet]. 2014 Abr [citado 17 de Dic. de 2017]; 29(1):39-59. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_ar_text&pid=S1688-04202014000100007&lng=es
14. Rodríguez-Gómez I, Baca Y, Moreno JM, Wangenstein R, Pérez-Abud R, Payá JA, et al. Role of sympathetic tone in BSO-induced hypertension in mice. *Am J Hypertens* [Internet]. 2010 [citado 18 de Dic de 2010];23:882-8. Disponible en: <http://ajh.oxfordjournals.org/content/23/8/882.full>
15. J. P. Gassler, J. D. Bisognano. Baroreflex activation therapy in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014 Aug; 28(8): 469-474.
16. Vito M. Campese; Oxidative Stress and Sympathetic Activity in Hypertension, *American Journal of Hypertension.* 1 May 2010,23: 456.
17. Milsted A, Underwood AC, Dunmire JU, Del Puerto HL, Martins AS, Ely DL, et al. Regulation of multiple renin-angiotensin system genes by Sry. *J Hypertens* [Internet]. 2010 [citado 25 de Mar de 2011]; 28:59-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897148/>.
18. Fisher NDL, Williams GH. Hypertensive vascular disease. En: Kasper DI, Fauci A, Longo DI, Braunwald E, Hauser SI, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill; 2006, p. 1463-81.
19. De Lucia C, Komici K, Borghetti G, et al. microRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Medicine.* 2017; 4:74.
20. Peminda K. Cabandugama, Michael J. Gardner, James R. Sowers. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome (CRS) *Med Clin North Am: Med Clin North Am.* 2017 Jan; 101(1):129-137.
21. Wang CH, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Biomedical Science.* 2017;24:70.
22. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Comprehensive Physiology.* 2013;3(1):1-58.
23. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-2502.
24. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Remuzzi G, ed. *PLoS ONE.* 2014;9(12).
25. Ruilope LM. Blood Pressure and Uric Acid in Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2014, 16(4):269.
26. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jan 17.
27. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population—the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Am J Med.* 2012 Jul; 125 (7):679-687.
28. Yang G, Ma Y, Wang S, et al. Prevalence and Correlates of Prehypertension and Hypertension among Adults in Northeastern China: A Cross-

- Sectional Study. Tchounwou PB, ed. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(1):82.
29. Xue H, Wang J, Hou J, et al. Prehypertension and Chronic Kidney Disease in Chinese Population: Four-Year Follow-Up Study. Ashton N, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(12).
30. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, Campagna D, Bhagwanji Morjaria J, Battaglia E, et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb;11(1):85-94.
31. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2): S1-45.
32. Minami J, Ishimitsu T, Ohruji M, Matsuoka H. Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic syndrome in normotensive Japanese men. *Am J Hypertens* [Internet]. 2009 [citado 20 de Dic de 2015];22(6):617-623. Disponible en: <http://ajh.oxfordjournals.org/content/22/6/617.full>
33. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality. Common sense and scientific Truth. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Mar [citado 18 de Dic. de 2010]; 55(13):1336-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710002731>
34. Hernández-Hernández A, Gea A, Ruiz-Canela M, et al. Mediterranean Alcohol-Drinking Pattern and the Incidence of Cardiovascular Disease and Cardiovascular Mortality: The SUN Project. *Nutrients*. 2015;7(11):9116-9126.
35. Pervichko E, Zinchenko Y. Postnonclassical Methodology in Clinical Psychology: Opportunities and Perspectives of Vygotsky-Luria School *Open Journal of Social Sciences*, 2014; 2:90-5.
36. Díez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension* [Internet]. 2010 [citado 29 de Feb. de 2010];55:1-8. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/55/1/1>
37. Vázquez H, Burdiat G, Alonso P, Sandoya E, Tejada J. Control del riesgo cardiovascular post internación en pacientes coronarios. *Rev Urug Cardiol*. 2011; 26:108-114.
38. Beaumont J, Arias T, López B, González A, Ravassa S, Hermida N, et al. Avances en cardiopatía hipertensiva. Mecanismos de remodelado implicados en la transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7:14F-21F.
39. González-Quevedo A, González-García S, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Fernández-Carriera R, Cordero-Einz A. Blood-Based Biomarkers Could Help Identify Subclinical Brain Damage Caused by Arterial Hypertension *MEDICC Review*. 2016; 18(1-2):43-53.
40. González-García S, Hernández-Díaz Z, Quevedo-Sotolongo L, Peña-Sánchez M, Pino-Peña Y, Fernández-Carriera R, et al. Resistive cerebral blood flow as a potential marker of subclinical brain damage in essential hypertension. *World J Cardiovasc Dis*. 2014; 4(4):169-78.
41. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27(8):1274-82.
42. Aksit E, Gursul E, Aydin F, Samsa M, Ozcelik F.

- Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2017; 28(1):14-18.
43. Martins D, Agodoa I, Norris KC. Hypertensive chronic kidney disease in African Americans: Strategies for improving care. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2012; 79(10):726-734.
44. Yuan J, Zou X-R, Han S-P, et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrology*. 2017;8:23.
45. Sharma R, Kamalakar S, McCarthy E, Fields TA, Gupta K, Barua R, et al. Proteinuria in Hypertensive Nephropathy: A Review. *Open Journal of Nephrology*. 2014; 4(2): 92-99.
46. Moise N, Huang C, Rodgers A, et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35-74 years: the CVD Policy Model. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016; 68(1):88-96.
47. Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, Miller RD, Beddhu S, Woodward M, et al. Net Endogenous Acid Production Is Associated with a Faster Decline in GFR in African Americans. *Kidney International*. 2012; 82:106-12.
48. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of Fetal and Child Health on Kidney Development and Long-Term Risk of Hypertension and Kidney Disease. *The Lancet*. 2013;382: 273- 83.
49. Martínez Cabrera M, Gort Hernández M. Factores de riesgo en pacientes hipertensos en el Hospital Patacamaya, La Paz. *Rev Ciencias Méd [Internet]*. 2015 Oct [citado 18 de Dic. de 2017]; 19(5):938-947. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000500016&lng=es
50. Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K, Kajii E. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease. *Journal of Epidemiology*. 2017; 27(1):8-13.
51. Mitaki S, Nagai A, Oguro H, Yamaguchi S. C-reactive protein levels are associated with cerebral small vessel-related lesions. *Acta Neurol Scand*. 2015, May 14.
52. Abe A, Nishiyama Y, Harada-Abe M, Okubo S, Ueda M, Mishina M, et al. Relative risk values of age, acrolein, IL-6 and CRP as markers of periventricular hyperintensities: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 4(8).
53. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Annals of Translational Medicine*. 2016; 4(24):481.
54. Frey A, Popp S, Post A, et al. Experimental heart failure causes depression-like behavior together with differential regulation of inflammatory and structural genes in the brain. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014; 8:376.
55. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology*. 2012, Mar 6; 78(10):720-7.
56. Dadu RT, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Boerwinkle E, et al. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2013 Jul; 44(7):1803-8.
57. Reinhard H, Garde E, Skimminge A, Åkeson P, Ramsøy TZ, Winther K, et al. Plasma NTproBNP and white matter hyperintensities in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2012, Oct 3; 11:119.
58. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease. *Framingham Heart Study. Neurology*. 2015 Feb 24; 84(8):825-32.

59. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012; 345.
60. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG, Scherrer U. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertension*. 2015; 17(3):193-9.
61. Lund BC, Ernst ME. The Comparative Effectiveness of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone in an Observational Cohort of Veterans. *The Journal of Clinical Hipertensión*. 2012; 14(9):623-9.
62. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Oct; 69(10):939.
63. Vardeny O, Nicholas G, Andrei A, et al. β -AR Polymorphisms and Glycemic and Lipid Parameters in Hypertensive Individuals Receiving Carvedilol or Metoprolol. *American journal of hypertension*. 2012; 25(8):920-926.
64. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012; 33:2088-2097.
65. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014; 16:14-26.