



EDITOR INVITADO

LA HIPERTENSIÓN EN EL SIGLO XXI: LOS GRANDES CAMBIOS QUE NOS ESPERAN

HYPERTENSION IN THE 21ST CENTURY: EXPECTING BIG CHANGES

Después de más de medio siglo de avances considerables en el estudio de la enfermedad hipertensiva, todavía hay un número significativo de retos y oportunidades de progreso en esta área, y la esperanza, es culminarlos en este siglo.

Los logros en el proyecto genoma humano y los nuevos desarrollos de la medicina de redes, que apenas están en sus etapas iniciales, ya comienzan a incorporarse al estudio de la enfermedad hipertensiva. Estas aplicaciones darán un nuevo panorama de esta condición.

A continuación se realizará un breve recorrido por los avances de los últimos años y las metas a cumplir en el presente siglo en el campo de la hipertensión humana.

¿Será el final del principio?

A medida que se descubren nuevos aspectos de la biología de la presión arterial y su regulación, e ingresan los conocimientos de la genética, las nuevas modalidades diagnósticas de imágenes y de laboratorio, surgen nuevas preguntas. Más que descifrar la naturaleza de la hipertensión, el estado actual del conocimiento en esta área, permite considerar que se está en el inicio de una nueva etapa llena de innovadores aspectos en la clasificación de este trastorno, la cual conducirá a una nueva fisiopatología y terapéutica.

A partir de estos hallazgos, la definición de la hipertensión cambiará (1, 2). Los desalentadores resultados acerca de poligenes asociados o causales en hipertensión esencial, han llevado a la genética molecular a considerar que con la actual definición de hipertensión basada sólo en cifras (la definición epidemiológica) encontrar genes causales será muy difícil e impedirá una nueva definición (3). Debe partirse del hecho que la cifra de presión arterial es el resultado de la convergencia de múltiples factores biológicos o de presiones ambientales convertidos en milímetros de mercurio. Una nueva definición de hipertensión la consideraría como un trastorno en los sistemas de regulación integrados de la presión arterial, modulados por factores genéticos y ambientales en forma bidireccional. Esta nueva definición requiere, además, considerar la hipertensión como una elevación crónica de la presión arterial resultado de factores hemodinámicos, respaldados por mecanismos macrofisiológicos tales como: estado de volumen circulante, resistencia periférica total, distensibilidad arterial, control autonómico y actividad hormonal (angiotensina II, aldosterona, catecolaminas, insulina, cortisol, etc.); estos mecanismos a su vez, están sujetos a regulación por factores genéticos y ambientales.

La hipertensión como enfermedad compleja

Es diferente el acercamiento a la hipertensión como factor de riesgo de importancia epidemiológica, basado en su control no farmacológico y farmacológico, al acercamiento a la «diseción» de la presión arterial como rasgo biológico, lo cual es una tarea realmente compleja.

Cada vez se acepta más la complejidad del fenotipo hipertensivo, fundamentado en un trastorno en la regulación de la presión arterial (4). Desde un ángulo conceptual esto nos sustrae del reduccionismo biológico porque la regulación de la presión arterial es sistémica y jerárquica; es una confluencia de la acción de los diversos sistemas de control en forma sistémica. Ni el riñón, el corazón, los vasos y el cerebro son la causa única de hipertensión y resulta menos probable que lo sean otros componentes más celulares o subcelulares.

Esta visión ha avanzado no sólo en la etiopatogenia sino en la terapéutica. Algunos sistemas que se estudiaron a profundidad, retoman la importancia que tenían, como por ejemplo el sistema nervioso autónomo. Igualmente, la vulnerabilidad cardiovascular a las influencias neuroendocrinas y metabólicas es visible y se acepta en la actualidad. La importancia del ambiente es cada vez mayor y la presión que ejerce sobre la incidencia de esta patología, es grande.

Se enfrenta un cambio de dirección de la profundización reduccionista hacia los sistemas macro que controlan la presión arterial en forma más consistente y cuya variación tendría más impacto en el inicio y mantenimiento de la hipertensión (tono simpático elevado, estado de volumen vascular, tono vascular alto, alteración metabólica).

Eso requerirá redefinir la hipertensión no sólo en términos de cifra sino de componentes de riesgo que promueven una susceptibilidad endógena a niveles altos de respuesta vascular, activación simpática y expansión del volumen intravascular (Figura 1).

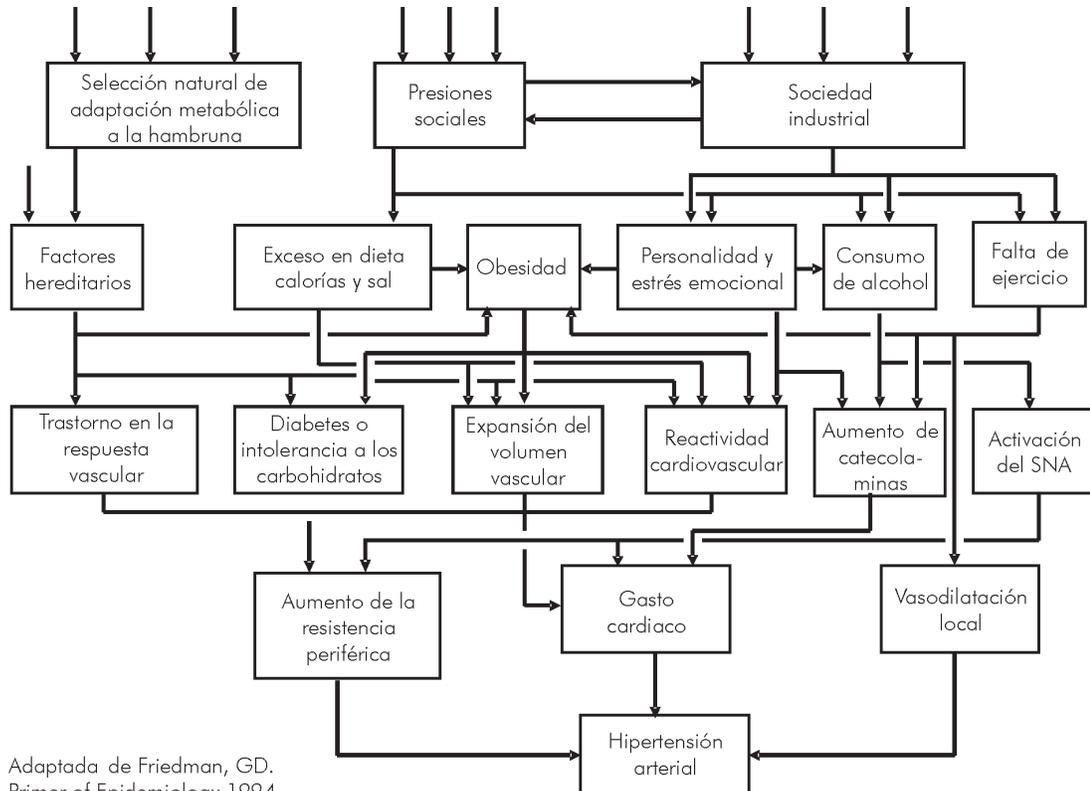


Figura 1.

La teoría de redes aplicada a la hipertensión

La clasificación de las enfermedades humanas presentará cambios importantes en la era post-genómica donde podrán caracterizarse mejor los fenotipos a partir de las herramientas que proporciona el proyecto genoma humano desde la genómica, la proteómica y el metaboloma (4, 5).

Estas herramientas se aplicarán a la enfermedad cardiovascular y a la hipertensión para una mejor caracterización molecular con el fin de definir las bases de la susceptibilidad y de los efectos de las influencias ambientales.

Permitirán entender, incluso, los diversos fenotipos de la misma enfermedad cuya información podrá utilizarse para redefinir e individualizar la terapéutica.

Desde el punto de vista de la definición del fenotipo hipertensivo, éste debe reflejar las consecuencias de defectos en una compleja red genética que opere dentro de un marco ambiental dinámico. Estos genes modificadores de la enfermedad, la afectan ya sea por defectos genéticos primarios (poligenes) o por respuestas genéricas al estrés orgánico promovidas por factores ambientales. Estas respuestas genéricas son comunes a varias patologías, pero de igual forma se han descrito en hipertensión (inflamación, trombosis, fibrosis, respuesta inmune y apoptosis) y contribuyen a los fenotipos intermedios que se ven en hipertensión y sobre éstos se ha de trabajar (4).

La hipertensión a la inversa: la importancia de la red ambiental

La hipertensión ni es esencial (sin causa) ni es inevitable en el 75% de la población. En las sociedades culturizadas las causas predominantes de elevación de la presión arterial parecen ser el exceso de grasa corporal, el consumo frecuente de alcohol, otros factores dietarios y de comportamiento y la inactividad física (Figura 1).

En ausencia de algunas de estas «causas» la media de presión de la población permanece baja y la prevalencia de presiones muy altas se reduce independiente de la predisposición genética a la hipertensión o los factores estresantes de la aculturación y una alta ingestión de sal. Esto se da por el concepto de deficiencia no abusada (como ocurre por ejemplo con el genotipo ahorrador o «thrifty genotype») (6), lo cual significa que si se tiene la tendencia a acumular calorías en forma de grasa y la dieta no tiene un exceso calórico, es poco probable que se llegue a tener sobrepeso.

En sujetos de 20 a 45 años, los cambios adecuados en dieta, consumo de alcohol y actividad física pueden producir una caída en la presión sistólica media de 10 a 20 mm Hg con una reducción del 80% en la prevalencia de la llamada hipertensión esencial (7). En esos términos, el contexto ambiental es determinante y puede considerarse como causal de hipertensión. En ese sentido me adhiero al llamado de Beilin, 1988, cuando dice (7):

«Debe cesar la tendencia continua a agrupar los pacientes en una única categoría diagnóstica denominada hipertensión "esencial" o primaria, ya que implica que la causa es desconocida y retarda el avance de nuestro pensamiento y el progreso en la práctica clínica y la investigación de la presión arterial elevada».

El sobrepeso: un factor que preocupa en Latinoamérica (8)

Si se hiciera un enfoque en un solo factor de riesgo para la prevención y el manejo de la hipertensión, probablemente éste sería la obesidad. En estudios realizados por nuestro grupo, es claro que tanto para la presión sistólica como diastólica, el peso es la variable de mayor valor que determina las cifras de presión arterial en la población (9).

El objetivo es poder entender los mecanismos que relacionan el exceso de grasa abdominal y la presión arterial elevada, la importancia de la resistencia a la leptina y el papel de la agrilina, así como el de la resistencia a la insulina. Desde fases tempranas del aumento del peso se presentan cambios en la sensibilidad a la insulina y del estado hemodinámico, que presagian la aparición del síndrome cardiometabólico y formas de elevación de la presión arterial más definitivas.

Genes e hipertensión

La presión alta es la vía final común de interacciones genético-ambientales. La investigación en genética está en su infancia y revela algunos desórdenes monogenéticos raros y unos cuantos genes con pequeños efectos en la variación de la presión arterial poblacional (3).

El hecho es que para la mayoría de individuos muchos genes tendrán efectos pequeños y algunos serán específicos para exposiciones ambientales como la sal en la dieta, el alcohol y la obesidad. Es preciso, entonces, reconocer quiénes son vulnerables a esas exposiciones ambientales.

La genética nos llamó la atención acerca de que estudiar esta patología desde ese punto de vista, requiere reconocer subgrupos de síndromes hipertensivos o fenotipos intermedios. La identificación de nuevos productos genéticos y sus funciones resultará en nuevos fenotipos intermedios (no modulación, hipertensión neurogénica, etc.) (10), proveerá bases farmacogenéticas para el tratamiento y conducirá al diagnóstico más temprano e incluso a su prevención.

Es hora de actuar

El reloj sigue su marcha y la tormenta se avecina. Es preciso acelerar la marcha y encontrar formas más rápidas de poner el conocimiento existente en práctica. Se conoce cuáles son los factores del estilo de vida que predisponen a hipertensión y riesgo cardiovascular y se sabe acerca del beneficio sustancial de la reducción de la presión arterial con fármacos. Se tienen múltiples guías; se sabe qué hacer pero no se ha hecho.

La implementación se ha quedado corta. Abruma todavía la regla de las mitades y no se ha podido romper. Sólo una minoría logra metas. Para completar la escena, nos esperan más de 600 millones de hipertensos para intervenir en el mundo. Para el caso de Colombia, serán más de 4 millones de adultos hipertensos.

El desafío es desarrollar mejores estrategias para implementar las guías de detección, diagnóstico, tratamiento y prevención de la hipertensión y los factores de riesgo asociados. La tarea es aún más grande en países con ingresos bajos. Se requieren gobiernos activos que intervengan de algún modo para reducir el contenido de sal en alimentos procesados, promover actividades deportivas y recreativas e involucrar a las comunidades en el auto-cuidado.

También se tiene en el horizonte una epidemia de obesidad que triplicará la prevalencia de diabetes en jóvenes y va a retroceder el descenso de la enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular visto en los últimos 30 años.

Se necesita más participación de varios frentes; una sociedad médica más comprometida, más investigativa en los estilos de vida y la hipertensión. De otro lado, sería ideal una mayor interacción con la industria de alimentos y con entes gubernamentales.

Urgen estrategias costo-efectivas tanto en el área del cuidado clínico como de la salud pública. Como profesionales de la salud esperamos no ser inferiores a estos desafíos para que aportemos las soluciones que la sociedad espera de nosotros.

Dagnóvar Aristizábal, MD.

Bibliografía

1. Thiel B, Weder AB. Genes for essential hypertension: hype, help, or hope? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000; 2 (3): 187-193.
2. Weder AB. Evolution and hypertension. *Hypertension* 2007; 49 (2): 260-265.
3. Williams SS. Advances in genetic hypertension. *Curr Opin Pediatr* Apr 2007; 19 (2): 192-198.
4. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol* 2007; 3: 124.
5. Barabasi AL. Network medicine-from obesity to the «diseasome». *N Engl J Med* 2007; 357 (4): 404-407.
6. Weder AB, Schork NJ. Adaptation, allometry, and hypertension. *Hypertension* 1994; 24 (2): 145-156.
7. Beilin LJ. Hypertension research in the 21st. century: where is the gold? *J Hypertens* 2004; 22 (12): 2243-2251.
8. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115 (9): 1067-1074.
9. Fernández R, Gallego L, Gallo E, et al. Sensibilidad a la insulina y su relación con la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Acta Med Col* 1997; 22 (1): 8-17.
10. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25 (5): 909-920.