

Endotelio, inflamación e hipertensión arterial

Dr. José Aníbal Manfredi Carabetti ¹

Palabras clave: HIPERTENSIÓN
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Estrés oxidativo, inflamación vascular, disfunción endotelial e hipertensión arterial

Cuando las arterias están enfermas ocurren hechos metabólicos, hemodinámicas y reológicos, cuyo escenario es la pared arterial y su endotelio.

La hipertensión arterial es uno de los hechos hemodinámicas que se pueden medir en personas con alteración metabólica y riesgo de complicaciones cardíacas, vasculares y de mortalidad. La hipertensión arterial ocurre en múltiples patologías y situaciones fisiopatológicas que determinan aumento de la presión arterial dentro de los vasos arteriales, lo que se asocia a la mayor incidencia de complicaciones. En las personas con hipertensión arterial, más allá del aumento de la presión arterial dentro de las arterias que demuestra el esfigmomanómetro, pueden detectarse con frecuencia otras alteraciones: disfunción endotelial, aumento de la resistencia vascular periférica y de la rigidez arterial, entre otras.

La hipertensión arterial se asocia a aumento del estrés oxidativo ⁽¹⁾, resistencia a la insulina, inflamación vascular y disfunción endotelial ⁽²⁾. La resistencia a la insulina es el estado metabólico de la inflamación ⁽³⁾ y en personas con hipertensión arterial es alta su prevalencia. La obesidad ⁽⁴⁾, la resistencia a la insulina y la inflamación vascular ⁽²⁾ son predictores independientes del desarrollo de hipertensión arterial. La hipertensión arterial se produce por el estrés oxidativo de las arterias que se asocia a inflamación vascular y a disfunción endotelial ^(1,2). Estos factores están involucrados en el desarrollo de la hipertensión arterial y de mecanismos fisiopatológicos frecuentemente presentes, como la resistencia vascular periférica y la rigidez arterial aumentadas. La presencia y la magnitud

de estos factores y mecanismos, varían en los diferentes individuos, en relación a su exposición ambiental nutricional, relación entre la masa magra y la grasa visceral, actividad física y estrés y a su genética.

Rol del endotelio en la salud y la enfermedad

El endotelio cumple funciones protectoras de la pared de las arterias, por sus propiedades antiinflamatoria, vasodilatadora y antitrombótica.

Cuando el endotelio está disfuncionante la capacidad vasodilatadora está disminuida, existe vasoconstricción, inflamación vascular, predisposición a la aterosclerosis y a la trombosis. La disfunción endotelial es la primera manifestación subclínica de la enfermedad aterotrombótica y es precursora de sus manifestaciones anatómicas: aumento del espesor intima media y desarrollo de placas de ateroma.

La disfunción endotelial coronaria ^(5,6) y la disfunción endotelial periférica ⁽⁷⁻⁹⁾, se asocian a mayor incidencia de complicaciones aterotrombóticas.

Medición no invasiva de la función endotelial

La función endotelial periférica puede determinarse en forma no invasiva por el estudio de ecografía vascular: vasodilatación mediada por flujo de la arteria humeral (VDMF), descrito por Celermeyer ⁽¹⁰⁾ hace 20 años. La VDMF consiste en medir la capacidad de vasodilatación arterial secundaria al estímulo sobre el endotelio del incremento de la fuerza de cizallamiento que produce la hiperemia

1. Cardiólogo. Ex Prof. Adjto. de: Cardiología, Ecocardiografía y Medicina Interna.
Correspondencia: joseanibalmanfredi@yahoo.com

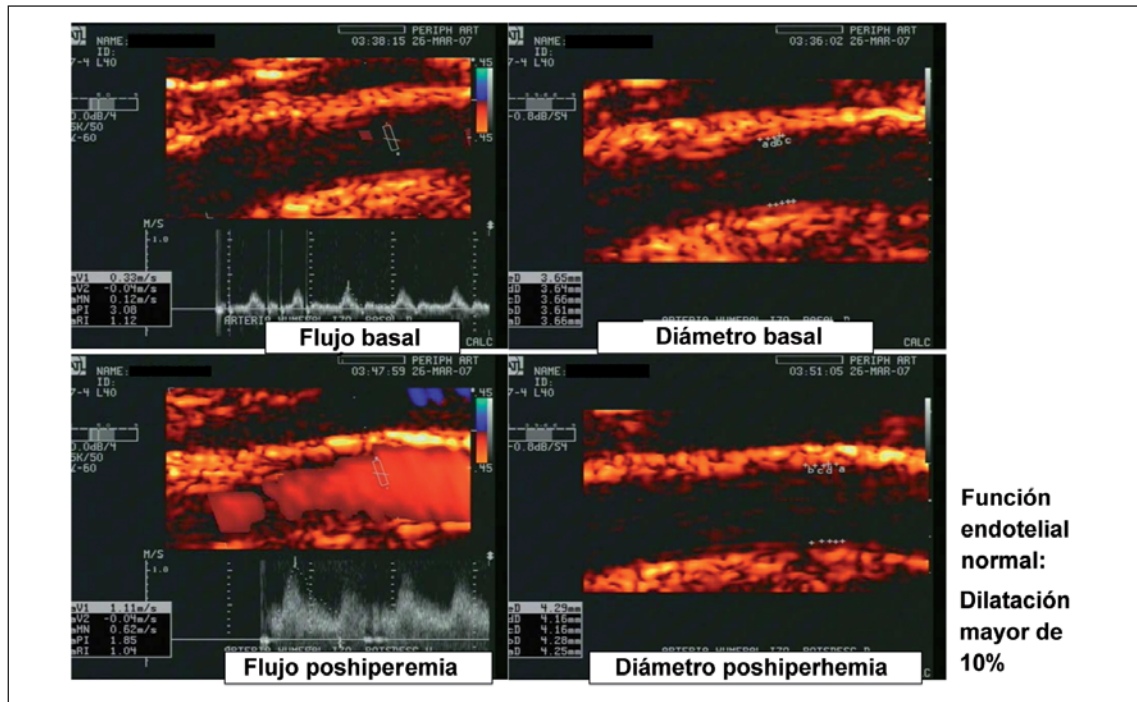


Figura 1. Estudio de función endotelial: vasodilatación mediada por flujo (VDMF)

reactiva, que sigue a la liberación de una oclusión arterial transitoria (11).

La VDMF se produce en especial por la biodisponibilidad del óxido nítrico, sustancia vasodilatadora. La vasodilatación mediada por flujo VDMF de la arteria humeral es menos variable que el análisis de la onda de pulso con salbutamol, técnica ésta que no se adecúa para mediciones seriadas en niños (12). La VDMF sigue siendo el método más reproducible y de elección para estudiar la función endotelial en adultos y niños (12) y el más ampliamente estudiado.

Se detecta disfunción endotelial, determinada por VDMF, en hijos normotensos de padres con hipertensión arterial, lo que sugiere que la disfunción endotelial puede preceder a la hipertensión arterial y participar en su patogenia (13).

En personas con hipertensión arterial la disfunción endotelial es muy prevalente. La VDMF es tres a cuatro veces más prevalente que los demás marcadores de enfermedad cardiovascular preclínica como la hipertrofia ventricular izquierda y la rigidez arterial global determinada por el cociente presión de pulso/volumen sistólico indexado (14). Como estos marcadores (15,16), también se asocia en forma independiente a la incidencia de complicaciones cardiovasculares en personas con hipertensión arterial.

En nuestra experiencia inicial con el estudio de VDMF en personas que estaban en prevención primaria de aterotrombosis (17), la disfunción endote-

lial (VDMF menor de 10%) estuvo presente en dos de cada tres pacientes con múltiples factores de riesgo y en 65% de las personas con antecedente de hipertensión arterial. La función endotelial fue normal en el grupo control. La disfunción endotelial, el antecedente de hipertensión arterial y la presión arterial en rango de hipertensión arterial (igual o mayor a 140/90 mmHg) se asociaron a las manifestaciones subclínicas de aterosclerosis carotídea: aumento del espesor intima media y presencia de placas de ateroma (17).

La disfunción endotelial también es muy prevalente en personas con los otros factores de riesgo cardiovascular clásicos: tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes, así como en quienes tienen presión de pulso arterial aumentada, síndrome metabólico de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, y sus componentes como la obesidad abdominal, el HDL colesterol disminuido, la hipertrigliceridemia y la glicemia de ayuno alterada, que son frecuentes en las personas con hipertensión arterial (17,18).

En personas con síndrome metabólico de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, la presencia de disfunción endotelial se asoció a menor capacidad funcional al esfuerzo (19). En personas con múltiples factores de riesgo cardiovascular, la respuesta hipertensiva al esfuerzo con presión arterial sistólica mayor de 212 mmHg, se asoció a la presencia de disfunción endotelial (18). La disfunción endotelial periférica, determinada

por la VDMF, se asoció a la presión arterial sistólica y de pulso en reposo y al máximo esfuerzo y al aumento de la presión arterial sistólica y de pulso al esfuerzo (19). La disfunción endotelial se asocia a rigidez arterial aumentada en personas con hipertensión arterial (14). La rigidez arterial, determinada por la velocidad de onda de pulso, y la disfunción endotelial, determinada por la VDMF, se asocian en forma independiente a la presión arterial sistólica al esfuerzo en un reciente estudio (20).

Pronóstico de la disfunción endotelial en hipertensión arterial

La disfunción endotelial periférica es un factor pronóstico independiente de complicaciones cardiovasculares en personas con hipertensión arterial (7).

El último metaanálisis de los estudios prospectivos de VDMF, que incluyó 14 grandes estudios, de 5.547 pacientes seguidos durante años, demuestra que la VDMF de la arteria humeral es predictora independiente del desarrollo de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad (21).

La disfunción endotelial periférica determinada por la VDMF de la arteria humeral en mujeres postmenopáusicas en prevención primaria, también es predictora independiente del desarrollo de diabetes tipo 2 (22). La disfunción endotelial es un determinante de la rigidez arterial en los hipertensos arteriales que asocian diabetes 2, lo que sugiere que en ellos la disminución de la distensibilidad arterial involucra mecanismos dependientes de endotelio (23).

La disfunción endotelial es un factor pronóstico independiente de complicaciones cardiovasculares en personas con hipertensión arterial, incluso en quienes se ha controlado la hipertensión arterial con el tratamiento. En ese estudio prospectivo, de mujeres postmenopáusicas con su hipertensión controlada con el tratamiento, y promedio de cifras de presión arterial próximas a 130/80 mmHg, el grupo con función endotelial normal (VDMF mediada por flujo mayor de 10%) tuvo significativamente mayor porcentaje de supervivencia libre de eventos cardiovasculares, que el grupo de mujeres con igual presión arterial y con disfunción endotelial (VDMF mediada por flujo menor de 10%) (8).

Tratamiento: más que solo disminuir la presión arterial

El tratamiento intensivo e integral con hábitos saludables de vida mejora al mismo tiempo la función endotelial, la presión arterial, el metabolismo lipí-

dico y glucídico y el pronóstico cardiovascular y metabólico.

El ejercicio regular y frecuente, de tres horas semanales o más, se asocia a mejoría de la resistencia a la insulina, de la hiperinsulinemia compensadora, los parámetros lipídicos y glucídicos, inflamatorios, de la presión arterial y de la función endotelial.

La nutrición saludable, con reducción del exceso de peso corporal, beneficia la función endotelial y la presión arterial. La dieta rica en omega 3 y vegetales que contiene abundantes antioxidantes mejora la función endotelial, como lo hace la vitamina C (24) y la suplementación con resveratrol (25). En un estudio reciente con chocolate negro rico en flavonoides se demostró que reduce el deterioro de la función endotelial, el aumento de la presión arterial y el estrés oxidativo que se produce por la hiperglicemia postprandial, que se asocia a la patogénesis de la aterosclerosis, lo que contribuiría a la salud vascular (26).

De los grupos de agentes antihipertensivos, no se ha demostrado mejoría de la función endotelial con diuréticos solos. En un estudio que comparó atenolol, telmisartan, nifedipina hits, amlodipina, nebivolol y perindopril, éste último fue el que mejoró la función endotelial determinada por VDMF. El telmisartan, la nifedipina hits, la amlodipina, y el perindopril redujeron el estrés oxidativo e incrementaron la capacidad antioxidante del plasma (27). En un subestudio de función endotelial del estudio Europa, de prevención secundaria de aterosclerosis, la menor incidencia de complicaciones cardiovasculares en el grupo que recibió perindopril, se asoció a la mejoría de la función endotelial (28). De los fármacos betabloqueantes el que se asocia a mejor función endotelial es el nebivolol (29).

Las estatinas mejoran francamente la disfunción endotelial, incluso más allá del beneficio debido a la disminución del LDL colesterol (30). En un estudio prospectivo doble ciego de 30 pacientes randomizados a pravastatina o placebo (31), en el grupo que recibía estatina se demostró disminución significativa de la presión arterial sistólica (-8 mmHg), diastólica (-5 mmHg), y de pulso (-3 mmHg), lo que puede atribuirse a que las estatinas mejoran las propiedades arteriales como la función endotelial y la rigidez arterial.

En personas con múltiples factores de riesgo e hipertensión arterial, con tratamiento integral e intensivo, nutricional, ejercicio y fármacos, hemos podido objetivar, junto con la mejoría de la composición corporal y de la capacidad aeróbica, normalización de la función endotelial, de la rigidez arterial global, de la presión arterial y estabilización o

incluso regresión, parcial, de la aterosclerosis subclínica carotídea, con disminución del espesor íntima media y del tamaño y en ocasiones también del número de las placas de ateroma.

El tratamiento integral e intensivo del síndrome metabólico de resistencia a la insulina que incluye nutrición adecuada, optimización del peso y composición corporal y ejercicio, puede revertir la disfunción endotelial, la hipertensión arterial y mejorar la aterosclerosis.

Conclusiones

La detección de disfunción endotelial periférica en personas con hipertensión arterial tiene importancia pronóstica y además terapéutica porque permite titular la intensidad del tratamiento que se necesita para evitar las complicaciones.

La corrección de la disfunción endotelial puede ser considerado un objetivo del tratamiento para procurar detener el proceso aterosclerótico y mejorar el pronóstico.

El tratamiento debe ser integral al incluir los diferentes aspectos hemodinámicos y metabólicos involucrados en el proceso de salud-enfermedad de cada individuo.

Bibliografía

1. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension Research* 2011; 34: 665-73.
2. Li H, Zhu X, Wang A, Wang G, Zhang Y. Co-effect of insulin resistance and biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction on hypertension. *Hypertension Research* 2012;35:513-17.
3. Levine TB, Levine AB. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. Philadelphia US: Saunders Elsevier; 2006.
4. Boiko EJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. A prospective study of glycemia, body size, insulin resistance and the risk of hypertension in Mauritius. *J Hypertens* 2008;26: 1742-9.
5. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
6. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
7. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
8. Modena María, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505-10.
9. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1769-75.
10. Celermajer DS, Sprensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
12. Donald AE, Charaquida M, Cole TJ, Friberg P, Chowienczyk PJ, Millasseau SC, et al. Non-Invasive Assessment of Endothelial Function: Which Technique? *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1846-50.
13. Bharani A, Jain N, Jain A, Deedwania P. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in healthy offspring of hypertensive parents. *Indian Heart J* 2011;63:255-8.
14. Palmieri V, Russo C, Pezzullo S, Di Minno MN, Celentano A. Relation of flow-mediated dilation to global arterial load: impact of hypertension and additional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2011;152:225-30.
15. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, et al. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999;33:800-5.
16. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. The Pulse Pressure-to-Stroke Index Ratio Predicts Cardiovascular Events and Death in Uncomplicated Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:227-31.
17. Manfredi JA, Pisabarro R, Recalde A, Chaftare Y, Ronco A. Disfunción endotelial, espesor de íntima media y placas de ateroma carotídeas en pacientes con factores de riesgo aterosclerótico. *Rev Urug Cardiol* 2005; 20: 21-31.
18. Manfredi JA, Bermúdez C, Pisabarro R, Gutiérrez M. Metabolic Syndrome, Basal and exercise arterial pressure and endothelial dysfunction in atherosclerosis primary patients [abstract]. Milán: Eu-

- ropean Society of Hypertension Milan Meeting; 2009.
19. **Manfredi JA, Bermúdez C, Pisabarro R, Gutiérrez M.** Aerobic capacity and endothelial function in patients with metabolic syndrome (Abstract). *Eur Heart J* 2011;32:712.
 20. **Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, Larson MG, Vita JA, Levy D, et al.** Relation of exercise blood pressure, cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 125: 2836-43.
 21. **Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al.** Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H2-H12.
 22. **Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, Origliani G, Modena M.** Endothelial-Dependent Vasodilatation and Incidence of Type 2 Diabetes in a Population of Healthy Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2005;28: 702-7.
 23. **Bruno RM, Penno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F, et al.** Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia* 2012;55:1847-55.
 24. **Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R.** Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-10.
 25. **Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna L, Salvetti A.** Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97: 2222-9.
 26. **Wong RHX, Howe PRC, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM.** Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2011; 21: 851-6.
 27. **Grassi D, Desideri G, Necozione S, Ruggieri F, Blumberg JB, Stornello M, et al.** Protective effects of flavanol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension* 2012;60:827-32.
 28. **Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Stefano Taddei S, et al.** Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281-6.
 29. **Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al.** ACE inhibition with Perindopril and Endothelial Function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovas Res* 2007;73:237-46.
 30. **Thuillez C, Richard V.** Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Human Hypertens* 2005; 19: S21-S25.
 31. **Pisabarro R, Manfredi JA, Gutierrez M.** Endothelial dysfunction in patients in secondary prevention of atherosclerosis is: The need of high doses of statin (Abstract). *J Hypertens* 2010;28 (Suppl A): e203-e204.
 32. **Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Aldo Soro A, Parpaglia PP, et al.** Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999;34:1281-6.