



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



RESÚMENES

Contaminación atmosférica y riesgo de complicaciones hipertensivas durante el embarazo

Resumen

La exposición a la contaminación atmosférica se asocia a elevación de la presión arterial y a enfermedades cardiovasculares. En este estudio se evaluó la asociación entre la exposición a partículas aéreas en suspensión (PM_{10} , formadas por silicatos, aluminatos, metales pesados o partículas de carbono, todas ellas de tamaño inferior a 10 micrómetros) y la exposición a dióxido de nitrógeno (NO_2) con los niveles tensionales de cada trimestre del embarazo y con el riesgo de hipertensión durante la gestación y preclampsia en 7.006 mujeres incluidas en un estudio de cohortes prospectivo en los Países Bajos. La media de edad era de 30,5 (rango: 19,3-39,4) años. La información sobre los trastornos hipertensivos gestacionales se obtuvo de las historias clínicas. La exposición a las PM_{10} no se asoció con los valores tensionales sistólicos y diastólicos del primer trimestre, sin embargo un incremento de $10 \mu g/m^3$ de los niveles de PM_{10} se asoció a un aumento de 1,11 mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95% 0,43 - 1,79) y de 2,11 mmHg (IC 95% 1,34 - 2,89 en la presión arterial sistólica del segundo y tercer trimestres, respectivamente. El análisis longitudinal demostró que los niveles elevados de exposición a las PM_{10} se asociaron con un aumento más pronunciado de la presión arterial sistólica a lo largo del embarazo ($P < 0,01$), pero no con un incremento de los valores de presión arterial diastólica. El aumento de la exposición al NO_2 se asoció con niveles más altos de presión arterial sistólica en el primer, segundo y tercer trimestres ($P < 0,05$), y con un aumento tensional más gradual en el análisis longitudinal ($P < 0,01$). La exposición a las PM_{10} , pero no al NO_2 , se asoció significativamente a un mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo (odds ratio: 1,72 [IC 95%: 1,12 a 2,63] por cada $10 \mu g/m^3$ de aumento).

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que la contaminación atmosférica puede afectar a la salud cardiovascular materna durante el embarazo. Los efectos pueden ser mínimos a nivel individual, sin embargo pueden ser relevantes a nivel poblacional.

Van den Hooven EH, Kluzenaar Y, Pierik FH, Hofman A, Van Ratingen SW, Zandveld PYJ, et al. Air Pollution, Blood Pressure, and the Risk of Hypertensive Complications During Pregnancy. The Generation R Study. *Hypertension*. 2011;57: DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164087

Comentario

Se conocen desde hace tiempo los efectos de la contaminación atmosférica sobre el sistema respiratorio. Además, varios estudios poblacionales y laborales han evaluado el posible vínculo entre la

exposición ambiental crónica a contaminación (especialmente, metales pesados: plomo, cadmio, tungsteno, mercurio, arsénico, antimonio) y el incremento del riesgo cardiovascular¹. Existe una asociación estadística conocida entre la concentración de algunos metales pesados que contaminan el suelo y los eventos cardiovasculares poblacionales, según la región geográfica. Los mecanismos responsables son inciertos: elevación de la presión arterial debida a nefrotoxicidad, a vasoconstricción por distintos mecanismos de lesión endotelial o estrés oxidativo, hipercoagulabilidad o afectación del sistema nervioso autónomo.

El presente estudio cuenta con un interés adicional porque aporta información sobre los efectos de la contaminación atmosférica sobre la presión arterial en una cohorte de más de 7.000 mujeres, residentes en un ambiente urbano (Rotterdam). Se trata de contaminantes aéreos habituales: partículas en suspensión (PM_{10}) o NO_2 . Tanto las PM_{10} como el NO_2 son unos de los principales contaminantes relacionados con el tráfico de vehículos de motor y la combustión de carburantes en zonas industriales. La normativa europea recomienda concentraciones anuales medias inferiores a los $40 \mu g/m^3$ (NO_2) y a los $20 \mu g/m^3$ (PM_{10}). La concentración media de NO_2 y de PM_{10} a la que estaban expuestas las mujeres del estudio era relativamente elevada, de 39,8 (4,2) $\mu g/m^3$ y 30,3 (3,2) $\mu g/m^3$, respectivamente.

Los autores demuestran que la contaminación atmosférica se asocia a un aumento significativo de los valores de presión arterial en la mujer embarazada a lo largo de toda la gestación, incluso tras ajustar el modelo por peso, edad gestacional, edad materna, altura, paridad, etnia, nivel educativo, suplementación con ácido fólico, tabaquismo, consumo de alcohol y exposición a ruido ambiental. Puede que esta elevación tensional no sea relevante desde el punto de vista clínico, sin embargo, tal como reconocen los autores, sí puede tener un impacto poblacional. En este sentido, ya se ha publicado algún estudio en población general en el que se observa que la contaminación atmosférica induce un incremento de la presión arterial².

Los resultados del presente estudio serían extrapolables a nuestro ámbito. En España, las partículas aéreas en suspensión (PM_{10}) constituyen uno de los contaminantes más preocupantes y con mayor impacto en salud pública. Su concentración media en el aire supera actualmente a la de la mayoría de países europeos, y también a la concentración que respiraban las mujeres incluidas en el estudio.

Es un tema poco conocido, con posibles implicaciones en la salud pública a largo plazo, sobre el que debemos estar informados, aunque supere nuestra capacidad individual de intervención como médicos.

Bibliografía

1. Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure. *Circulation* 2010;121:2755-2765.

2. Chuang KJ, Yan YH, Cheng TJ. Effect of air pollution on blood pressure, blood lipids, and blood sugar: a population-based approach. *J Occup Environ Med* 2010;52:258–262.

Ernest Vinyoles

Control de la presión arterial y progresión de las lesiones de sustancia blanca

Resumen

Antecedentes. La hipertensión es un reconocido factor de riesgo asociado a la presencia de lesiones de sustancia blanca (LSB) en el cerebro. Sin embargo, disponemos de poca información en estudios longitudinales, y no hay suficientes evidencias sobre el impacto del tratamiento antihipertensivo en la progresión de las LSB. En este estudio, se evaluó la relación entre los cambios tensionales y la progresión del volumen de las LSB a lo largo del seguimiento de una cohorte de 1.319 ancianos a los que se practicaron dos resonancias magnéticas separadas 4 años. También se examinó el impacto del tratamiento antihipertensivo sobre la progresión de las LSB.

Métodos y resultados. Se evaluaron los sujetos incluidos en la cohorte poblacional prospectiva Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study, de personas mayores de 65 años. Se estimaron los volúmenes de las LSB y su progresión con el uso de un procedimiento totalmente automático. Se realizaron modelos ANOVA tanto para evaluar la asociación entre cambios de presión arterial y progresión de LSB como para estimar la relación entre tratamiento antihipertensivo y carga de progresión de LSB. La presión arterial basal y los cambios tensionales fueron variables predictoras significativas de progresión de LSB lo largo del tiempo, tras ajustar por potenciales factores de confusión. Entre los sujetos no tratados con presión arterial sistólica elevada (>160 mmHg) en la visita basal, el inicio de tratamiento antihipertensivo dentro de los 2 primeros años se relacionó con un menor incremento en el volumen de las LSB a los 4 años de seguimiento (0,24 cm³; DT 0,44 cm³) en comparación con los que no recibieron tratamiento antihipertensivo (1,60 cm³; DT 0,26 cm³; P=0,0008) según el modelo multivariante.

Conclusiones. Los hallazgos de este estudio refuerzan la hipótesis de que la hipertensión es un potente predictor de LSB y de que el tratamiento antihipertensivo adecuado puede reducir el curso de la progresión de las LSB. Dado que las LSB están asociadas al riesgo de demencia e ictus, estos resultados podrían tener implicaciones para el diseño de futuros ensayos clínicos que aporten evidencias en prevención.

Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive Treatment and Change in Blood Pressure Are Associated With the Progression of White Matter Lesion Volumes-The Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. Circulation 2011;123:266-273

Comentario

La hipertensión es un factor de riesgo para la aparición de lesiones cerebrovasculares silentes, una forma subclínica de lesión orgánica isquémica cerebral. Dichas lesiones cerebrovasculares silentes comprenden las LSB y los infartos lacunares, que comportan alteraciones neurológicas y son predictores independientes de eventos cerebrovasculares, deterioro cognitivo y demencia.

Las LSB se pueden observar en la resonancia magnética cerebral de pacientes ancianos, aunque son especialmente prevalentes cuando existe un mal control tensional de larga evolución. Su origen fisiopatológico no está claro, sin embargo se admite que son el reflejo de una enfermedad vascular isquémica neurológica de

pequeño vaso. Una presión arterial elevada y mantenida en el tiempo podría dañarlos estructuralmente, generando vasos tortuosos, más estrechos, con hialinización, que comportarían una reducción del flujo sanguíneo e isquemia. Además se podría dar una disfunción de la barrera hematoencefálica, con incremento de su permeabilidad, lesión de la sustancia blanca por edema, activación de astrocitos, y paso de tóxicos o enzimas a su través.

La mayoría de estudios publicados hasta la fecha sobre LSB y patologías concomitantes o factores de riesgo cardiovascular son estudios observacionales transversales. Este trabajo cuenta con la originalidad de aportar información sobre el control tensional y la progresión o regresión de las LSB en una cohorte prospectiva poblacional de pacientes ancianos. Los autores demuestran que un tratamiento antihipertensivo, con una reducción de la presión arterial, es capaz de regresar significativamente el volumen de las LSB. Es decir, los autores confirman que las LSB se comportarían como otras lesiones de órgano diana (como la excreción urinaria de albúmina, la masa ventricular izquierda o el grosor íntima-media) y podrían regresar con un adecuado control tensional. Es de suponer que con la regresión de las LSB disminuye el riesgo de incidencia de demencia o de ictus, pero este supuesto está todavía por demostrar. Tampoco conocemos si el tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina es superior al resto de antihipertensivos para conseguir una más efectiva regresión de las LSB.

Desde el punto de vista práctico no es posible practicar sistemáticamente resonancias cerebrales a la población hipertensa y, por lo tanto, desconoceremos qué pacientes hipertensos cuentan con LSB y cuáles mejoran con el adecuado control tensional. Sin embargo, sabemos que hipertensos con la presencia de otras lesiones de órganos diana como la microalbuminuria- presentan con mayor probabilidad LSB cerebrales. En estos casos, es prudente evaluar precozmente la función cognitiva del hipertenso y monitorizar su evolución en el tiempo.

Ernest Vinyoles

El tratamiento con inhibidores de la ECA regula la liberación de monocitos a partir del bazo en el infarto agudo de miocardio

Los resultados de este interesante estudio aportan nuevos datos sobre las propiedades antiinflamatorias de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).

Tras producirse un infarto de miocardio y de forma casi inmediata, es conocido que se produce un marcado aumento de los niveles de angiotensina II (ang II) circulantes y por esta y otras razones las guías en uso para el manejo clínico en esta situación recomiendan el tratamiento precoz con inhibidores de la ECA. Así por ejemplo, lo apoyan los resultados de ensayos clínicos que han demostrado que los inhibidores de la ECA disminuyen la mortalidad en el período posterior al infarto de miocardio.

El efecto beneficiosos de estos medicamentos se atribuyó inicialmente a los cambios hemodinámicos producidos por la disminución de la ang II circulante, suponiéndose que la vasodilatación causada mejoraría la dinámica de funcionamiento del ventrículo izquierdo. Posteriormente sin embargo, se pudo demostrar que probablemente las ventajas derivaban también de la disminución de la hipertrofia cardíaca y de la fibrosis en el tejido cardíaco, es decir de los cambios que en conjunto se conocen como remodelado cardíaco. Por otro lado, son abundantes las evidencias de los efectos inflamatorios que tiene la ang II actuando a diversos niveles, por ejemplo estimulando la producción de citoquinas como TNF- α o TGF- β .

Por este motivo, es posible que el tratamiento con inhibidores de la ECA pueda modular la producción de estos factores que tanta influencia tienen en la remodelación de la pared del ventrículo y en el riesgo de desencadenar insuficiencia cardíaca. Todo ello

contribuiría a los beneficiosos efectos del tratamiento con inhibidores de la ECA en la evolución clínica durante el período post infarto (1).

El objetivo del estudio ha sido estudiar el efecto de los inhibidores de la ECA sobre la liberación de monocitos por el bazo, comprobar si además este tratamiento es capaz de disminuir el reclutamiento de este tipo de células en la zona del infarto, amortiguando de esta manera el exceso de inflamación y proporcionando una cicatrización más controlada de la lesión.

En este estudio de Leuschner et al publicado en *Cir Res* a finales del pasado año que comentamos se ha identificado un nuevo mecanismo relacionado con la inflamación que también puede participar en la evolución de las lesiones en el IAM, que consiste en una inhibición de la movilización de células inflamatorias desde el bazo, tras el tratamiento precoz con inhibidores de la ECA en un modelo experimental de ratón en el que además de haberse ligado las arterias coronarias como mecanismo fundamental de producción de la isquemia miocárdica, se caracteriza por un estado de inflamación crónica similar al que se desarrolla en la enfermedad aterosclerótica humana.

Material y métodos: Este estudio se ha llevado a cabo en ratones control que no han sido manipulados genéticamente y en ratones que no presentan el gen de la apolipoproteína E (apoE^{-/-}), lo cual les hace extraordinariamente sensible a desarrollar lesiones de aterosclerosis. A ambos tipos de ratones se les ha practicado una ligadura coronaria permanente para provocarles infarto de miocardio y daño miocárdico por el mecanismo de isquemia-reperusión y han sido tratados con enalapril o con placebo. A algunos animales se les realizó además esplenectomía para comparar esta situación con los efectos del tratamiento con enalapril.

Los estudios realizados incluyeron además de la medida de la presión arterial: Estudio histológico del corazón y del bazo. Citometría de flujo para cuantificar el número de monocitos en el corazón, bazo y sangre periférica. Determinación de la concentración de ang II en el suero. Microscopia intravital para visualización directa de monocitos en el bazo. Estudios de migración in vitro. Expresión de marcadores de inflamación: monocitos inflamatorios, macrófagos diferenciados, TNF- α , TGF- β y mieloperoxidasas. Tomografía computarizada con fluorescencia molecular, para valorar la magnitud de la inflamación en la lesión en las diferentes situaciones experimentales y técnicas de imagen por resonancia nuclear magnética (RNM).

Resultados: De forma resumida el hallazgo principal del estudio fue que el tratamiento con enalapril produjo una marcada limitación de la liberación de monocitos desde el reservorio esplénico y ello fue la consecuencia de una reducción de casi un 50 % del área de cicatrización del infarto tal como pudo cuantificarse por la citometría de flujo en las muestras histológicas. La microscopia intravital demostró además que el tratamiento con enalapril se asociaba con una disminución de la movilidad de los monocitos en el bazo y con los experimentos de migración in vitro y los análisis de mediadores proteicos, se pudo deducir que estos cambios estaban causados por una disminución de las señales mediadas por la interacción entre la ang II y el receptor tipo 1 de la angiotensina (AT₁R).

Cuando se estudiaron los efectos del bloqueo de la liberación de monocitos en los animales apoE^{-/-}, en los que la cicatrización del infarto estaría afectada por un exceso de inflamación en la lesión, se pudo observar como el tratamiento con enalapril mejoraba la presencia de biomarcadores a nivel de la lesión y reducía la inflamación, lo cual se hizo midiendo la actividad proteolítica con la tomografía computarizada de fluorescencia.

El tratamiento con enalapril mejoró además la fracción de eyección cardíaca en un 14 % en la RNM tras tres semanas de tratamiento sin que pudiese ser atribuida la mejoría a diferencias en el tamaño del infarto.

En los animales apoE^{-/-}, sometidos a lesión de isquemia reperusión, se pudo observar un mayor tamaño del infarto producido y un mayor reclutamiento de monocitos y también en esta situación se observó mejoría con el tratamiento con inhibidores de la ECA.

La esplenectomía reprodujo con gran fidelidad los efectos del tratamiento con enalapril en los diferentes modelos.

Conclusión: Los resultados de este estudio sugieren que al menos una parte de los beneficios del tratamiento con inhibidores de la ECA después del infarto agudo de miocardio, pueden ser debidos a un potente efecto antiinflamatorio, actuando en el reservorio esplénico de monocitos.

Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction

Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, Lee WW, Ueno T, Cortez-Retamozo V, Waterman P, Gorbatov R, Marinelli B, Iwamoto Y, Chudnovsky A, Figueiredo JL, Sosnovik DE, Pittet MJ, Swirski FK, Weissleder R, Hahrendorf M. *Cir Res* 2010; 107: 1364-1373

Comentario

En este trabajo se ha identificado un nuevo mecanismo para explicar los beneficios del tratamiento precoz con inhibidores de la ECA en el manejo del infarto agudo de miocardio. En este modelo experimental de ligadura coronaria, el enalapril es capaz de disminuir la señal producida por la interacción de la ang II con el receptor AT₁ en los monocitos del bazo, inhibiendo así su movilización masiva desde el reservorio esplénico. De esta manera se contribuye a controlar su reclutamiento a nivel de la lesión miocárdica, lo que se traduce en unos efectos muy marcados en el remodelado miocárdico a más largo plazo.

El empleo del modelo experimental apoE^{-/-}, que se caracteriza por una potente situación inflamatoria sirve para reproducir lo que habitualmente se produce en la clínica humana donde el proceso de necrosis por oclusión vascular tiene lugar en el curso de un proceso de aterosclerosis es decir de inflamación crónica. Hasta ahora se sabía que los monocitos y los macrófagos son las células más abundantes en la zona del infarto de miocardio y son las que se encargan de dirigir el proceso de la cicatrización de la lesión después de la isquemia. El proceso de cicatrización es el que finalmente determinará el grado de remodelado ventricular, del cual deriva el funcionamiento del corazón y la posibilidad de que se desarrolle insuficiencia cardíaca.

El reclutamiento de los monocitos y de los macrófagos se inicia de forma precoz, aproximadamente 24 horas después de producirse el infarto, a partir del reservorio esplénico donde los monocitos residen en agrupamientos en la pulpa roja subcapsular y desde allí son liberados a la circulación.

El tratamiento con inhibidores de la ECA, que las guías recomiendan iniciar de forma precoz tras el infarto de miocardio sin que realmente se conociese porque y que en general sus beneficios se atribuían a los cambios hemodinámicos, se observa ahora que tienen relación con la inhibición de los procesos inflamatorios que induce la ang II y entre ellos a partir de este trabajo se debe incluir la inhibición del proceso de emigración de los monocitos. Como se puede observar de estos resultados, el bloqueo de la liberación de monocitos reduce drásticamente su reclutamiento y el de macrófagos en el corazón, lo cual se traduce en una mejoría en el balance del proceso de cicatrización en el modelo experimental del ratón que no expresa apo E, que es un modelo que reproduce la elevada actividad inflamatoria del paciente con aterosclerosis.

Bibliografía

1.- Dzau VJ, Bernstein K, Calermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gielst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Manzini J, Mimram A, Peptide C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka A, Schunkert H, Sweldberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiosc Drug Ther* 2002; 16:149-160