



ELSEVIER

Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



RESÚMENES

Tratamiento de la hipertensión mediante anastomosis arteriovenosa ilíaca

Resumen

Antecedentes: La hipertensión contribuye a la morbilidad cardiovascular. En este estudio se evaluó la seguridad y eficacia de una anastomosis central ilíaca arteriovenosa (ROX Coupler) para alterar las propiedades mecánicas del sistema arterial y reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión no controlada.

Métodos: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo, y controlado, realizado entre octubre de 2012 y abril de 2014. Los pacientes incluidos tenían una presión arterial sistólica clínica basal igual o superior a 140 mmHg y una presión ambulatoria media diurna igual o superior a 135 mmHg para la sistólica y superior o igual a 85 mmHg para la diastólica, a pesar del tratamiento farmacológico antihipertensivo. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 a la implantación de un dispositivo arteriovenoso ilíaco añadido a su tratamiento habitual o a mantener únicamente el tratamiento antihipertensivo (control). La variable principal fue el cambio medio de presión clínica y ambulatoria entre visita basal y a los 6 meses de seguimiento. El análisis fue por intención de tratar (todos los pacientes permanecieron en el estudio a lo largo del seguimiento de 6 meses). Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT01642498.

Resultados: Se incluyó a 83 (43%) de 195 pacientes preseleccionados. Más de la mitad de los hipertensos tomaban 5 o más antihipertensivos y su presión arterial clínica y ambulatoria medias basales eran de 173/100 mmHg y de 157/93 mmHg, respectivamente. Un total de 44 pacientes fueron asignados a tratamiento arteriovenoso y 39 a la rama control. La media de la presión arterial sistólica clínica se redujo en 26,9 mmHg (DE 23,9) en el grupo de intervención arteriovenosa ($p < 0,0001$) y en 3,7 (21,2) mmHg en el grupo control ($p = 0,31$). La presión ambulatoria sistólica media de 24 h se redujo 13,5 (18,8) mmHg ($p < 0,0001$) en la rama de intervención arteriovenosa y 0,5 (15,8) mmHg ($p = 0,86$) en la

rama control. El implante arteriovenoso se complicó con una estenosis venosa ipsilateral tardía en 12 (29%) de 42 pacientes y se pudo tratar en todos los casos mediante venoplastia o la colocación de stents.

Conclusiones: La anastomosis arteriovenosa se asoció con una significativa reducción de la presión arterial y de las complicaciones hipertensivas. Esta opción quirúrgica podría ser una terapia adyuvante útil para los pacientes con hipertensión no controlada.

Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): A randomised controlled trial. Lancet. 2015;385:1634-1641.

Comentario

Debido a la dificultad de controlar la presión arterial en los pacientes con hipertensión resistente, han aparecido en los últimos años opciones terapéuticas quirúrgicas alternativas como la denervación renal o la anastomosis arteriovenosa¹, evaluada esta última en el presente estudio. El ensayo clínico aleatoriza una intervención de menos de una hora de duración, con anestesia local, potencialmente reversible, que conecta arteria y vena ilíacas ipsilaterales mediante un dispositivo de unos 4 mm de diámetro y que permite un flujo controlado de sangre de 0,8 a 1,2 l/min. La anastomosis tiene un efecto mecánico sobre el flujo sanguíneo. Deriva sangre al sistema venoso, de mayor distensibilidad y, por lo tanto, reduce la resistencia vascular periférica.

El ensayo demuestra la efectividad de la anastomosis arteriovenosa en reducir la presión arterial clínica y ambulatoria de hipertensos resistentes de elevado riesgo cardiovascular, la mitad de ellos tratados con 5 o más antihipertensivos.

Sin embargo, existen algunas limitaciones a tener en cuenta desde el punto de vista clínico. La complicación más frecuente fue una estenosis venosa tardía que cursaba con edema unilateral de la extremidad inferior y que precisó de una reintervención mediante venoplastia o de la

colocación de un stent en una tercera parte de los pacientes. Tampoco sabemos cuáles podrían ser las consecuencias cardiovasculares o la respuesta antihipertensiva a largo plazo, más allá de los 6 meses de seguimiento. Son necesarios estudios prospectivos que respondan a estas cuestiones. Por otro lado, esta intervención requiere de equipos con experiencia en la realización de la técnica, dado que existe también la posibilidad de complicaciones agudas.

En resumen, se trata de una intervención que ha demostrado un potente e inmediato efecto antihipertensivo, y que podría ser útil para determinados hipertensos resistentes con objeto de mejorar su pronóstico. Falta todavía información más a largo plazo sobre la eficacia y seguridad de esta técnica y es preciso evaluar y seguir a cohortes más grandes de pacientes para conocer mejor las lagunas que todavía existen.

E. Vinyoles

Bibliografía

1. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JF. Arteriovenous anastomosis: Is this the way to control hypertension? *Hypertension* 2014; 64: 6-12.

Efectos de la variabilidad tensional y de la frecuencia cardíaca sobre el deterioro cognitivo. Subanálisis de los ensayos clínicos Ontarget y Transcend

Resumen

La presión arterial sistólica (PAS) elevada se correlaciona con el deterioro cognitivo y con la incidencia de demencia. Sin embargo, los efectos de la frecuencia cardíaca (FC) media y de las variabilidades visita a visita, tanto de la propia FC como de la PAS, no son tan conocidos. Se evaluó a pacientes incluidos en los ensayos clínicos Ontarget y Transcend, es decir, de muy elevado riesgo cardiovascular o con enfermedad vascular asociada y sin déficit cognitivo preexistente ($N=24.593$) según la PAS media, la variabilidad visita a visita de la PAS (coeficiente de variación [desviación estándar/media $\times 100\%$], CV), la media de FC, y la variabilidad visita a visita de la FC (FC-CV). La función cognitiva se midió con el miniexamen cognoscitivo. Se definieron déficit cognitivo (miniexamen cognoscitivo ≤ 24 puntos en la última visita disponible), importante declive cognitivo (caída ≥ 5 puntos) y deterioro cognitivo (caída > 1 punto por cada año o llegar a una puntuación < 24 puntos). La PAS y la FC se midieron a lo largo de $10,7 \pm 2,2$ (media \pm DE) visitas. La media de PAS, la media de FC y la PAS-CV se asociaron con déficit cognitivo, con declive cognitivo y con deterioro cognitivo (todos con $p < 0,01$, sin ajustar). Tras el ajuste, solo la PAS-CV ($p=0,0030$) y la media de FC ($p=0,0008$) permanecieron como predictores de déficit cognitivo (*odds ratio* [intervalos de confianza del 95%], 1,32 [1,10-1,58] para quinto frente a primer quintil de PAS-CV y 1,40 [1,18-1,66] para quinto frente a primer quintil de la media de FC). Se observaron efectos similares con relación al declive cognitivo y al deterioro cognitivo. La PAS-CV y la media de FC mostraron efectos aditivos. En conclusión, la PAS-CV y

la media de FC son predictores independientes de declive cognitivo y de déficit cognitivo en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Böhm M, Schumacher H, Leong D, Mancia G, Unger T, Schmieder R, et al. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk. *Hypertension*. 2015;65:651-661.

Comentario

Los factores de riesgo cerebrovascular (hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes) están asociados al desarrollo de demencia y de enfermedad de Alzheimer. En concreto, se ha publicado que un mal control de la PAS se asocia a deterioro de la función cognitiva¹. Varios mecanismos inductores de ateromatosis cerebral pueden explicar esta relación: la disfunción endotelial, el estrés oxidativo o las microembolias. Además, la variabilidad tensional día a día se asocia a deterioro cognitivo². Por otro lado, la FC basal elevada no solo es un factor de riesgo cardiovascular sino que valores basales de FC > 76 latidos por minuto se han asociado a mayor deterioro cognitivo tras un segundo episodio de accidente cerebrovascular³.

El presente estudio cuenta con un excelente análisis estadístico. Encuentra una asociación aditiva y significativamente positiva entre deterioro cognitivo y la variabilidad de la PAS y la FC media, tras ajustar por: miniexamen cognoscitivo, edad, sexo, etnia, nivel de educación, consumo de alcohol, filtrado glomerular estimado, tratamientos, ejercicio físico, valores de presión arterial, índice de masa corporal, antecedentes de ictus y diabetes. Se pueden plantear varias hipótesis que expliquen esta asociación. La variabilidad tensional visita a visita puede ser debida a una irregular observancia terapéutica que empeoraría el pronóstico del paciente. Aunque, al tratarse de ensayos clínicos, el cumplimiento terapéutico se evalúa de manera estricta. El aumento de la variabilidad sistólica también podría deberse a una disfunción autonómica central precoz que explicaría una FC basal más elevada. En este último caso, podría tratarse de una manifestación precoz de deterioro cognitivo subclínico. Las elevadas variabilidades tensionales y la taquicardia basal podrían aumentar la inestabilidad de las placas de ateroma.

Sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un subanálisis de ensayos clínicos cuyos objetivos principales eran otros. Además, la evaluación del deterioro cognitivo mediante el miniexamen cognoscitivo se realizó por centenares de investigadores, en distintos países, y en algunos casos con versiones no validadas en según qué idiomas.

En resumen, la variabilidad tensional y la FC son factores de riesgo emergentes, no solo relacionados con eventos cardiovasculares, sino también con un aumento de la probabilidad de deterioro cognitivo. Sería interesante disponer de estudios futuros que evaluaran los efectos de una intervención farmacológica sobre la FC o sobre la variabilidad tensional y los relacionaran con la prevención de eventos cardiovasculares o de demencia.

E. Vinyoles

Bibliografía

1. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, Ostling S, Waern M, Guo x, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012;59:796-801.
2. Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, LaMonte MJ, Bavry AA, Allison M, et al. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in posmenopausal women: Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2012;60: 625-630.
3. Böhm M, Cotton D, Foster L, Custodis F, Laufs U, Sacco R, et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability and cognitive decline in patients after ischaemic stroke. *Eur Heart J*. 2012;33:2804-2812.

El péptido natriurético endotelial de tipo C mantiene la homeostasis vascular

Resumen

Introducción: El endotelio desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis vascular mediante la liberación de factores que regulan el flujo local de sangre, la presión arterial sistémica y la reactividad de leucocitos y plaquetas. La disfunción endotelial disminuye la capacidad de liberar moléculas citoprotectoras y puede ser un factor precipitante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares.

Los principales mediadores paracrinos derivados del endotelio son el óxido nítrico y las prostaciclinas, cada uno con un papel establecido en la homeostasis vascular. En muchas arterias, especialmente arterias de resistencia, hay una vasodilatación dependiente de endotelio incluso bajo circunstancias que inhiben la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclinas. Esta vasodilatación residual se atribuye a la hiperpolarización derivada del endotelio. Este tipo de proceso parece que es más importante en mujeres que en hombres, y se piensa que puede contribuir al fenotipo cardioprotector que presentan las mujeres premenopáusicas con relación a varones de la misma edad.

De los péptidos natriuréticos auricular y cerebral, aparte de otras funciones, también se ha visto su influencia en la homeostasis vascular. Sin embargo, se desconoce este papel en el tercer miembro de la familia, el péptido natriurético tipo C (CNP), a pesar de que hay datos indirectos que apoyan su influencia en la dinámica vascular.

Objetivo: El objetivo del estudio ha sido caracterizar el papel del CNP y de su receptor (CNP-R) en el mantenimiento de la homeostasis vascular.

Material y métodos: En este trabajo, se crearon y evaluaron ratones con una delección específica del gen *Nppc*, que codifica para CNP (*knock-out* [KO-CNP]) y del receptor del CNP. Se realizaron diversos estudios *in vitro* sobre la reactividad vascular así como estudios de reactividad de leucocitos y plaquetas.

Resultados y discusión: Los ratones KO-CNP ganaron peso igual que sus contemporáneos ratones salvajes. A partir de

la semana 5, los ratones fueron alimentados con dieta rica en grasas (occidental). Los ratones KO-CNP, a diferencia de los ratones salvajes, mostraron una disminución significativa, casi del 80%, del mRNA del PNC en las células endoteliales. También la concentración de PNC plasmático en condiciones basales y tras el estímulo de lipopolisacárido estaba francamente disminuida en estos ratones KO-CNP. Se realizaron diversos experimentos en arterias aórticas y mesentéricas con agentes vasoconstrictores y vasodilatadores en los KO-CNP y del receptor de CNP que pusieron de manifiesto la existencia de una disfunción endotelial y un aumento de la presión arterial. En general, las arterias de conducción mostraron una menor relajación inducida por acetilcolina y mayor presión arterial, especialmente en las hembras. Esta respuesta está asociada a que esta relajación está primariamente relacionada con la liberación de óxido nítrico y prostaciclina del endotelio. Sin embargo, en las arterias mesentéricas pequeñas esta respuesta vasodilatadora a la acetilcolina fue mucho menor, también en las hembras. Además, la presión arterial media de los *knock-out* fue significativamente mayor que sus contemporáneas salvajes y los heterocigotos mostraban una presión arterial intermedia entre los *knock-out* y las salvajes. Por otro lado, experimentos sobre arterias mesentéricas humanas mostraron una relajación importante con la administración de CNP que se abolía cuando se administraba un antagonista del receptor CNP o una concentración elevada de potasio. Todos estos experimentos sobre arterias se realizaron en presencia de un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico (L-NAME) y de prostaglandinas (indometacina) para evitar la influencia de estas moléculas en los vasos.

Los ratones KO-CNP también mostraron una hiperreactividad de leucocitos y plaquetas tanto en situación basal como tras la respuesta a varios estímulos. Además, el estudio histológico del árbol vascular de estos ratones puso de manifiesto la existencia de una ateromatosis diseminada. De hecho, en el trabajo se comparó un modelo animal reconocido de aterogénesis que es el KO de apolipoproteína E con un doble *knock-out* de CNP y apolipoproteína E. Estos últimos ratones mostraron mayor tamaño de la placas de ateroma en la aorta, en el arco aórtico, en la aorta torácica y abdominal, además de aneurismas con dilatación del arco aórtico y de la aorta abdominal con pérdida de la musculatura lisa vascular y degradación de elastina.

Finalmente, el trabajo termina con diversos experimentos que permiten la caracterización química y biológica de los agonistas del CNP. La administración de agonistas NPR-C promueve una vasodilatación de las arterias de resistencia aisladas y una reducción en la presión arterial en animales de tipo salvaje que está disminuida en los ratones que carecen de NPR-C.

Conclusiones: La desaparición de CNP conduce a la disfunción endotelial y al desarrollo de hipertensión, aterogénesis y aneurismas. Por otra parte, se ha identificado el receptor CNP (NPR-C) con funciones básicamente vasoprotectoras y se han desarrollado moléculas agonistas de NPR-C que han permitido estudiar estas vías. La administración de agonistas NPR-C promueve una vasodilatación de las arterias de resistencia aisladas y una reducción en la presión arterial.

Comentarios

Los aspectos más relevantes de este trabajo son:

- Este trabajo muestra el importante papel del péptido natriurético C (CNP) como regulador fisiológico de la reactividad e integridad del vaso, su influencia en el tono de la musculatura lisa así como en la activación de las plaquetas y leucocitos circulantes. La alteración de esta vía precipita la disfunción endotelial, la hipertensión, aumenta la inflamación celular, la activación plaquetaria y acelera el desarrollo de ateroesclerosis y aneurismas.
- Este trabajo ofrece una explicación mecanicista de los estudios de asociación de todo el genoma que han vinculado el locus del receptor del CNP (NPR-C) (Npr3) con la hipertensión mediante la demostración de la importancia de la señalización CNP/NPR-C en la preservación de la homeostasis vascular.
- Estos resultados indican que la vía de CNP/NPR-C podría ser una potencial diana terapéutica que podría modificador el desarrollo de ciertos trastornos cardiovasculares.

Bibliografía recomendada

- Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubb KJ, Baliga RS, Lumsden NG, et al. Endothelial C-type natrioretic peptide maintains vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2014;124(9):4039-4051.

P. Fernández-Llama

La hipertensión acelera la progresión de la enfermedad de Alzheimer en un modelo de ratón de la enfermedad

Resumen

Introducción. La enfermedad de Alzheimer representa hoy en día en los países desarrollados la causa más frecuente de demencia en los ancianos. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por el desarrollo de placas de amiloide extracelulares en la corteza cerebral. Estas placas consisten en el péptido amiloide β ($A\beta$) y en ovillos neurofibrilares intracelulares formados por la proteína tau agregada. Las alteraciones cerebrovasculares son frecuentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer y se cree que pueden influir en las manifestaciones clínicas y en la gravedad de la enfermedad. Diversos factores de riesgo cardiovascular, especialmente la hipertensión, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Objetivo y material y métodos. Para investigar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la interrelación entre la enfermedad de Alzheimer y la hipertensión arterial, se estableció un modelo de ratón con la enfermedad dual mediante la infusión de dosis hipertensivas de angiotensina II en ratones transgénicos APPPS1 que sobreexpresan el precursor del amiloide humano mutado y la proteína presenilina 1.

Resultados y discusión. A los 4,5 meses, en la etapa temprana de la progresión de la enfermedad, solo los ratones hipertensos APPPS1 presentaban un deterioro del rendimiento de la memoria de orden temporal. Este déficit cognitivo se asoció con un aumento del número de los depósitos de amiloide en la cortical y un aumento en los niveles de amiloide soluble en el cerebro y en el plasma. Además, los ratones hipertensos APPPS1 presentan varias alteraciones cerebrovasculares, incluyendo una reducción del 25% en la densidad de los microvasos cerebrales y un aumento del 30 al 40% en los depósitos amiloides vasculares cerebrales, así como una disminución en la expresión cerebral del factor de crecimiento del endotelial vascular A en comparación con los ratones APPPS1 normotensos. Por otra parte, los niveles cerebrales de la óxido nítrico sintasa 1 y 3, y los niveles de nitrito/nitrato se redujeron en ratones APPPS1 hipertensos. Estos resultados indican que la hipertensión acelera el desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales de la enfermedad de Alzheimer, en parte, a través del deterioro de la vasculatura cerebral y de la disminución en la producción de óxido nítrico.

Analizando en profundidad los resultados, se observó en este modelo animal de enfermedad de Alzheimer que a los 4,5 meses los ratones presentaban un deterioro vascular significativo. De hecho, el estudio de la vasculatura mediante inmunotinción con colágeno IV, que es un marcador de la lámina basal de los vasos, se observó una disminución significativa en el área ocupada por los microvasos en la corteza, la corteza prefrontal medial y el hipocampo de los ratones con enfermedad de Alzheimer hipertensos. Por otro lado, se analizó el mRNA y la proteína del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y este estaba aumentado en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, este aumento estaba abolido en los ratones hipertensos con enfermedad de Alzheimer, lo que indica que la HTA inhibe el aumento de VEGF inducido por la enfermedad de Alzheimer. Al analizar en profundidad las características de esta amiloidosis vascular mediante una doble tinción de β -amiloide y colágeno IV en la corteza cerebral de los ratones, se observó que la angiopatía amiloide cerebral microvascular era significativamente mayor en la corteza y el hipocampo de los ratones hipertensos con enfermedad de Alzheimer. Para investigar los mecanismos subyacentes a este trastorno se investigó la vía del óxido nítrico a nivel cerebral a los 4,5 meses en este modelo animal. Así, los ratones hipertensos con la enfermedad de Alzheimer muestran un déficit en la vía del óxido nítrico en el cerebro. Los inmunoblotting de los extractos de cerebro de las distintas sintasas de óxido nítrico (NOS1 o neuronal, NOS2 o inducible y NOS3 o endotelial) reveló cambios significativos en los niveles de NOS1 y NOS3 pero no en NOS2. Además, los niveles cerebrales de nitrato/nitrito que es un marcador de la producción de óxido nítrico, estaban significativamente disminuidos en los ratones hipertensos con enfermedad de Alzheimer comparados con los otros grupos de ratones.

En la enfermedad de Alzheimer es conocida la existencia de una microglia reactiva. Así, cuando se estudió esta en este modelo animal mediante la inmunotinción contra inducción de adipocitos marrones-1 (Iba-1) se observó una acumulación comparable de microglia activada alrededor de las placas amiloides en los ratones con enfermedad de Alzheimer con o sin hipertensión. Es decir, la infusión

de angiotensina II no mejora la microglisis reactiva en comparación con ratones tipo salvaje y ratones hipertensos. Finalmente, una prueba de la memoria episódica en estos ratones reveló un deterioro significativo del rendimiento de la memoria de orden temporal en los ratones hipertensos con enfermedad de Alzheimer. Lo que podría indicar que este trastorno podría estar ligado a la disminución de la densidad de los microvasos a nivel de la corteza prefrontal medial.

Comentarios

1. Los ratones hipertensos con la enfermedad de Alzheimer muestran una importante alteración vascular con una disminución de la densidad de la microvasculatura acompañada de una disminución del factor de crecimiento endotelial vascular. Esta alteración no se debe a un efecto proinflamatorio de la angiotensina II usada para inducir la hipertensión en los ratones con la enfermedad de Alzheimer. De ahí que este trabajo muestre de forma experimental la interrelación entre estas 2 enfermedades y como la hipertensión facilita el daño del tejido cerebral que subyace en la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo.
2. Los ratones hipertensos con enfermedad de Alzheimer presentan una disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico que podría ser el nexo fisiopatológico entre

la hipertensión y las manifestaciones precoces de la enfermedad de Alzheimer.

3. Este trabajo apoya el papel de la disfunción vascular en la progresión de la enfermedad de Alzheimer y podría explicar por qué el tratamiento de la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular puede retrasar el desarrollo de la enfermedad de esta enfermedad. Es posible que en un futuro no lejano el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular se incluya dentro de las estrategias terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer.
4. Finalmente, se ha desarrollado un modelo animal que puede ser útil para testar diversas estrategias terapéuticas de protección vascular para retrasar la neurodegeneración y el deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía recomendada

1. Cifuentes D, Poittevin M, Dere E, Broquères-You D, Bonnin P, Benessiano J, et al. Hypertension. 2014;114.
2. Katusic ZS, Austin SA. Endothelial nitric oxide: Protector of a healthy mind. Eur Heart J. 2014;35(14).
3. Polidori MC, Pientka L, Mecocci P. A review of the major vascular risk factors related to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2012;32(3).

P. Fernández-Llama