

Interacción entre los valores séricos de colesterol y el sistema renina-angiotensina en el desarrollo de hipertensión arterial en individuos con presión arterial normal-alta

Interaction between serum cholesterol levels and the renin-angiotensin system on the new onset of arterial hypertension in subjects with high-normal blood pressure

Borghi C, Veronesi M, Cosentino E, Cicero AFG, Kuria F, Dormi A y Ambrosioni E

J Hypertens. 2007;25:2051-7.

Objetivo. Investigar la posible interacción entre los valores de colesterol en suero y el sistema renina-angiotensina en el desarrollo de hipertensión estable en individuos con presión arterial normal-alta.

Introducción. La hipercolesterolemia aumenta la densidad de receptores tipo 1 (AT_1) de angiotensina II y la respuesta presora a la angiotensina II, y se ha propuesto que contribuye al desarrollo de hipertensión. Los efectos de los valores elevados de colesterol en suero en el control de la presión arterial podrían estar aumentados por la activación concomitante del sistema renina-angiotensina y su combinación podría contribuir al desarrollo de hipertensión estable.

Métodos. Se investigó la relación entre los valores de colesterol en suero, la actividad de la renina plasmática (ARP) y el desarrollo a largo plazo de hipertensión en 66 pacientes jóvenes (edad < 45 años) con presión arterial normal-alta y valores de colesterol elevados (> 200 mg/dl, n = 46: EC) o normales (≤ 200 mg/dl, n = 20: NC) en suero y 20 controles con valores de presión arterial y valores de colesterol plasmático normales (C). El objetivo principal fue la evaluación prospectiva de 15 años en la incidencia de hipertensión estable en diferentes poblaciones.

Resultados. La aparición de hipertensión fue mayor en pacientes con presión arterial normal-alta y elevados valores de colesterol cuando se compararon con pacientes normocolesterolémicos (riesgo relativo [RR] = 1,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-4,3; p < 0,001) e individuos control (RR = 3,1; IC del 95%, 1,4-5,3; p < 0,001). Los valores elevados de ARP aumentaron la tasa total de hipertensión, tanto en los hipercolesterolémicos como en los normocolesterolémicos. La interacción entre los valores elevados de colesterol y la ARP fue más evidente en pacientes con valores de colesterol elevados (200-240 mg/dl), donde el RR ajustado al desarrollo de hipertensión fue 2,17 (IC del 95%, 1,2-3,74; p < 0,05) en individuos con ARP elevada y 1,17 (IC del 95%, 0,67-2,23; p = 0,87) en individuos con ARP normal.

Conclusión. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la presencia de hipercolesterolemia puede promover el desarrollo de hipertensión estable a través de la interac-

ción con el sistema renina-angiotensina circulante en pacientes con presión arterial normal-alta.

COMENTARIO

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, ya que contribuye a la progresión del proceso aterosclerótico. Desde hace algunos años, el papel de la hipercolesterolemia en la patogenia de la hipertensión arterial viene siendo objeto de estudio. El aumento en los valores de colesterol incrementa de forma gradual y continua el riesgo vascular del sujeto hipertenso, además de contribuir también al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial. Diversos estudios han demostrado que la proporción de individuos que desarrollan hipertensión aumenta significativamente en pacientes con hipercolesterolemia, tanto en la población general¹ como en individuos con presión arterial normal-alta². Ambos factores de riesgo, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, están considerados como los más importantes por su elevada prevalencia, y cuando se dan en el mismo sujeto de manera conjunta los efectos ateroscleróticos de ambas patologías se potencian exponencialmente. Estudios previos en individuos hipercolesterolémicos han demostrado un empeoramiento de la vasoconstrictión dependiente de endotelio y un aumento de la respuesta presora que podría contribuir a un aumento en la presión arterial con valores que se encuentran en el rango hipertensivo. Por otro lado, el tratamiento con estatinas previene el aumento de la presión arterial, lo que apoya la hipótesis de la importancia de la hipercolesterolemia en la patogenia de la hipertensión y sus complicaciones cardiovasculares. Entre los posibles mecanismos que interrelacionan los valores elevados de colesterol e hipertensión se ha sugerido la posible interacción entre la hipercolesterolemia y el sistema renina-angiotensina (SRA). Algunas evidencias demuestran que los valores elevados de colesterol en plasma aumentan la densidad vascular de receptores AT_1 de angiotensina II (AII), así como la respuesta presora a la AII. El tratamiento con fármacos hipolipemiantes revierte el aumento de la respuesta presora a la AII, lo cual tiene lugar, principalmente, por una disminución en la densidad de receptores AT_1 , apoyando la idea de que el SRA podría participar en el desarrollo de la hipertensión asociado a la hipercolesterolemia.

De acuerdo con estas evidencias, el trabajo de Borghi et al trata de investigar la posible interacción entre los valores de colesterol en suero y el SRA en el desarrollo de hipertensión estable en individuos con presión arterial normal-alta. Estudios con fármacos hipolipemiantes en individuos hipercolesterolémicos con valores normales de presión arterial, han demostrado una disminución de la incidencia de presentar hipertensión³. Estos datos apoyarían de nuevo la idea de que valores elevados de colesterol podrían estar directamente implicados en la patogenia de la hipertensión. Asimismo, los datos de este estudio demuestran que la probabilidad de desarrollar hipertensión estable podría estar asociada al grado de activación del SRA en individuos con presión arterial normal-alta y valores eleva-

dos de colesterol en suero. Esta hipótesis se confirmó ya que en presencia de valores elevados de actividad de renina plasmática, incluso con un grado medio de hipercolesterolemia, aumentó la probabilidad del establecimiento de hipertensión como resultado, probablemente, de una mayor densidad de receptores AT₁ en la pared vascular. Esto podría explicar la progresión desde valores normales de presión arterial hasta valores dentro del rango hipertensivo en los pacientes hipercolesterolemicos del estudio de Borghi et al y con cierto grado de activación de la renina plasmática al compararlo con los individuos control del estudio con valores normales de colesterol plasmático.

Otro mecanismo que podría intervenir en la asociación entre SRA, hipercolesterolemia e hipertensión, podría ser una reducción de la disponibilidad de óxido nítrico, debido a un aumento de la producción de las especies reactivas de oxígeno como consecuencia de la activación del SRA. Estudios hechos en pacientes hipercolesterolemicos han demostrado una menor vasodilatación dependiente de endotelio⁴ y una exagerada respuesta a factores vasoconstrictores exógenos como la AII y la norepinefrina⁵. Otra de las hipótesis por las cuales ambos factores de riesgo, hipertensión e hipercolesterolemia, podrían darse conjuntamente, sería consecuencia de una activación de sistema nervioso simpático (SNS). Estudios en sujetos adultos que se encuentran en estadios tempranos de hipertensión⁶, demuestran la presencia concomitante de hiperactividad simpática y alteraciones en el perfil lipídico. De acuerdo con esta hipótesis la activación del SNS podría aumentar de manera significativa en los pacientes con una hiperactividad del SRA, lo cual podría contribuir a explicar la interacción entre hipertensión, hipercolesterolemia y la activación del SRA basal observada en el estudio de Borghi et al.

En resumen, estos datos apoyan el concepto de que la presencia de valores elevados de colesterol en plasma puede promover el desarrollo de hipertensión a través de la interacción con el SRA circulante en pacientes con presión arterial normal-alta. Por ello, estos datos tienen implicaciones clínicas muy importantes, ya que la presencia de valores ligeramente elevados de colesterol plasmático en individuos con presión arterial normal-alta debería considerarse como un factor potenciador del desarrollo de hipertensión y, consecuentemente, aplicar las estrategias necesarias para bajar los valores de colesterol y, por tanto, reducir el riesgo cardiovascular.

Natalia de las Heras

Bibliografía

1. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006;47:45-50.
2. Borghi C, Veronesi M, Bacchelli S, Esposti DD, Cosentino E, Ambrosioni E. Serum cholesterol levels, blood pressure response to stress and incidence of stable hypertension in young subjects with high normal blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:265-72.
3. Ekelund LG. Lowering lipids and the genesis of hypertension. *Drugs*. 1988;36 Suppl 3:21.
4. Chowieczky PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet*. 1992;340:1430-2.
5. Straznicky NE, Howes LG, Lam W, Louis WJ. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:582-6.
6. Julius S, Schork N, Schork A. Sympathetic hyperactivity in early stages of hypertension: the Ann Arbor data set. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 Suppl 3:S121-9.