

La medicina en el siglo XXI. Marcadores precoces de daño vascular

B. Gil Extremera

La patología cardiovascular constituye la primera causa de morbimortalidad no sólo en el mundo occidental. En 1986, el conocido estudio Framingham (1) ponía de manifiesto cómo la hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo constituían la principal triada de riesgo vascular. Sin embargo, en el acervo médico, pese a tantas evidencias, no ha calado «del todo» la importancia y el valor pronóstico que estos factores encierran. Se ha iniciado un nuevo siglo pero siguen detectándose «tarde» estos factores de riesgo, así como otros de más reciente conocimiento, que no se les presta la importancia que tienen en la clínica diaria. Si la OMS planteó para este milenio «Salud para todos», es mandatorio actuar precozmente sobre las distintas patologías para evitar así su desarrollo y las complicaciones subsiguientes. Si el objetivo deseable es preconizar y favorecer la salud en detrimento de la enfermedad, es imprescindible diagnosticar mucho antes los procesos evitándose así su carácter crónico e irreversible. Si secularmente la medicina ha tratado sobre la enfermedad y la forma de reconocerla y curarla, actualmente empezamos a vislumbrar otra era en la que empieza a disponerse de método sencillos, incruentos y aplicables en aras a reconocer

los primeros atisbos de ciertos trastornos orgánicos mucho antes de que aparezcan los síntomas y signos tradicionales por los que secularmente son reconocidos en la medicina tradicional.

En el caso de la hipertensión como principal factor de riesgo y como enfermedad cardiovascular más frecuente, son desafortunadamente muchos los pacientes en los que el diagnóstico es tardío; es decir, cuando aquélla ha provocado ya daño orgánico, en mayor o menor medida, sobre los denominados órganos diana: cerebro, corazón, riñón, globo ocular. Son varias las pruebas objetivas de las que se dispone actualmente aplicables en la clínica que permiten reconocer alteraciones mínimas y precoces de gran valor diagnóstico y pronóstico. Los efectos deletéreos del incremento de la presión arterial sobre el sistema nervioso central fueron demostrados de manera inequívoca a la luz de los resultados del estudio internacional, prospectivo, randomizado y doble ciego conocido por el acrónimo Syst-Eur («Systolic Hypertension in Europe») (2). Este gran ensayo clínico iniciado en 1989 gracias al entusiasmo y clara visión de futuro del malogrado Antoon AMERY, entre otros, ha permitido demostrar que la hipertensión no es necesariamente una consecuencia inexorable de la edad; y cómo el

Palabras clave: Hipertensión. Diabetes. Resistencia a insulina. Magnesio. Cinc.

Fecha de recepción: Abril 2003.

Seminario Médico

Año 2003. Volumen 55, N.º 1. Págs. 117-126

tratamiento precoz y prolongado de estos pacientes evita o reduce una de los problemas del mundo actual como es la demencia. En este sentido, unos parámetros de sencilla valoración como es el «mini mental...» permite detectar alteraciones incipientes, de manera objetiva, basado en la aplicación de un conjunto de 30 preguntas que abordan aspectos cognitivos, intelectivos, memorísticos, etc, y cuya valoración permite determinar el grado de normalidad o no de las funciones cerebrales superiores. La hipertensión per se puede provocar alteraciones funcionales y objetivas sobre el parénquima cerebral que pueden originar la entidad clínica conocida por *demencia vascular*; por el contrario, la actuación terapéutica precoz y mantenida puede evitar el progreso de estas alteraciones e incluso hacer regresar aquellas que han iniciado la cascada patogénica que conducirá a la lesión irreversible o demencia vascular (3, 4). Los métodos de imagen -TAC, RMN, SPECT, etc...- son también de gran valor pero las alteraciones que revelan -atrofia cerebral- corresponden a fases desafortunadamente irreversibles.

Respecto al órgano de la visión, la clasificación de Keith-Wegener dejó establecidas cuatro fases o estadios respecto al grado de lesión retiniana del paciente hipertenso. Estos estadios son reconocidos, en la mayoría de los casos, cuando el paciente tiene daño orgánico manifiesto; es decir, en una situación verosímilmente no reversible. En este sentido, sería deseable reconocer a los pacientes antes del estadio I e iniciar tratamiento precoz -medidas generales y farmacológicas, según los casos- para mantener indemnes los vasos retinianos.

Indicadores bioquímicos de afectación renal en la hipertensión arterial

Creatinina.-En las fases iniciales de la hipertensión hay cambios en la hemodinámica renal, pero el grado de filtración se al-

tera en fases avanzadas; por ello, los valores elevados de creatinina sérica son un signo de lesión avanzada. La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina de las células musculares. La cuantía de creatinina formada es relativamente constante y proporcional a la masa muscular. Se excreta en la orina por filtración y por secreción tubular. Se han intentado hallar marcadores más precoces de daño renal en la hipertensión, actualmente los de más utilidad en orina son: ácido úrico, microalbuminuria, NAG (N-acetil-beta-glucosaminidasa) y beta-2-microglobulina.

Acido úrico.-El mecanismo de producción de la hiperuricemia ha sido estudiado especialmente en los últimos años. El ácido úrico al llegar al riñón se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en su casi totalidad en el túbulo contorneado proximal (reabsorción pre-secretoria) (5). También el incremento puede deberse a síntesis endógena y a la dieta, una serie de patologías llevan asociada hiperuricemia, como la lisis celular masiva de los síndromes mieloproliferativos, el psoriasis, y tratamientos con citostáticos. En la HTA se ha demostrado una prevalencia de hiperuricemia cinco veces mayor que en la población normal (6). CANNON y STASON (7) demostraron que el 47% de los hipertensos presentaban valores elevados de ácido úrico, llegando al 75% en los pacientes con hipertensión en fase maligna. La hiperuricemia de los estadios hipertensivos es debida al bajo aclaramiento renal de ácido úrico, derivado de una disminución del flujo plasmático renal por aumento de angiotensina, y a una menor excreción úrica por la menor capacidad funcional de las nefronas. En estudios en hipertensos con hiperuricemia se ha comprobado una mayor filtración de uratos que en pacientes no hipertensos. En cuanto a la segunda fase renal se ha comprobado que en los hipertensos es adecuada, reabsor-

biéndose de un 99,5% a 99,7% de lo filtrado por el glomérulo, que descartaría esta fase como responsable de la hiperuricemia. En la fase reabsortiva postsecretoria tampoco se han demostrado diferencias entre hipertensos y normotensos. En aquéllos la secreción tubular de ácido úrico está reducida respecto a los normales. MESSERLI y cols. (8), han demostrado que los hipertensos con hiperuricemia tienen una disminución significativa del flujo sanguíneo renal y marcado incremento de la resistencia periférica total y de la resistencia vascular renal. Así como correlación inversa entre la uricemia y el flujo renal y en correlación directa con la resistencia periférica y vascular renal, que reflejaría el compromiso hemodinámico del riñón en la hipertensión, que probablemente esté presente antes que anatomopatológicamente se demuestre la nefroangioesclerosis.

Microalbuminuria.—Es un marcador de daño renal introducido en 1982. Se define por el aumento en la excreción urinaria de albúmina en ausencia de proteinuria detectada por los métodos habituales de laboratorio. Se admite unánimemente que el término microalbuminuria hace referencia a la excreción entre 30 y 300 mg/día o entre 20 y 200 microgramos/min, considerándose proteinuria a partir de estas cifras. Actualmente existe consenso en considerar la microalbuminuria como un buen marcador precoz de mayor morbimortalidad cardiovascular no sólo en diabéticos, sino también en otros pacientes incluyendo los hipertensos (9). Por otra parte, se ha detectado una correlación positiva entre excreción urinaria de albúmina y crecimiento ventricular izquierdo, lo que representa un riesgo cardiovascular añadido. La prevalencia oscila del 10 al 40%. Existe correlación positiva entre presión arterial y microalbuminuria. Es probable que, en no mucho tiempo, la microalbuminuria sea introducida como determinación habitual y

periódica para evaluar de forma más completa el riesgo cardiovascular y la afectación renal incipiente. La hipertensión produciría aumento de presión intraglomerular que conlleva hiperfiltración glomerular favorecedora del paso de macromoléculas por la barrera glomerular.

Beta-2-microglobulina.—Se trata de una proteína de 11.800 daltons de peso molecular, de estructura espacial esférica, producida por monocitos, macrófagos y linfocitos. En condiciones normales es filtrada por el glomérulo y metabolizada por las células del túbulo proximal. Como la HTA erosiona precozmente el funcionalismo del túbulo proximal, es de gran utilidad la medición de la excreción proteica. Además de la hipertensión, se han observado aumentos en patologías como la nefropatía de los balcanes, nefropatías medicamentosas, enfermedades autoinmunitarias, etc. La excreción de beta-2-microglobulina y de albúmina se han relacionado con las cifras de presión arterial y pueden normalizarse por el tratamiento antihipertensivo. Por tanto, la determinación de beta-2-microglobulina urinaria es también otro marcador precoz de la afectación renal en la nefropatía hipertensiva.

NAC (N-acetil-beta-glucosaminidasa).—Se trata de un enzima lisosómico sintetizado en las células tubulares proximales. Los estudios iniciales datan de 1978, que mostraron un aumento de este enzima en el 64% de hi-

Tabla. Parámetros bioquímicos de afectación renal

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Plasma <ul style="list-style-type: none"> – Valores de ácido úrico – Valores de creatinina • Orina <ul style="list-style-type: none"> – Microalbuminuria elevada – Valores de NAC (N-acetil-beta-glucosaminidasa) – Aumento de beta-2-microglobulina |
|--|

periférica renal. Estudios posteriores han confirmado estos hechos; otros han sido contradictorios, o bien señalan alteraciones en los casos avanzados y no como parámetro de daño precoz. Trabajos recientes con seguimiento de seis años confirman que el NAG, urinario y sérico, es un buen marcador precoz de nefropatía hipertensiva. SCHMIEDER y cols. (10), comprueban cómo las cifras iniciales de NAG urinario en pacientes hipertensos descienden tras 7 semanas de tratamiento con isradipino y metoprolol.

Resistencia a la insulina. Hiperinsulinismo

La glucosa, proveniente de la hidrólisis del almidón y del glucógeno es la principal fuente de energía del metabolismo celular. Esta hidrólisis ocurre en el tubo digestivo por la acción de varias amilasas que dan lugar al disacárido maltosa, sobre el que actuaría una disacaridasa para originar glucosa. También la glucosa puede provenir de la lactosa y de la sacarosa que en la membrana de las células intestinales se convierte en glucosa. La insulina interviene en el almacenamiento y metabolismo de los sustratos energéticos (carbohidratos, proteínas y lípidos) en: hígado, músculo y tejido adiposo. La insulina, de 51 aminoácidos, es una hormona formada por dos cadenas polipeptídicas (A, 21 aminoácidos y B, 30) unidas entre sí por dos enlaces disulfuro. La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico de las células beta pancreáticas en forma de un precursor –proinsulina– formado por insulina y un péptido de conexión o péptido C. La proinsulina proviene a su vez de la preproinsulina, que por acción de una proteasa da lugar a la proinsulina. Del retículo endoplásmico es transferida al aparato de Golgi donde se concentra para formar los gránulos de secreción; finalmente, éstos alcanzan la su-

perficie celular y liberan –por emiocitosis– la insulina a la circulación general en cantidades equimoleculares con el péptido C. El radioinmunoanálisis, RAI, ha permitido determinar las concentraciones plasmáticas de ambos componentes (valores basales: 10 a 20 mU/ml y 0.9 a 3.5 mg/ml para insulina y péptido C, respectivamente). La insulina es la principal hormona anticatabólica y anabólica, de forma que una pequeña deficiencia origina una disminución para almacenar adecuadamente los sustratos ingeridos en la dieta –fase de intolerancia hidrocarbonada–. Si la deficiencia es mayor –diabetes tipo 1– aparece hiperglucemia en ayunas, hiperaminoaciduria y aumento de los ácidos grasos circulantes. En la sobrecarga oral de glucosa no se produce secreción precoz de insulina –intolerancia hidrocarbonada– originándose hipocaptación celular y una más lenta metabolización del azúcar en los tejidos periféricos. También la insulina tiene gran importancia en la regulación del metabolismo proteico y de los lípidos.

Un fenómeno observado cada vez con mayor frecuencia es el de la *resistencia a la insulina*. Con este término se conoce a la menor sensibilidad de las principales células diana (hígado, músculo y adipocitos) a la acción de la insulina. Hace más de 50 años se pensaba que muchos diabéticos eran per se insulinoresistentes; sin embargo, esta situación se encuentra también en otras enfermedades (lupus eritematoso sistémico, obesidad, poliquistosis ovárica, hipertensión) y es susceptible de mejorar con la normalización o mejor control terapéutico de estos procesos. La resistencia insulínica no es un fenómeno *ex novo*, puede valorarse según las concentraciones plasmáticas de insulina y de glucosa alcanzadas tras la sobrecarga oral de este azúcar; valores de hiperglucemia y de hiperinsulinemia indican un estado de resistencia a la insulina, de forma que la repuesta pancreática au-

menta para conservar la homeostasis hidrocbonada. En estos últimos años, la sensibilidad a la insulina puede medirse de forma más precisa gracias al clamp euglicémico; del que existen dos variantes, con o sin inhibición de la secreción de insulina endógena con somatostatina. La técnica de Reaven consiste en la administración simultánea de somatostatina (250 u/h en una solución de seroalbúmina humana 2.5%); y de glucosa e insulina, 320 mg/m²/min, respectivamente. La recogida de muestras sanguíneas se hace cada 30' durante 150'; y luego cada 10' hasta llegar a los 180'. En el clamp euglicémico de DE FRONZO no se precisa inyectar somatostatina para inhibir la insulina endógena. Esta técnica consiste en infundir insulina actrapid (1 mU/min/kg durante 2 horas) y mantener constante la concentración de glucosa plasmática mediante la infusión exógena de glucosa. Según este modelo, la cuantía de glucosa necesaria para preservar la euglicemia corresponde a la que es consumida por las células, puesto que la secreción endógena de glucosa está frenada por la administración continua de insulina. A menor cuantía de glucosa necesaria para conservar constante la cifra de glucemia, menor utilización, por tanto, de insulina, y en consecuencia mayor resistencia a la misma.

La captación de glucosa inducida por la insulina es menor, con respecto a los normales, en los individuos con intolerancia hidrocbonada, diabetes tipo 2, obesos e hipertensos, entre otros. Obesidad, diabetes e hipertensión constituyen un trípode de circunstancias patogenéticas a menudo asociadas en un mismo individuo. Tanto investigaciones recientes como la observación clínica cotidiana apoyan con vehemencia que la hiperinsulinemia sería el mecanismo patogénico común a estas tres situaciones clínicas. La evidencia de que en la hipertensión arterial existe un estado de resistencia a la insulina la aportó FERRANNINI en 1987

(11), al estudiar un grupo de pacientes hipertensos no tratados, sin sobrepeso y con una prueba de tolerancia a la glucosa normal. En todos ellos se evaluó la sensibilidad a la insulina con el clamp euglicémico de DE FRONZO. Este grupo se comparó con un control de normotensos de características similares a los hipertensos. Los resultados revelaron que la resistencia insulínica de los hipertensos se produce en los tejidos periféricos y no en el hígado. La mayor hiperinsulinemia de estos pacientes se explica por la resistencia insulínica, al igual que ocurre en los obesos. Resultados similares han sido confirmados ulteriormente por otros investigadores. Parece evidente, según la fisiopatología y la clínica, que el hipertenso presente insulinoresistencia, hiperglucemia e hiperinsulinemia (12).

Nuestras investigaciones también han corroborado la correlación existente de presión arterial, insulina plasmática y sobrepeso; así como la mejoría de estos parámetros cuando los pacientes disminuyen la masa corporal. Estos hechos revelan que la asociación de obesidad e hipertensión es un fenómeno muy frecuente, bien por tratarse de dos patologías de gran morbilidad que coexisten independientemente en un mismo individuo, o lo que es más habitual, que un proceso favorece o perpetúa el otro. En el sujeto obeso es frecuente detectar una situación de hiperinsulinemia en ayunas y tras la toma de alimentos, sobre todo hidratos de carbono. Esta hiperinsulinemia se acompaña en un plazo de tiempo más o menos largo de resistencia a la insulina tanto endógena como exógena. La hiperinsulinemia es debida, según otros, a una disminución del aclaramiento metabólico tanto hepático como periférico.

En 1988, REAVEN (13) describió como síndrome X la asociación de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, descenso de la fracción HDL-colesterol e hipertensión

arterial. Este conjunto de factores metabólicos están presentes en muchos individuos que desarrollan cardiopatía isquémica, siendo la hipertensión uno de los principales factores de riesgo; sin embargo, en los estudios realizados con un elevado número de pacientes el tratamiento antihipertensivo no ha producido una significativa reducción de la mortalidad coronaria. Una de las razones sería el habitual empleo de diuréticos y betabloqueantes, que si bien reducen las cifras pueden desarrollar efectos indeseables en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. La evaluación de la resistencia insulínica con métodos más precisos sugiere que ésta representa un factor común en este tipo de alteraciones y que la hiperinsulinemia, consecuencia de la resistencia a la insulina podría ser la causa de la hipertensión, dislipemia y arteriosclerosis. La hiperinsulinemia es un importante factor de riesgo cardiovascular como ha demostrado el estudio de PYORALA en Finlandia. La insulina posee un efecto predictor muy superior al de la glucemia; circunstancia que venimos comprobando de forma reiterada en la clínica. La estrategia terapéutica para combatir el síndrome X, plurimetabólico, se orienta a corregir las características que predisponen a las complicaciones metabólicas y microvasculares de la diabetes. Controlar la hiperglucemia representa un objetivo vital, sin olvidar obesidad, hipertensión y dislipemia. En un número importante de pacientes sólo con las medidas no farmacológicas: dieta, reducción en la ingesta de sal y ejercicio es suficiente para controlar clínica y biológicamente a estos pacientes. En este sentido, la experiencia del ayuno como terapia, tal como ha demostrado la escuela alemana; de forma fisiológica, segura y sencilla pueden obtenerse resultados espectaculares sobre la tríada principal: obesidad, hipertensión, intolerancia hidrocarbonada/diabetes. En los casos en los que no puede realizarse este tipo

de tratamiento, se hace preciso el empleo de fármacos que actúen sobre el control de la hiperglucemia, la hipertensión y el trastorno lipídico. Por las peculiares características del síndrome X, es fundamental actuar con un criterio multifactorial, «internístico», y no de manera fragmentada. De este modo se evitaría la visión parcial del problema, a favor de un criterio global, sistémico u holístico. Por tanto, al considerar la diabetes como una manifestación más del síndrome X, el control del paciente debe ir dirigido a corregir los factores que predisponen a las complicaciones metabólicas y microvasculares. Si la hiperinsulinemia/resistencia insulínica es la desencadenante del proceso los agentes farmacológicos hipoglucemiantes con acción extrapancreática, periférica tisular, desempeñarían un papel fundamental. Este es un atractivo camino para la investigación que permitirá conocer mejor los nexos de unión entre dos enfermedades consideradas independientes: a) la hipertensión arterial, tradicionalmente considerada como trastorno hemodinámico y cardiocirculatorio; y b) la diabetes, entendida como un proceso fundamentalmente metabólico. Desde el punto de vista del control del metabolismo hidrocarbonado, tanto del paciente diabético per se, como de aquel que tiene otra patología concomitante, el control estricto de la glucosa es vital. De esta manera, se reducen las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de esta enfermedad. Según los datos del estudio «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) las graves complicaciones de esta enfermedad —retinopatía y neuropatía— se reducen del 35 al 75% de los casos. Estos resultados, pese a ser muy clarificadores, no han hecho sino demostrar lo que es sabido desde hace mucho tiempo: el correcto control de la glucemia acercándola a valores normales es la mejor manera de reducir, retrasar o evitar las graves lesiones que esta

patología produce en un plazo más o menos dilatado de tiempo.

Magnesio y sistema cardiovascular

En el medio hospitalario la hipomagnesemia se presenta en pacientes hipokaliémicos, y en los ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. La mayoría presentan anomalías cardiovasculares, desde arritmias cardíacas y fibrilación auricular hasta hipertensión arterial. Los hallazgos epidemiológicos y experimentales, han revelado una fuerte asociación entre la ingesta de magnesio, errores en su metabolismo y distribución corporal, concentración en miocardio y vasos sanguíneos; y el riesgo de desarrollar arritmias cardíacas, muerte súbita, isquemia cardíaca, hipertensión arterial, ataques isquémicos transitorios y eclampsia. Se han realizado con éxito ensayos clínicos con magnesioterapia en arritmias refractarias, las asociadas a toxicidad digitálica, infarto de miocardio, angiopatía diabética, ataques isquémicos transitorios, hipertensión y migraña. Estos hallazgos revelan que la determinación frecuente del magnesio sérico, intraeritrocitario y urinario debiera hacerse a todo paciente con enfermedad cardiovascular. Este catión parece tener un importante papel en la etiología de enfermedades que tienen en común el fenómeno vasospástico. El magnesio remeda débilmente la acción de los antagonistas del calcio, lo que explica su creciente utilización en diversas patologías vasculares y cardíacas. Se han encontrado descensos de calcio sérico en pacientes hipertensos, isquemia miocárdica aguda o infarto agudo de miocardio, así como hipomagnesemia en pacientes con isquemia aguda respecto a individuos sanos. Desafortunadamente, muchas personas hacen dietas deficientes en magnesio, especialmente jóvenes, alcohólicos y los que sufren estrés prolongado o enfermedades crónicas. Las dietas aterogénicas, como las deficientes en

magnesio, intensifican las lesiones cardiovasculares, mientras que una correcta suplementación con magnesio las previene (14, 15). Los diuréticos y digitálicos pueden aumentar una deficiencia subyacente de magnesio, originando arritmias cardíacas refractarias salvo que se adicione magnesio al tratamiento. La deplección de potasio en hipertensos tratados con diuréticos se ha relacionado con un aumento de la incidencia de ectopia ventricular y de muerte súbita. Para evitar estos trastornos, la suplementación con potasio no es suficiente, pues en estos pacientes es necesario el magnesio para la replección intracelular de potasio. Como los enfermos con fallo cardíaco congestivo y los que están recibiendo diuréticos son también proclives a perder cloruro, que conduce a alcalosis metabólica e interfiere con la replección de potasio, parece prudente la adición de magnesio y de suplementos de cloruro junto al potasio.

Numerosos estudios establecen una relación entre el déficit de magnesio y el origen de la hipertensión. Alteraciones en las concentraciones séricas e intraeritrocitarias de este catión se traducen en modificaciones tanto en el transporte del calcio y del potasio como en el funcionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), con las lógicas repercusiones sobre las cifras tensionales. Las anomalías en la ingesta de calcio, sodio, potasio y magnesio pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la HTA esencial. Los iones magnesio participan en la contracción de la fibra lisa arterial. Como este catión se encuentra principalmente en la superficie interna de la membrana celular, podría desempeñar un papel en la permeabilidad de esta para el sodio y el calcio; hecho importante en la etiología de la hipertensión. Así, la deficiencia de magnesio puede predisponer a un incremento en la contractilidad de las arterias. Por el contrario, la terapia con magnesio puede prevenir tanto el desarrollo de

hipertensión resistente como el de arritmias en hipertensos con hipomagnesemia inducida por diuréticos. Una dieta rica en magnesio podría ser utilizada para la prevención de hipertensión arterial en comunidades predispuestas. Además, si durante un período de tiempo adecuado se efectúa un aporte óptimo de sales de magnesio se puede lograr un descenso significativo de la presión arterial. Numerosos estudios apoyan la idea de que un consumo reducido de calcio o de magnesio se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar hipertensión y enfermedad cardiovascular. Los hipertensos consumen un 18% menos de calcio en la dieta, siendo, de todos los factores nutricionales evaluados, la reducida ingesta de calcio la que distinguió con mayor consistencia a las personas hipertensas de las normotensas. Actualmente se mantiene la hipótesis de que los pacientes con HTA esencial presentan una reabsorción tubular renal de calcio deteriorada, con mayor excreción urinaria de este, reducción del calcio ionizado plasmático y consiguiente estimulación de la parathormona. Numerosos estudios señalan una conexión entre el metabolismo del calcio, magnesio y el SRAA.

Cinc e hipertensión arterial

Se han descrito trastornos del metabolismo del cinc asociados a la hipertensión arterial debidos al déficit o al aumento, según qué autores, de los valores sanguíneos del metal. Algunos estudios epidemiológicos sustentan la idea de que los factores nutricionales, descenso en el contenido del cinc en la dieta, pueden contribuir al aumento en la prevalencia de la hipertensión arterial (16). Se afirma que la deficiencia de cinc puede estar implicada en la hipertensión arterial durante el embarazo. Las parturientas con toxemia preeclámpsica presentaban unas concentraciones plasmáticas 19% más bajas que los controles. El cinc es un micronutriente esencial que compete con

el cadmio en diversos procesos bioquímicos. Los estados de deficiencia, como ocurre en las embarazadas que consumen una dieta pobre en proteínas, favorecen la toxicidad del cadmio, relacionado con la etiología de la hipertensión arterial esencial. En adultos hipertensos, respecto a controles sanos, hay: a) valores mayores de cadmio en sangre total (CdT) e inferiores de cinc plasmático (ZnP), y un aumento de la relación CdT/ZnP; b) una correlación negativa entre CdT y ZnP, y entre los valores de presión arterial (sistólica y diastólica) y el cinc plasmático; c) concordancia entre las cifras tensionales y el CdT, y, por consiguiente, con la relación CdT/ZnP. El papel del cinc en la fisiopatología de la hipertensión arterial, puede explicarse por el descenso que produce hipogeusia, lo que llevaría a una mayor ingesta de sal, conduciendo indirectamente a hipertensión arterial. También es posible que el cinc bloquee el efecto nocivo del cadmio por un mecanismo competitivo con él, protegiendo así frente a la HTA inducida por este último elemento, efecto que desaparecería al disminuir el cinc sérico. VIVOLI (17), también relacionó el descenso de cinc con la hipertensión arterial. Al estudiar los valores de cinc y la actividad de enzimas cinc-dependientes, como la fosfatasa alcalina y la LDH, encontraron un descenso de éstas en pacientes hipertensos comparado con controles, así como una relación negativa significativa de tales enzimas con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica.

Homocisteína.—Los valores séricos elevados del aminoácido homocisteína representan un riesgo de cardiopatía isquémica, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar e ictus vasculocerebral; aunque no hay certeza absoluta de que estas asociaciones tengan relación causa-efecto. Es importante resolver la duda sobre la posible causalidad dado que la homocisteína sérica puede reducirse con el aporte de ácido

fólico y vitaminas del complejo B; aportando así un posible método sencillo y económico para poder prevenir las consecuencias de la enfermedad cardiovascular. Ha sido objeto de debate la posibilidad de que incrementos moderados de homocisteína sérica sean capaces de producir lesión cardiovascular. Los aumentos moderados obedecen a una mutación en la codificación génica de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta variante enzimática posee menos actividad, lo que origina elevación de las concentraciones séricas de homocisteína de hasta el 20% (18).

En resumen, la enfermedad cardiovascular representa un importante reto para la medicina actual y muy especialmente para detectar lo más pronto posible aquellos factores de riesgo y las lesiones incipientes, y por tanto reversibles, que permitirían evitar las graves consecuencias clínicas, familiares, sociales y económicas que una patología como esta conlleva. ◀

Blas Gil Extremera, *Servicio de Medicina Interna A. Hospital Clínico «San Cecilio», Granada.*

Referencias bibliográficas

1. LERNER, DJ., KANNEL, WB.: «Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 years follow up of the Framingham population». *Am. Heart J.*, 1986; 111: 383-390.
2. STAESSEN, JA.; FAGARD, R.; THUIS, L.; CELIS, H.; ZABIDSE, GC.; BIRKENHÄGER, WH.; BULPITT, CHJ.; LEEUW, PW.; DOLLERY, CT.; FLETCHER, AT.; FORETTE, E.; LEONETTI, G.; NACHEW, CH.; O'BRIEN, E.; ROSENFELD, J.; RODICIO, JL.; TUOMILEHTO, J.; ZANCHETTI, A., for The Systolic Hypertension in Europe (syst-Eur): «Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension». *Lancet*, 1997; 350:757-764.
3. FORETTE, E.; SEUX, ML.; STAESSEN, JA.; THUIS, L.; BIRKENHÄGER, WH.; BABARSKIENE, MR.; BABEANU, S.; BOSSINI, A.; GIL EXTREMERA, B.; FAGARD, R.; GIREL, X.; LAKS, T.; LILOV, E.; MOISEYEV, V.; TUOMILEHTO, J.; VANKANEU, H.; WEBSTER, JR., YODFAT, Y., and the Syst-Eur Investigators: «Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial». *Lancet*, 1998; 352:1.347-1.351.
4. FORETTE, E.; SEUX, ML.; STAESSEN, JA.; THUIS, L.; BARBARSKIENE, MR.; BABEANU, S.; BOSSINI, A.; FAGARD, R.; GIL-EXTREMERA, B.; LAKS, T.; KOBALAVA, Z.; SARTI, C.; TUOMILEHTO, J.; VANHAMEN, H.; WEBSTER, J.; YODFAT, Y.; BIRKENHÄGER, WH., for the Syst-Eur Investigators: «The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment». *Arch. Intern. Med.*, 2002; 162:2.046-2.052.
5. LEVINSON, D., SORENSEN, L.: «Renal Handling of uric acid in normal gouty subjects». *Ann. Rheum. Dis.*, 1989; 39:173-179.
6. GIL EXTREMERA, B., RUBIO LUENGO, M.^aA.: «Metabolismo del ácido úrico y su importancia en la hipertensión arterial esencial». *Hipertensión*, 1994; 11:154-163.
7. CANNON, J., STASON, WB.: «Hyperuricemia and primary renal hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1966; 9:457-464.
8. MESSERLY, FH.; FRÖLICH, ED.; DESLINSKI, GR.: «Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement». *Ann. Intern. Med.*, 1980; 93:817-821.
9. MOGENSEN, CE.; HANSEN, KW., SOMMER, S.: «Microalbuminuria: Studies in diabetes, essential hypertension and renal diseases as compared with background population». *Adv. Nephrol.*, 1991; 20:191-228.
10. SCHMIEDER, RE.; RUDDER, H., SCHELEBUSCH, H.: «Impact of antihypertensive therapy with iradipine and metoprolol of early markers of hypertensive nephropathy». *Am. J. Hypertens.*, 1992; 5:318-321.
11. FERRANNINI, E.; BUZZIGOLI, G., BONNADONA, R.: «Insulin resistance in essential hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317:350-357.
12. TAYLOR, SI.: «Molecular mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene». *Diabetes*, 1992; 41:1.473-1.481.
13. REAVEN, GM.: «Role of insulin resistance in human disease». *Diabetes*, 1988; 37:1.595-1.607.
14. RUBIO LUENGO, MA.; MALDONADO MARTÍN, A.; GIL EXTREMERA, B., GONZÁLEZ GÓMEZ, L.: «Variations in magnesium and zinc in hypertensive patients receiving different treatments». *Am. J. Hypertens.*, 1995; 8:689-695.
15. GIL EXTREMERA, B., MALDONADO MARTÍN, A.: «Déficit de minerales en Medicina Interna». *An. Med. Intern. (Mad)*, 1997; 14:21-23.
16. GIL EXTREMERA, B.; MALDONADO MARTÍN, A.; RUIZ MARTÍNEZ, M., RUBIO LUENGO, MA.: «Zinc in Adult Human Serum in Spain» *Rev. Esp. Fisiol.*, 1989; 45:217-220.
17. VIVOLI, GB.: «Zinc, copper and zinc or copper dependent enzymes in human hypertension». *Bio-Trace-Elem. Res.*, 1995; 49:97-106.
18. WALD, D.; LAW, M., MORRIS, JK.: «Homocisteína y enfermedad cardiovascular: indicios sobre la causalidad en un metaanálisis». *Br. Med. J.*, (ed. esp.) 2002; 325:1.202-1.209.