

Título: Hiperreactividad cardiovascular: un marcador de riesgo poco conocido en la predicción de la hipertensión arterial.

Autores: DrC. Mikhail Benet Rodríguez; Dr. Alain Morejón Giraldoni
(amgiraldoni@jagua.cfq.sld.cu)

Centro de procedencia: Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

Mención en la instancia nacional del Concurso Premio Anual de la salud 2012

Resumen

Antecedentes: Aun no existen suficientes evidencias que permitan afirmar que la hiperreactividad cardiovascular, provocada por la prueba ergométrica isométrica del peso sostenido, constituye un factor que predice la hipertensión arterial. **Objetivo:** determinar el riesgo que tienen los individuos hiperreactivos cardiovasculares, identificados mediante la ergometría isométrica, prueba del peso sostenido, de padecer hipertensión arterial. **Método:** se desarrolló un estudio de cohorte prospectivo de 5 años de evolución (2004-2009) con un total de 419 personas de ellas 215 normorreactivos cardiovasculares y 204 hiperreactivos cardiovasculares. Las variables más importantes estudiadas fueron hiperreactividad cardiovascular, obesidad, edad, historia familiar de hipertensión arterial, ingestión de sal, ingestión de alcohol y el hábito de fumar. Se determinó el riesgo relativo que tiene los individuos hiperreactivos de ser hipertensos y el peso de la hiperreactividad cardiovascular en la aparición de hipertensión arterial mediante un modelo de regresión logística, el nivel de significación fue del 95 %. **Resultados:** La frecuencia de nuevos hipertensos después de 5 años fue dos veces superior en la cohorte de hiperreactivos cardiovasculares respecto a la cohorte de normorreactivos cardiovasculares (RR: 2,23 IC 95 % 1,42; 3,51). La fracción atribuible achacada a la hiperreactividad cardiovascular fue del 57,3 %. El modelo de regresión logística demostró que la hiperreactividad cardiovascular resultó ser la variable de mayor peso en la predicción de la hipertensión arterial (OR: 2,73 IC 95 % 1,59; 4,54). **Conclusiones:** los individuos hiperreactivos cardiovasculares tienen un mayor riesgo de hipertensión arterial que los normorreactivos cardiovasculares, constituyendo la hiperreactividad cardiovascular, determinada mediante la prueba del peso sostenido, un factor de predicción de la hipertensión arterial muy importante.

Palabras clave: Hipertensión arterial, Ejercicio Físico Isométrico, Reactividad cardiovascular.
Introducción

El conocimiento de los factores determinantes en la progresión hacia la hipertensión arterial establecida (HTA), es fundamental para definir el grupo de mayor riesgo y concentrar en ellos esfuerzos y recursos de intervención, útiles para concretar las políticas de prevención que posibiliten prevenir el desarrollo de la HTA. Este aspecto es muy importante, dado que la prevención de la HTA constituye una puerta de entrada para la reducción del riesgo cardiovascular global.¹

En la actualidad se ha establecido que diversos factores de riesgo incrementan la probabilidad de desarrollar HTA, entre los que se encuentran: el aumento de la edad, el incremento de la frecuencia cardíaca, el incremento de los valores basales de la presión

arterial, prehipertensión, la obesidad, el incremento de la masa ventricular izquierda en los niños y los factores genéticos o historia de HTA en los padres entre otros.^{2,3}

Se define como hiperreactividad cardiovascular (HRC), a la respuesta exagerada del sistema cardiovascular frente a estímulos físicos o mentales, medida fundamentalmente mediante los valores de presión arterial (PA) o de la frecuencia cardiaca (FC).⁴

Controvertido y poco conocido en el ambiente clínico es el tema relacionado con la hiperreactividad cardiovascular (HRC) y si ésta constituye también un marcador de riesgo de la HTA futura, o si juega algún papel en la patogenia de esa entidad. Entendiéndose el término marcador de riesgo como un factor de riesgo predecible y asociado con una probabilidad incrementada de padecer la enfermedad en el futuro.

Su importancia para predecir el futuro de la HTA y de las enfermedades cardiovasculares (ECV) ha estado en discusión en los últimos años.⁵⁻⁶ En ese sentido, varios autores han demostrado, utilizando pruebas que provocan HRC mediante el estrés físico o mental, que la misma constituye un factor predictor de la HTA.⁷⁻¹¹ Otros autores, en cambio, no coinciden con los resultados observados en los estudios antes citados.¹²

Sin embargo, a pesar de los estudios antes mencionados y de un estudio inicial realizado por nuestro grupo de investigación, el cual pudo demostrar que los individuos normotensos con HRC tienen un riesgo de desarrollar HTA dos veces superior,¹³ aún existen contradicciones entre los autores sobre este asunto; no se conoce bien el peso que tiene la HRC como factor de riesgo; tampoco se conoce el riesgo de desarrollar HTA que tienen los individuos normotensos hiperreactivos cardiovasculares (NHRCV), que en condiciones basales tienen presión arterial óptima y no se sabe a profundidad como ocurre este proceso. En ese sentido este trabajo intenta responder las siguientes preguntas.

¿Es la hiperreactividad cardiovascular, inducida mediante la prueba del peso sostenido, un marcador de riesgo que predice la HTA? De ser así, ¿qué peso tienen la hiperreactividad cardiovascular en relación a otros factores de riesgo cardiovascular?, ¿qué relación existe entre el incremento de los valores de reactividad cardiovascular y el riesgo de HTA?, ¿cómo se modifica el riesgo de HTA en función de la combinación de la reactividad con otros factores de riesgo cardiovasculares?

Material y método

Se diseñó un estudio prospectivo longitudinal de cohorte, cuya primera medición se realizó durante el año 2004 en dos consultorios del municipio de Palmira, provincia de Cienfuegos, Cuba. La segunda medición se realizó durante el año 2009, pasando un tiempo de 5,01 años entre ambas mediciones. Del total de personas con presión arterial normal durante la primera medición (419 individuos), se formaron dos cohortes a partir de los resultados encontrados con la aplicación de la ergometría isométrica Prueba del Peso Sostenido (PPS). Una de las cohortes estuvo constituida por 204 personas normotensas que resultaron positivas a la PPS, o sea, las personas con hiperreactividad cardiovascular, cohorte de normotensos hiperreactivos cardiovasculares (NHRCV). La segunda cohorte la conformaron las 215 personas que resultaron negativas a la PPS, cohorte de normotensos normorreactivos cardiovasculares (NNRCV). Durante la primera medición también se realizó la identificación de los más importantes factores de riesgo cardiovasculares presentes en las personas estudiadas.

En la segunda medición se realizó el diagnóstico de hipertensión arterial, tanto en los normotensos hiperreactivos cardiovasculares, como en los normotensos normorreactivos cardiovasculares. La descripción general del diseño de estudio se muestra en la figura 1.

Es bueno señalar que durante la primera medición se excluyeron del estudio, (utilizando los criterios del “Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial” de los Estados Unidos de Norteamérica, en lo adelante JNC),¹⁴ las personas hipertensas, y teniendo en cuenta otros criterios, las edades inferiores o superiores a las antes señaladas, las mujeres embarazadas y las personas que padecían de infarto de miocardio, accidente vascular encefálico, insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus.

La secuencia de pasos para la determinación de los individuos normotensos hiperreactivos y normorreactivos cardiovasculares, durante la primera medición, se hicieron tal como se explica a continuación.

Primeramente, a todos los individuos se les realizaron mediciones de la presión arterial (PA) en condiciones basales, para la identificación de los individuos normotensos e hipertensos, utilizándose los criterios del JNC para la determinación de éstos. En segundo lugar, una vez identificados los individuos hipertensos se descartaron, y se procedió a determinar dentro de los individuos normotensos a los hiperreactivos y normorreactivos cardiovasculares. Para eso se utilizó la PPS, una variante de ergometría isométrica que induce incremento de la presión arterial (PA), mediante la utilización del ejercicio físico isométrico, similar a como lo hacen otras prueba de ese tipo.¹⁵

Todas las personas localizadas durante la segunda medición fueron sometidas a un nuevo diagnóstico de HTA utilizando nuevamente los criterios establecidos por el JNC. Tanto en la primera medición de la PA como en la segunda se puso especial interés en evitar errores conocidos en la determinación de esta; para ello, se realizó un adiestramiento en toma de la PA y una homologación de los conceptos más importantes sobre estos temas a los dos médicos especialistas en medicina comunitaria que desarrollaron las mediciones, así como una revisión audiométrica, siguiendo las instrucciones de la American Heart Association.¹⁶

Las variables estudiadas fueron: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), reactividad cardiovascular, historia familiar de hipertensión arterial (HF de HTA), presión arterial media (PAM), presión arterial óptima, índice de reactividad cardiovascular de la presión arterial media (IRCVpam), índice de masa corporal (IMC), ingestión de bebidas alcohólicas (IBA), ingestión de sal (IS), edad, color de la piel, sexo y hábito de fumar.

Se consideró a un individuo NHRCV, cuando siendo éste normotenso presentó, al segundo minuto de la PPS, valores de PAD iguales o superiores a 90 mmHg o valores de la PAS iguales o superiores a 140 o más mmHg. Este criterio ha sido utilizado por nuestro grupo de trabajo en otros estudios.^{3,4}

El IRCVpam expresa con mucha más claridad la respuesta hemodinámica que se desarrolla cuando se aplica la PPS, o sea, el incremento de la presión arterial respecto a los valores basales. No es más que la diferencia entre el valor de la presión arterial media (PAM) al segundo minuto de la PPS, respecto a los valores de la PAM durante la medición basal

El análisis de conjunto de los elementos antes expuestos permitió la determinación de la cantidad aproximada de sal que el individuo en cuestión ingería (Este instrumento ha sido evaluado positivamente por grupo de expertos los resultados aún no se han publicado).

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa estadístico SPSS 15. Los datos se presentan en tablas y figuras mediante números y porcentajes. Se determinó las incidencias de HTA después de 5 años en cada una de las cohortes estudiadas. También se realizaron determinaciones del riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95 %, así como

de la fracción atribuible con su respectivo intervalo de confianza. Por otro lado, se construyó un modelo de regresión logística, el cual sirvió para determinar el peso de la hiperreactividad cardiovascular y de los otros factores de riesgo estudiados en la predicción de la HTA.

La ecuación 4 describe el modelo realizado:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Donde p = HTA (variable dicotómica que describe la presencia (1) o ausencia (0) de esta condición), y $-z = \beta_1(\text{Sexo masculino}) + \beta_2(\text{Color de la piel negra}) + \beta_3(\text{HF de HTA}) + \beta_4(\text{IMC, igual mayor } 27 \text{ kg/m}^2) + \beta_5(\text{grupo de edad igual mayor 40 años}) + \beta_6(\text{ingestión moderada y excesiva de bebidas alcohólicas}) + \beta_7(\text{Mucha ingestión de sal}) + \beta_8(\text{hábito de fumar}) + \beta_9(\text{hiperreactividad cardiovascular})$.

Los parámetros del modelo se estimaron por el método de máxima verosimilitud. Se puso como nivel de significación de inclusión de las variables predictoras $p \leq 0,05$ y de exclusión $p > 0,10$. Además se realizó el cálculo de la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) para cada una de las variables predictoras. La significación estadística del modelo se valoró mediante el cálculo del coeficiente de verosimilitud (likelihood ratio) que se distribuye conforme a una χ^2 con $k-1$ grados de libertad, siendo k el número de términos del modelo.

Resultados

De manera general la incidencia acumulada de hipertensión arterial después de 5 años fue de 30,9/100 en los NHRCV que tenían presión arterial no óptima al inicio del estudio y de 25,5/100 en los NHRCV entre aquellos que partían de tener una presión arterial óptima. En ambos casos la frecuencia de nuevos hipertensos después de 5 años es significativamente superior a la observada en personas NNRCV con o sin presión arterial óptima tabla 1. La fracción atribuible achacada a la hiperreactividad cardiovascular fue del 57,3 % (IC 95 % 35,5; 71,7).

Tabla 1. Incidencia acumulada de hipertensión arterial a los 5 años de la medición inicial en las personas NHRCV y NNRCV considerando la condición de tener o no una presión arterial óptima al inicio del estudio.

Según nivel presión arterial (PA) al inicio del estudio	Hipertensos (5 años después)		Normotensos (5 años después)		Riesgo relativo RR IC 95 %	Combinado de M-H
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Sin PA óptima (1ª medición)						
NHRCV	46	30,9	103	69,1	2,34 (1,25;4,38)	2,23 (1,42;3,51)
NNRCV	10	13,2	66	86,8		
Con PA óptima (1ª medición)						
NHRCV	14	25,5	41	74,5	2,08(1,10;3,93)	
NNRCV	17	12,2	122	87,8		

Fracción atribuible = 57,3 % (IC 95 % 35,5;71,7)

El modelo de regresión logística muestra que la hiperreactividad cardiovascular resultó ser la variable de mayor peso en la predicción de la HTA (OR: 2,73 IC 95 % 1,62; 4,61), superior incluso al observado en factores de riesgo cardiovascular tan importantes como la obesidad (IMC >27 kgm²), la historia familiar de HTA o la edad mayor de 40 años, figura 1.

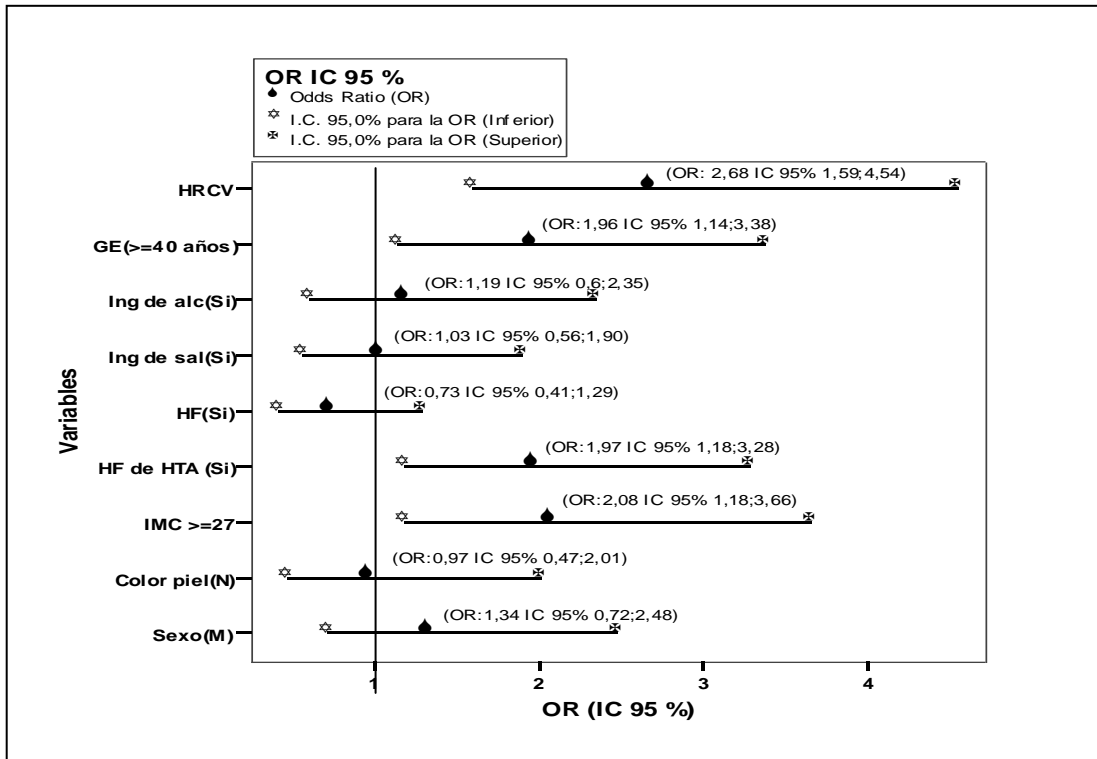


Figura 4. Resultados del análisis de regresión logística el cual muestra el riesgo que tiene cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, de manera individual, en la aparición de HTA a los 5 años de la medición inicial. C piel, color de la piel; IMC, Índice de masa corporal > 27 kg/m²; HF HTA, historia familiar de HTA=sí; HF, hábito de fumar=sí; Ing. de sal (sí), mucha ingestión de sal; Ing de alc (sí), ingestión de alcohol moderada y excesiva; GE, edad igual o mayor de 40 años e NHRCV, hiperreactividad cardiovascular.

Discusión

Trabajos anteriores, han demostrado que la hiperreactividad cardiovascular (HRC), determinada por diferentes métodos, constituye un factor importante en la predicción de la HTA.^{9,10,11} Sin embargo, este estudio aporta nuevas evidencias sobre el rol de la HRC en la predicción de la HTA. Demostrando además, por primera vez, que la predicción de la HTA a partir de la HRC, utilizando la prueba del peso sostenido (PPS), es superior a la de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) conocidos como la obesidad, la historia familiar de HTA, la edad, la ingestión de sal en exceso entre otros.

Por otro lado, los resultados indican que el riesgo de HTA en los NHRCV es muy superior al observado en los NNRCV independientemente de la edad, el sexo, el color de la piel, índice de masa corporal, historia familiar de HTA, hábito de fumar, ingestión excesiva de sal o la ingestión excesiva de alcohol. Dicho de otra manera, la hiperreactividad cardiovascular constituye un marcador de riesgo para la HTA independientemente de la presencia de los factores antes mencionados. Más aun, este estudio demuestra por primera vez que el peso que tiene la HRC, como factor de riesgo para la HTA, es superior al que tienen un IMC igual o superior a 27 kg/m², la edad mayor de 40 años y la HF de HTA.

El hecho de que los individuos NHRCV tengan más riesgo de HTA se ha intentado explicar por la hipótesis propuesta por Folkow,¹⁷ en la cual se sugirió que en el corazón y los vasos sanguíneos se producen adaptaciones estructurales en respuesta a la sobrecarga de presión que acompaña las elevaciones crónicas de la presión arterial (PA). Estos cambios podrían contribuir a la hiperreactividad inducida estructuralmente.¹³ Por tanto, Se podría postular que episodios repetidos de respuesta presora inducidos por estrés podrían ser suficientes para desencadenar hipertrofia del músculo liso vascular y ésta a su vez incrementar la resistencia vascular periférica (RVP), lo que contribuiría a la elevación posterior de la PA.

Evidentemente, a la luz de los conocimientos actuales y teniendo en cuenta el papel que tiene el sistema nervioso autónomo (SNA), en la génesis tanto de la HTA como del síndrome metabólico (MS),¹¹⁻¹² otros elementos importantes también pudieran explicar por qué los individuos NHRCV tienen un mayor riesgo de desarrollar HTA con o sin la contribución de otros factores de riesgo.

A nuestro juicio, la HRC más que causa de la HTA constituye un estado que favorece la aparición de la HTA; estado que se expresa en un grupo de personas, que aun teniendo valores de presión arterial óptima en reposo, tienen más riesgo de HTA dado que su sistema cardiovascular se hace muy sensible a la acción de un conjunto de factores que van modificando su respuesta cardiaca y vasomotora, y que pueden conllevar a una HTA sostenida.

En otras palabras, pudiéramos decir que la HRC es un estado de prehipertensión arterial, en el cual se puede trascender a la HTA de no modificarse la HRC y los factores de riesgo que están asociados a ella, que en conjunto contribuyen al desarrollo de la HTA sostenida.

La respuesta cardiovascular exagerada se debe en gran medida al incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático (SNS), o al desequilibrio del funcionamiento de este sistema. También pudiera estar dada por una mayor sensibilidad del sistema cardiovascular a la actividad del SNS. Existen evidencias que demuestran cómo los individuos NHRCV tienen una mayor actividad simpática o cómo existen individuos con una mayor cantidad de receptores alfa adrenérgicos, los cuales tienen mayor riesgo de afectaciones del sistema cardiovascular.^{13,18}

Otro aspecto muy importante está en relación con las preguntas ¿cuánto aporta la hiperreactividad cardiovascular al desarrollo de la HTA?, o ¿en qué medida se pudiera prevenir la HTA si los individuos NHRCV volvieran a ser NNRCV?.

Según el valor de la fracción atribuible a la hiperreactividad cardiovascular, se puede afirmar que ésta contribuye a la incidencia de la HTA alrededor de un 57 %. Además, teniendo en cuenta los resultados de este estudio, el cual encuentra que la HRC es la variable de mayor peso en el desarrollo de la HTA, se puede plantear la hipótesis de que si se hace un diagnóstico temprano de la HRC y se modifica este estado hacia la normorreactividad, se puede evitar o al menos atrasar el desarrollo de HTA en un número significativo de personas con riesgo.

Evidentemente, aunque el estudio indica esto, la realidad es que no es tan simple; en cambio, es un problema muy complejo, dado que la HRC está asociada a varios factores modificables y a otros no modificables. Depende, en gran medida, del sistema nervioso simpático, de la herencia o la edad, entre otros factores, que se combinan y producen un cuadro muy complejo. No obstante, las medidas dirigidas a modificar los inadecuados estilos de vida como: la práctica sistemática de deporte, la dieta balanceada y rica en vegetales, la sustitución en la dieta de las grasas saturadas por ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega 3, o aceites ricos en ácidos grasos monoinsaturados como el oleico, disminuir la ingestión excesiva de alcohol, dejar de fumar y la disminución del estrés pudieran modificar la respuesta cardiovascular exagerada. De esa manera se evitaría en gran medida la aparición de HTA y otros problemas cardiovasculares.

La importancia de este concepto radica en el hecho de que se puede detectar la hiperreactividad cardiovascular en etapas muy tempranas de la vida, aun cuando los valores de presión arterial en estado de reposo son incluso óptimos. Por tanto, las medidas preventivas para evitar el curso natural de la enfermedad cardiovascular pueden ser activadas mucho antes de la aparición de la HTA, y de esa forma establecer mecanismos que modifiquen tempranamente los malos hábitos y los estilos de vida inadecuados.

Al margen de las limitaciones del trabajo y de la necesidad de ampliar la muestra para fortalecer estos resultados, este trabajo aporta nuevos conocimientos acerca del papel que juega la hiperreactividad cardiovascular, determinada por la PPS en la predicción de la HTA establecida, y apoya otras investigaciones que involucran a este factor en la génesis de la HTA.

Referencia Bibliográfica

- 1- Messerli F, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591-603.
- 2- Dagogo-Jack S, Egbunu N, Edeoga C. Principles and practice of nonpharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk. *Med Princ Pract*. 2010;19(3):167-75.
- 3- Georgiades A, de Faire U, Lemne C. Clinical prediction of normotension in borderline hypertensive men--a 10 year study. *J Hypertens*. 2004;22:471-8.
- 4- Geleris P, Stavratsi A, Boudoulas H. Effect of cold, isometric exercise, and combination of both on aortic pulse in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2004; 93:265-7.

- 5- Bedi M, Vasrshney VP, Babbar R. Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2000;22:1-22.
- 6- Wennerberg SR; Schncider RH; Waloton KG; Maclean CR; Levitsky DK; Salerno JW; et al. A controlled study of the effects of the transcendent meditation program on cardiovascular reactivity and ambulatory blood pressure. *Int J Neurosci*. 1997;89:15-28.
- 7- Armario P, Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Torres G, Almendros MC, Pardell H. Factors associated with the development of sustained hypertension. Influence of cardiovascular reactivity. *J Hypertens* 1999; 7(Suppl 3):S180.
- 8- Markovitz JH, Raczynski JM, Wallace D, Chettur V, Chesney MA. Cardiovascular reactivity to video game predicts subsequent blood pressure increases in young men: The CARDIA study. *Psychosom Med*. 1998;60:186-91.
- 9- Tuomisto MT, Majahalme S, Kahonen M, Fredrikson M, Turjanmaa V. Psychological stress tasks in the prediction of blood pressure level and need for antihypertensive medication: 9-12 years of follow-up. *Health Psychol*. 2005;24:77-87.
- 10-Ming EE, Adler GK, Kessler RC, Fogg LF, Matthews KA, Herd JA, Rose RM. Cardiovascular reactivity to work stress predicts subsequent onset of hypertension: the Air Traffic Controller Health Change Study. *Psychosom Med*. 2004;66:459-65.
- 11-Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, Whooley MA, Williams DR, Zhu S, Markovitz JH. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*. 2004;110:74-8.
- 12-Carroll D, Smith GD, Sheffield D, Shipley MJ, Marmot MG. Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure: data from the Withehall II Study. *BMJ* 1995;310:771-6.
- 13-Benet-Rodríguez M, Espinosa-Chang L, Apollinaire-Pennini J, León-Regal M, Casanova-González M. Hiperreactividad cardiovascular y predicción de la hipertensión arterial en la comunidad. *Medisur* [serie en Internet]. 2006 octubre 23 [citado 2010 abril 5]; 4(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/218>
- 14-The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 21;289:2560-72.
- 15-Benet M, Yanes N. AJ, González L. J, Apollinaire P. JJ, García del Pozo J. Criterios diagnósticos de la prueba del peso sostenido en la detección de pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:645-649.

- 16-Kirkendall WM. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Hypertension*. 1981;3:A510–A519.
- 17-Folkow B. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. *J Hypertens*. 2004;22(6):1231-3.
- 18-Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, Cannavan FP, Moreno H Jr. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:24.