

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Facultad de Medicina  
**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

-oOo-

**Hipertensión Arterial:  
elementos traza,  
magnesio y  
fracciones lipídicas**

**Tesis que presenta D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> ANGUSTIAS RUBIO LUENGO para optar al grado de  
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA por esta Universidad de Granada**

**Granada, Julio 1992**

-oOo-



DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
Facultad de Medicina  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

BLAS GIL EXTREMEIRA, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO  
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

C E R T I F I C A :

Que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Angustias Rubio Luengo ha realizado con mi dirección la Tesis Doctoral "Hipertensión arterial: elementos traza, magnesio y fracciones lipídicas". El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su presentación y aprobación por el Tribunal correspondiente.

Para que conste y surta los efectos oportunos se expide en Granada a catorce de julio de mil novecientos noventa y dos.



DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
Facultad de Medicina  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

ANTONIA MALDONADO MARTIN, PROFESOR TITULAR INTERINO DEL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

C E R T I F I C A :

Que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> **Angustias Rubio Luengo** ha realizado con mi dirección la Tesis Doctoral "**Hipertensión arterial: elementos traza, magnesio y fracciones lipídicas**". La que suscribe ha revisado pormenorizadamente la citada Tesis y la encuentra adecuada para su presentación y aprobación por el Tribunal correspondiente.

Para que conste y surta los efectos oportunos se expide en Granada a catorce de julio de mil novecientos noventa y dos.

A. Maldonado

M. DOLORES CANO PARRA, JEFE DE SECCION DEL SERVICIO DE  
BIOQUIMICA DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña. M. ANGUSTIAS RUBIO LUENGO ha realizado con mi  
dirección su trabajo de Tesis Doctoral: "HIPERTENSION  
ARTERIAL: ELEMENTOS TRAZA. MAGNESIO Y FRACCIONES  
LIPIDICAS", que ha finalizado con todo aprovechamiento,  
habiendo sido revisada la presente y estando conforme con  
su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre  
que así lo considere el tribunal que ha de juzgar dicho  
trabajo.

Granada, 13 de Julio de 1992

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive-like shape that starts with a small loop and ends with a horizontal line.

*A mis padres,  
a Fernando,  
a mi hijo.*

## COLABORADORES

Han aportado su colaboración a la Tesis Doctoral, "Hipertensión arterial: elementos traza, magnesio y fracciones lipídicas":

D<sup>a</sup> María Dolores Rodrigo Moreno, Profesora Asociada y Adjunto Clínico del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

D. Juan de Dios Luna del Castillo, Profesor Titular del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

D<sup>a</sup> María Luisa Pérez Vázquez, Becaria de Investigación del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

D<sup>a</sup> Trinidad Guardia Archilla, ATS del Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Granada.

D. Fernando Martín Muñoz. Arquitecto.

## AGRADECIMIENTOS

Cuando este trabajo parece llegar a su fin, deseo expresar mi gratitud a todas aquellas personas que de un modo u otro han contribuido a su realización.

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento al Profesor D. Blas Gil Extremera por su apoyo moral y científico, pues me ha iniciado y guiado en la difícil tarea de la investigación, hasta lograr la conclusión de esta Tesis Doctoral.

Antonia Maldonado Martín, además de ser una de las principales personas responsables de este estudio, ha demostrado ser una excelente compañera de trabajo y amiga.

La Dra. D<sup>a</sup> María Dolores Cano Parra me aportó su certera orientación en el estudio de las determinaciones lipídicas.

El Prof. D. Juan de Dios Luna del Castillo me prestó un valioso asesoramiento en el proceso estadístico de los resultados.

A Mari Trini, ATS del Servicio de Endocrinología, que realizó con el máximo entusiasmo la recogida de la mayor parte de las muestras que ha precisado este trabajo.

Deseo expresar mi agradecimiento al Profesor D. Enrique Villanueva Cañadas, que me ofreció los medios materiales y humanos del laboratorio del Departamento de Medicina Legal; a todas las personas de esta Cátedra, y muy especialmente a María Dolores Rodrigo Moreno por su profesionalidad y sincera amistad. Asimismo, mi reconocimiento a María Luisa Pérez Vázquez por su magnífica labor de laboratorio, minuciosa y exacta.

Le agradezco al Prof. D. Rafael Rodríguez-Contreras Pelayo su interés y los datos bibliográficos que me ha facilitado.

No he de olvidar que el Dr. D. Francisco Javier Gallo Vallejo, Director del Centro de Salud del Zaidín (Granada) en 1989, me brindó generosamente la oportunidad de efectuar el seguimiento de algunos de los enfermos afectos de hipertensión arterial que acudían a su consulta, animándome para que esta investigación se pusiera en marcha. También, mi reconocimiento al Dr. D. Manuel Rufz Martínez, por su importante ayuda en los comienzos de este trabajo.

A Isabel, Encarnita y Trini, de la Unidad de Hipertensión Arterial, mi más sincera gratitud, por todo el cariño con que nos trataron, a mi y a los enfermos. Asimismo, a todo el personal de los Servicios de Hematología y de Bioquímica del Hospital Universitario de Granada.

Mi deuda de gratitud a todas las personas, hipertensas y sanas que, voluntaria y desinteresadamente, se han prestado a participar en este estudio. Sin ellas no hubiera sido posible la redacción de esta Tesis.

Agradecimiento muy especial a Fernando, por el estímulo y ánimo que me ha brindado en todo momento, y por la valiosa ayuda prestada en los aspectos técnicos y estéticos que han conllevado la presentación de este trabajo.

Por supuesto, el reconocimiento a mis padres, por su abnegada labor como tales, e incluso, como abuelos.

## INDICE

<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>1. HIPERTENSION ARTERIAL</b> .....	2
<b>1.1. CLASIFICACION</b> .....	3
1.1.1. <b>SEGUN LA ELEVACION DE LAS CIFRAS TENSIONALES</b> .....	3
1.1.2. <b>SEGUN LA ESTABILIDAD DE LAS CIFRAS TENSIONALES</b> .....	4
1.1.3. <b>SEGUN EL GRADO DE REPERCUSION ORGANICA</b> .....	4
1.1.4. <b>SEGUN LA ETIOLOGIA</b> .....	4
1.1.5. <b>SEGUN LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA (ARP)</b> .....	5
<b>1.2. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES ASOCIADOS</b> .....	5
1.2.1. <b>EDAD Y SEXO</b> .....	5
1.2.2. <b>RAZA</b> .....	6
1.2.3. <b>HERENCIA</b> .....	6
1.2.4. <b>INGESTA DE SAL</b> .....	7
1.2.5. <b>OBESIDAD</b> .....	7
1.2.6. <b>OTROS FACTORES DIETETICOS</b> .....	8
1.2.7. <b>OTROS FACTORES ASOCIADOS</b> .....	8
<b>1.3. FISIOPATOLOGIA</b> .....	8
1.3.1. <b>REGULACION NERVIOSA DE LA PRESION ARTERIAL</b> .....	8
1.3.2. <b>METABOLISMO HIDROSALINO</b> .....	9
1.3.3. <b>SISTEMAS HORMONALES</b> .....	10
1.3.3.1. <b>Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</b> .....	10
1.3.3.2. <b>Prostaglandinas renales (PGS)</b> .....	11
1.3.3.3. <b>Sistema kallikreina-kinina (SKK)</b> .....	11
1.3.3.4. <b>Endotelinas</b> .....	12
<b>1.4. CLINICA</b> .....	12
1.4.1. <b>REPERCUSIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b> .....	13
1.4.2. <b>REPERCUSIONES SOBRE LA RETINA</b> .....	13
1.4.3. <b>REPERCUSIONES CARDIACAS</b> .....	13
1.4.4. <b>REPERCUSIONES RENALES</b> .....	14
1.4.5. <b>REPERCUSIONES VASCUARES PERIFERICAS</b> .....	14
<b>1.5. DIAGNOSTICO</b> .....	14
1.5.1. <b>DETERMINACION DE LA PRESION ARTERIAL</b> .....	14
1.5.2. <b>CONFIRMACION DE LA HIPERTENSION Y EVALUACION DEL PACIENTE</b> .....	14
1.5.2.1. <b>Anamnesis</b> .....	15
1.5.2.2. <b>Exploracion fisica</b> .....	15
1.5.2.3. <b>Determinaciones analiticas</b> .....	15
1.5.2.4. <b>Otras exploraciones complementarias</b> .....	15
<b>1.6. TRATAMIENTO</b> .....	15
1.6.1. <b>TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO</b> .....	17
1.6.1.1. <b>Reduccion de la ingesta de sal</b> .....	17
1.6.1.2. <b>Control de la obesidad</b> .....	17
1.6.1.3. <b>Supresion del habito tabaquico</b> .....	17
1.6.1.4. <b>Restriccion del consumo de alcohol</b> .....	17
1.6.1.5. <b>Otras medidas dieteticas</b> .....	17
1.6.1.6. <b>Tipo de vida</b> .....	18

1.6.2.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	18
1.6.2.1.	Diuréticos .....	19
1.6.2.2.	Betabloqueantes .....	21
1.6.2.3.	Antagonistas del calcio .....	23
1.6.2.4.	Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina .....	25
1.6.2.5.	Alfa y betabloqueantes .....	27
1.6.2.6.	Bloqueadores alfa adrenérgicos .....	27
1.6.2.7.	Simpaticolíticos de acción central .....	28
2.	LÍPIDOS PLASMÁTICOS .....	29
2.1.	LIPOPROTEÍNAS Y APOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS .....	29
2.1.1.	LIPOPROTEÍNAS .....	29
2.1.2.	APOPROTEÍNAS .....	30
2.1.3.	LIPOPROTEÍNAS, APOPROTEÍNAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR .....	30
2.2.	CLASIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS .....	31
2.2.1.	ÁCIDOS GRASOS .....	31
2.2.2.	TRIGLICÉRIDOS .....	33
2.2.3.	FOSFOLÍPIDOS .....	33
2.2.4.	COLESTEROL .....	33
2.3.	METABOLISMO LIPÍDICO .....	35
2.4.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LÍPIDOS Y ATEROSCLEROSIS .....	37
2.5.	ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA .....	37
3.	MAGNESIO Y ELEMENTOS TRAZA .....	40
3.1.	MAGNESIO .....	40
3.1.1.	GENERALIDADES .....	41
3.1.1.1.	Fuentes .....	41
3.1.1.2.	Requerimientos .....	41
3.1.1.3.	Metabolismo .....	41
3.1.1.4.	Contenido y distribución corporal .....	42
3.1.1.5.	Funciones en el organismo .....	42
3.1.2.	DEFICIENCIA DE MAGNESIO .....	43
3.1.2.1.	Etiología .....	43
3.1.2.2.	Manifestaciones clínicas .....	43
3.1.3.	EXCESO DE MAGNESIO .....	43
3.1.3.1.	Etiología .....	43
3.1.3.2.	Manifestaciones clínicas .....	44
3.1.4.	MAGNESIO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR .....	44
3.1.5.	MAGNESIO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	45
3.1.5.1.	Interrelación entre magnesio, potasio, calcio e hipertensión arterial .....	45
3.1.5.2.	Interrelación entre magnesio, sistema renina angiotensina aldosterona e hipertensión arterial .....	46
3.1.6.	MAGNESIO Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS .....	47
3.1.6.1.	Magnesio y diuréticos .....	47
3.1.6.2.	Magnesio y betabloqueantes .....	48
3.1.6.3.	Magnesio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina .....	48
3.1.6.4.	Magnesio y antagonistas del calcio .....	49
3.1.7.	MAGNESIO Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HTA .....	49
3.1.8.	MAGNESIO Y METABOLISMO LIPÍDICO .....	50
3.2.	SELENIO .....	51
3.2.1.	GENERALIDADES .....	51
3.2.1.1.	Fuentes .....	51
3.2.1.2.	Requerimientos .....	51

	3.2.1.3.	Metabolismo	52
	3.2.1.4.	Contenido y distribución corporal	53
	3.2.1.5.	Funciones en el organismo	54
3.2.2.		DEFICIENCIA DE SELENIO	54
	3.2.2.1.	Etiología	55
	3.2.2.2.	Manifestaciones clínicas	56
3.2.3.		EXCESO DE SELENIO	57
3.2.4.		SELENIO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR	58
3.2.5.		SELENIO Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS	58
3.2.6.		SELENIO Y METABOLISMO LIPÍDICO	59
3.3.		ZINC	59
	3.3.1.	GENERALIDADES	59
		3.3.1.1. Fuentes	59
		3.3.1.2. Requerimientos	59
		3.3.1.3. Metabolismo	60
		3.3.1.4. Contenido y distribución corporal.	61
		3.3.1.5. Funciones en el organismo	62
	3.3.2.	DEFICIENCIA DE ZINC	62
		3.3.2.1. Etiología	63
		3.3.2.2. Manifestaciones clínicas	63
	3.3.3.	EXCESO DE ZINC	63
	3.3.4.	ZINC Y SISTEMA CARDIOVASCULAR	64
	3.3.5.	ZINC E HIPERTENSION ARTERIAL	65
	3.3.6.	ZINC Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS	65
		3.3.6.1. Zinc y diuréticos	65
		3.3.6.2. Zinc e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	66
		3.3.6.3. Zinc y antagonistas del calcio	66
		3.3.6.4. Zinc y betabloqueantes	66
	3.3.7.	ZINC Y METABOLISMO LIPÍDICO	66
3.4.		COBRE	66
	3.4.1.	GENERALIDADES	66
		3.4.1.1. Fuentes	66
		3.4.1.2. Requerimientos	67
		3.4.1.3. Metabolismo	67
		3.4.1.4. Contenido y distribución corporal	67
		3.4.1.5. Funciones en el organismo	68
	3.4.2.	DEFICIT DE COBRE	68
		3.4.2.1. Etiología	68
		3.4.2.2. Manifestaciones clínicas	69
	3.4.3.	EXCESO DE COBRE	69
	3.4.4.	COBRE, SISTEMA CARDIOVASCULAR Y METABOLISMO LIPÍDICO	69
		OBJETIVOS	70
		MATERIAL Y METODOS	72
1.		CASUÍSTICA	73
	1.1.	GRUPO CONTROL	73
	1.2.	GRUPO DE PACIENTES	73
		1.2.1. HIPERTENSOS EN TRATAMIENTO	74
		1.2.2. HIPERTENSOS SIN TRATAMIENTO	74
2.		CRITERIOS DE INCLUSIÓN	74
	2.1.	GRUPO CONTROL	74

2.2.	GRUPO DE PACIENTES .....	74
3.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	74
3.1.	GRUPO CONTROL .....	74
3.2.	GRUPO DE PACIENTES .....	75
4.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	75
4.1.	GRUPO CONTROL .....	75
4.2.	GRUPO DE PACIENTES .....	76
5.	MÉTODOS ANALÍTICOS .....	76
5.1.	HEMOGRAMA .....	76
5.2.	ESTUDIO BIOQUÍMICO Y LIPÍDICO .....	76
5.2.1.	OBTENCIÓN Y PROCESO DE LAS MUESTRAS .....	76
5.2.2.	MATERIAL E INSTRUMENTAL .....	76
5.2.2.1.	Determinación de pruebas bioquímicas, colesterol total y triglicéridos .....	77
5.2.2.2.	Determinación de apoproteínas A-I y B .....	77
5.2.2.3.	Determinación de fosfolípidos, ácidos grasos libres, HDL-col, LDL-col y VLDL-col .....	78
5.2.3.	MÉTODOS .....	78
5.2.3.1.	Determinación de pruebas bioquímicas, colesterol total, triglicéridos y apoproteínas A-I y B .....	78
5.2.3.2.	Determinación de HDL-col .....	78
5.2.3.3.	Determinación de LDL-col .....	78
5.2.3.4.	Determinación de VLDL-col .....	78
5.2.3.5.	Determinación de fosfolípidos .....	78
5.2.3.6.	Determinación de ácidos grasos libres .....	79
5.3.	ESTUDIO DE MAGNESIO Y ELEMENTOS TRAZA .....	79
5.3.1.	OBTENCIÓN Y PROCESO DE LAS MUESTRAS .....	79
5.3.2.	MATERIAL E INSTRUMENTAL .....	79
5.3.2.1.	Determinación de cobre, zinc y magnesio en hematíes y en suero .....	80
5.3.2.2.	Determinación de selenio en suero .....	80
5.3.3.	MÉTODOS .....	80
5.3.3.1.	Determinación de zinc en suero .....	80
5.3.3.2.	Determinación de cobre en suero .....	80
5.3.3.3.	Determinación de magnesio en suero .....	80
5.3.3.4.	Determinación de zinc, cobre y magnesio en hematíes .....	81
5.3.3.5.	Determinación de selenio en suero .....	81
6.	MÉTODO ESTADÍSTICO .....	81
	RESULTADOS .....	82
	DISCUSIÓN .....	97
	CONCLUSIONES .....	123
	FIGURAS .....	125
	BIBLIOGRAFÍA .....	191

# INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCIÓN

### 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial, en términos generales, puede definirse como una elevación crónica de la presión arterial sistólica y/o diastólica. La fijación de un límite entre presión arterial (PA) normal y elevada es arbitrario, pues los niveles tensionales varían con la edad, sexo, raza, y aumentan con el ejercicio físico, tensión emocional, frío y digestión, estando sujeta a cambios a lo largo del día. A pesar de esta arbitrariedad es necesario establecer un límite por encima del cual aumenta el futuro riesgo de enfermedad cardiovascular, con la consiguiente mayor morbilidad y mortalidad de los individuos, y a partir del cual convenga instaurar un tratamiento, disminuyendo así los riesgos que conlleva la enfermedad hipertensiva.

Para definir la hipertensión arterial (HTA) se pueden adoptar diversos criterios<sup>30</sup>: a) el criterio estadístico estimaría hipertensos a los sujetos cuyas cifras de presión arterial estuvieran dos o más desviaciones estándar por encima de la media obtenida para cada grupo de sexo y edad, pero como este límite es muy alto, tomaría por

normotensos a sujetos con cifras tensionales elevadas y potencialmente nocivas; b) desde un punto de vista clínico, se considerarían hipertensos solo a aquellos sujetos con síntomas atribuibles a la hipertensión, con el inconveniente de que en la HTA existe un largo período de tiempo asintomático durante el cual no hay trastorno alguno relacionado con la elevación tensional; c) según el pronóstico, se tomarían como cifras de presión arterial elevadas aquellas a partir de las cuales aumenta la probabilidad de padecer complicaciones de índole coronaria, cerebro-vascular u otras, aunque en realidad no existe un límite fijo a partir del cual se presenten de forma sistemática dichos riesgos; d) por último, la definición operacional de la HTA hace referencia al nivel de tensión arterial a partir del cual los riesgos y costes del tratamiento son inferiores a los de no hacerlo. En este sentido, se han seguido las recomendaciones de la OMS de 1978 estableciendo de modo arbitrario la presión arterial normal del adulto como una presión sistólica igual o inferior a 140 mm Hg, junto con una presión diastólica (fase 5 de Korotkoff) igual o inferior a 90 mm Hg, y definiendo como hipertenso a todo adulto mayor

de 18 años que en las circunstancias adecuadas presente tensiones arteriales iguales o superiores a 160 mm Hg de sistólica y/o 95 mm Hg de diastólica. Las tensiones comprendidas entre ambos límites corresponden al concepto de hipertensión límite o "borderline". En los sujetos menores de 18 años no se pueden fijar unas cifras límite para la presión arterial normal, siendo necesario referirse a las presiones registradas en el conjunto de individuos de dicha edad en la comunidad, considerando como hipertensos a aquellos cuyas tensiones arteriales se sitúan en niveles iguales o superiores a los registrados para el percentil 95.

## 1.1. CLASIFICACIÓN

### 1.1.1. SEGÚN LA ELEVACIÓN DE LAS CIFRAS TENSIONALES

Se habla de hipertensión arterial sistólica cuando los valores de esta se encuentren elevados con presión diastólica normal. Cuando estén elevados ambos valores, o la tensión arterial diastólica de forma aislada, se habla de

hipertensión arterial propiamente dicha. De este modo, si las cifras tensionales son iguales o superiores a 160 y/o 95 mm Hg se trata de una hipertensión arterial definida. Dentro de esta y atendiendo a los valores de presión arterial diastólica, se habla de hipertensión leve o ligera (entre 95 y 104 mm Hg), moderada (entre 105 y 114 mm Hg) y grave o severa (valores superiores a 114 mm Hg). Se entiende por hipertensión límite a aquellos valores de presión arterial comprendidos entre 141-159 mm Hg de PAS (presión arterial sistólica) y/o 91-94 mm Hg de PAD (presión arterial diastólica).

Actualmente se evalúa la conveniencia de descender las cifras tensionales consideradas dentro de la normalidad, pues está demostrado el efecto beneficioso de la reducción tensional sobre la morbilidad vascular con PAD superiores o iguales a 90 mm Hg. En este sentido, y frente al concepto clásico de HTA definida o límite de la OMS, va adquiriendo cada vez más difusión la clasificación emitida en 1984 por el Joint National Committee for Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure<sup>108</sup>, recogida en el cuadro 1.

Cuadro 1.  
Clasificación de la HTA. 1984 Report of the Joint National Committee for Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure<sup>108</sup>.

PAD (mm Hg)	PAS (mm Hg)		
	< 140	140-159	> 160
< 85	PA normal	HTA límite sistólica aislada	HTA sistólica aislada
85-89	PA normal alta		
90-104		HTA ligera	
105-114		HTA moderada	
> 115		HTA severa	

### 1.1.2. SEGÚN LA ESTABILIDAD DE LAS CIFRAS TENSIONALES

La hipertensión será fija o persistente cuando las cifras tensionales estén aumentadas constantemente, y lábil cuando se eleven de modo ocasional, aunque es un término un tanto equívoco, pues toda hipertensión lo es.

### 1.1.3. SEGÚN EL GRADO DE REPERCUSIÓN ORGÁNICA

La hipertensión arterial se puede clasificar en benigna, cuando las repercusiones a nivel de los órganos diana (corazón, riñón, cerebro, vasos, fondo de ojo) son mínimas o inexistentes, y en maligna.

La hipertensión acelerada maligna se caracteriza por cifras elevadas de PAD (130 mm Hg) con una afección visceral importante y rápida. Sin tratamiento la mortalidad es superior al 70-80%. Se puede dañar el cerebro, con encefalopatía hipertensiva o lesiones parenquimatosas dependientes de hemorragias o trombosis; a nivel renal se evoluciona hacia una rápida insuficiencia; la hipertrofia ventricular progresa a insuficiencia cardíaca; hay exudados y hemorragias retinianas, con o sin edema de papila. Aparece en el contexto de una HTA crónica mal controlada o iniciarse de esta forma, sobre todo en las formas secundarias de hipertensión, aunque es menos frecuente. Acontece a un bajo porcentaje de hipertensos (2-4%), y su pronóstico mejora con el tratamiento antihipertensivo, pudiendo alcanzar una supervivencia de hasta el 70% a los 5 años<sup>144</sup>. Histológicamente se caracteriza por una necrosis fibrinoide, pudiendo existir una endarteritis proliferativa por engrosamiento de la íntima que reduce el calibre vascular.

En 1978 el Comité de Expertos de la OMS<sup>170</sup> realizó una clasificación de la HTA esencial en estadios o grados, con arreglo a la repercusión orgánica:

**Grado I.** No se aprecian signos objetivos de afectación orgánica.

**Grado II.** Al menos se encuentra uno de los signos siguientes: hipertrofia ventricular izquierda, clínica, electrocardiográfica o radiológica; arterias retinianas con estrechez focal o generalizada; proteinuria y/o aumento de la concentración de creatinina en plasma.

**Grado III.** Síntomas funcionales y signos clínicos derivados de los efectos de la hipertensión en diferentes órganos: a nivel cardíaco, insuficiencia ventricular izquierda; en el cerebro, hemorragia cerebral, cerebelosa o del tallo encefálico, encefalopatía hipertensiva; en el fondo de ojo, hemorragias retinianas y exudados con o sin edema de papila, que son patognomónicos de la fase maligna. Hay otras manifestaciones que también son frecuentes, pero no relacionadas con la HTA de forma tan directa, entre ellas: angina de pecho, infarto de miocardio, trombosis cerebral, aneurisma disecante, arteriopatía ocluyente, insuficiencia renal.

### 1.1.4. SEGÚN LA ETIOLOGÍA

Entre el 85-90% de todos enfermos que padecen hipertensión son de origen esencial, no pudiéndose establecer una causa orgánica conocida<sup>30</sup>. solamente se puede hablar de factores de riesgo que se asocian a la presentación de esta enfermedad: unos son invariables (raza, edad, sexo, herencia), y otros son contingentes (stress emocional, obesidad, ingesta de sal y de alcohol, composición del agua de bebida, etc.).

En la hipertensión arterial secundaria se reconoce un factor etiológico determinante de la misma. Entre las causas más frecuentes se encuentran las enfermedades renales (parenquimatosas y vasculares), enfermedades de la corteza suprarrenal (hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing), enfermedades de la médula suprarrenal (feocromocitoma), consumo de algunos fármacos (anticonceptivos orales, bicarbonato sódico, carbenoxolona, ACTH y corticoides), tumores productores de renina, toxemia del embarazo y coartación de aorta.

### 1.1.5. SEGÚN LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA (ARP)

De acuerdo con este criterio, Laragh clasificó a los hipertensos esenciales en tres subgrupos<sup>127</sup>: hipo, normo e hiperreninémicos.

Hay HTA secundarias que cursan con niveles de ARP baja, como sucede en la hipertensión del hiperaldosteronismo primario, de hipermineralocorticismos y la debida a la ingestión de mineralocorticoides o regaliz; otras cursan con ARP normal, como ocurre en el Síndrome de Cushing, feocromocitoma, coartación de aorta; y otras con ARP elevada, como la HTA maligna y la vasculorrenal, hiperaldosteronismo secundario, la hipertensión causada por tumores renales secretores de renina y también por el consumo de anticonceptivos orales.

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS

La prevalencia de la hipertensión arterial, o porcentaje de población hipertensa en un momento determinado, varía de unos países a otros. Es más, dentro de cada país existen diferencias según las regiones consideradas.

En 1978 el Comité de Expertos de la OMS<sup>170</sup> estimaba la prevalencia internacional de HTA entre el 8-18%. Estudios realizados con posterioridad sitúan estas cifras entre un 10-20%, generalmente más cercanas al 20%, en la mayoría de los países industrializados.

En España la tasa de prevalencia de hipertensión es superior al 20% de la población adulta. Por tanto, habría aproximadamente ocho millones de españoles mayores de 19 años hipertensos. Esta información proviene en gran parte de la recopilada en el libro editado por la Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial<sup>176</sup>. Hay un notable porcentaje de pacientes hipertensos desconocidos y sin tratar, o no adecuadamente tratados. La conocida regla de los 50% muestra la pesimista conclusión de que cada 100 hipertensos solamente 13 están bien controlados.

Estudios epidemiológicos realizados en distintas partes del mundo han puesto de manifiesto la existencia de determinados factores que se asocian a la aparición de hipertensión, pudiéndose hablar de factores de riesgo para padecer enfermedad hipertensiva, unos de ellos de carácter invariable y otros que sí son susceptibles de sufrir modificaciones.

### 1.2.1. EDAD Y SEXO

La PAS aumenta progresivamente con la edad y para ambos sexos, aunque este incremento es más notorio en varones. La PAD en los varones también aumenta hasta los 50 años y después tiende a estabilizarse, mientras que en las mujeres ese ascenso persiste hasta los 55-60. Por ello, la enfermedad es más frecuente en el sexo masculino por debajo de los 40 años, en los primeros estadios de la vida adulta, y a partir de los 60 es mayor en el sexo femenino. El índice de incremento guarda relación directa con la tensión arterial de base, es decir, que el aumento tensional con la edad es más marcado en los individuos con mayor tensión arterial inicial a cualquier edad<sup>30</sup>.

### 1.2.2. RAZA

Distintos estudios epidemiológicos, la mayoría realizados en Estados Unidos, han puesto de manifiesto que la enfermedad hipertensiva tiene mayor prevalencia en los individuos de raza negra de ambos sexos. En este grupo étnico la enfermedad es también más grave y los sujetos son más susceptibles a las complicaciones vasculares y demás efectos deletéreos de la hipertensión arterial. Se postulan varias hipótesis para explicar este hecho: mecanismos de retención de sodio más eficientes en los individuos de raza negra que en los de raza blanca y una respuesta renínica más intensa. Pero en comunidades naturales de África no se ha encontrado una prevalencia de hipertensión mayor que en EE.UU., lo que hace suponer que la diferencia no se debe solamente al factor genético racial, sino que también intervendrían factores ambientales (el menor nivel socioeconómico de la población negra de EE.UU. que el de la población blanca), y el factor migratorio<sup>30</sup>.

### 1.2.3. HERENCIA

Actualmente se acepta que en humanos la hipertensión arterial esencial es un rasgo genético, que se desarrolla sobre una base de predisposición hereditaria. Para Luque y cols.<sup>139</sup> hay tres hechos que contribuyen a la aceptación de este carácter hereditario. En primer lugar, la agregación familiar de la HTA y de la presión arterial, es decir, la correlación entre las presiones arteriales de diversos miembros de una familia. En nuestro medio, aproximadamente el 50% de los hipertensos adultos tienen antecedentes familiares de hipertensión arterial. En segundo lugar, los altos niveles de correlación encontrados entre las presiones arteriales de gemelos monozygóticos, y algo menores entre los dizigóticos. Y en tercer lugar, la falta de correlación entre las presiones arteriales de niños adoptados y sus padres y hermanos adoptivos, encontrándose una mayor correlación entre las presiones arteriales de los miembros naturales de la familia.

La herencia parece ser de carácter poligénico, y la expresión de los genes implicados estaría fuertemente determinada por factores de tipo ambiental, como la ingesta de sal, el stress, etc.. Hay hechos fisiopatológicos estrechamente relacionados con la herencia de la HTA, por haber sido descritos no solo en hipertensos, sino también en normotensos con antecedentes familiares de la enfermedad<sup>139</sup>, tales como: a) disminución de la excreción urinaria de kalicreínas; b) una mayor susceptibilidad al sodio, pues los normotensos con carga genética de HTA eliminan peor una sobrecarga intravenosa de sodio y elevan más la presión arterial ante la sobrecarga dietética de sal que los individuos normotensos sin antecedentes familiares de hipertensión; c) parece existir un incremento de las resistencias renales en normotensos con antecedentes familiares de HTA; d) anomalías en los sistemas de transporte iónico en la membrana celular, en el sentido de una disminución del cociente entre el sodio que sale de la célula y el potasio que penetra en la misma, con el consiguiente acúmulo de sodio y de calcio a nivel intracelular.

Finalmente, existen estudios sobre la prevalencia de hipertensión arterial y sistema HLA. Los hipertensos esenciales con antígeno HLA-B12 en

españoles y B15 en escandinavos están más predispuestos a padecer las graves complicaciones de esta enfermedad<sup>139</sup>.

### 1.2.4. INGESTA DE SAL

La correlación entre el consumo de sodio y la hipertensión arterial, es actualmente objeto de controversia. Hay hipótesis que intentan explicar dicha asociación<sup>134</sup>: puede que haya un exceso de sodio en las células de la musculatura vascular de los hipertensos esenciales que favorezca la vasoconstricción, o bien que el riñón posea una reducida capacidad para excretar sodio, con la consiguiente retención hidrosalina y aumento de la presión arterial. Estas teorías están relacionadas con el aumento en la ingesta de sodio, responsable del incremento de las cifras tensionales con la edad y de la aparición de la hipertensión arterial esencial.

Hay algunos trabajos que muestran la existencia de una estrecha correlación entre la ingesta salina y la proporción de hipertensos<sup>51,69</sup>, pero no todos los autores están de acuerdo con este supuesto. En este sentido, McCarron y cols.<sup>151</sup> defienden que si de los estudios que sostienen estas afirmaciones se excluyen aquellos en los que no se ha determinado la excreción urinaria de sodio al menos durante 24 horas, esa relación desaparece. Los problemas de investigación se derivan en parte de la dificultad para medir la ingesta de sal. Una forma de valorarla es a través de la excreción urinaria de sodio, y los epidemiólogos sostienen que son necesarias entre 7 y 14 muestras de orina de 24 horas para establecer con seguridad cual es la ingesta real de sodio de un individuo. A este respecto en el estudio Intersalt<sup>165</sup> se encontró una asociación positiva y significativa entre la ingesta de sodio y la pendiente de elevación de la presión arterial sistólica con la edad.

Se postula sobre la existencia de una predisposición individual a la sal, que resultaría determinada genéticamente. Recientemente se ha implicado el potasio en este mecanismo, y es posible que la elevada ingesta de sodio y el reducido consumo de potasio, propio de sociedades opulentas, desempeñen un papel fundamental en la determinación de la presión arterial<sup>147</sup>.

### 1.2.5. OBESIDAD

Numerosos estudios epidemiológicos han coincidido en afirmar que existe un elevado porcentaje de hipertensos en los obesos y que al descender el peso también lo hacen las cifras tensionales. Esta correlación entre peso y tensión arterial, sistólica y diastólica, es más marcada en mujeres que en hombres y va disminuyendo con la edad, siendo mínima después de los 60 años<sup>158</sup>. La obesidad, incluso en ausencia de hipertensión, cursa con mayor riesgo de padecimientos cardiovasculares. Si ambos factores se suman, dicho riesgo aumenta de forma exponencial. Las dietas ricas en grasas saturadas contribuyen a la obesidad e hipercolesterolemia, que junto con la hipertensión arterial y el tabaquismo son los factores de riesgo cardiovascular más importantes.

Los mecanismos a través de los cuales la obesidad conduce a hipertensión no están totalmente aclarados, aunque se barajan los siguientes<sup>158</sup>: a) aumento en la ingesta de electrolitos, en particular de sodio, cuyo consumo aumenta al hacerlo la ingesta de alimentos; b) exceso de calorías en la dieta, pues dietas hipocalóricas con ingesta de sodio constante pueden producir descensos de la presión arterial en obesos hipertensos; c) influencias hormonales ya que, por una parte, la obesidad puede alterar el metabolismo intermediario de los esteroides y estos provocar aumentos de la presión arterial, y, por otra parte, dada la resistencia a la insulina existente en la obesidad, habría cifras elevadas de insulinemia y esta hormona tiene un efecto anabólico y antinatriurético; d) influencias vasculares, por desajuste entre la elevación del gasto cardíaco y la capacidad relativa de las arterias.

Para Rabinad y cols.<sup>159</sup> el sobrepeso y la obesidad influyen de distinta forma en la hipertensión arterial, tanto desde el punto de vista patogénico como de las complicaciones de la HTA, de forma que los que tienen sobrepeso poseen un tono noradrenérgico estimulado y un tono dopaminérgico deprimido, con una fase evolutiva de HTA más avanzada, mientras que los obesos muestran un tono noradrenérgico normal y menor respuesta de la ARP a la estimulación. La aldosterona se halla elevada en ambos grupos.

### 1.2.6. OTROS FACTORES DIETÉTICOS

La ingesta de alcohol aumenta la presión arterial<sup>162,166</sup>. Entre el consumo habitual de alcohol en cantidades excesivas y las cifras tensionales sistólica y diastólica, existe una correlación lineal y reversible, y no se conocen con exactitud los mecanismos a través de los cuales el alcohol puede inducir una hipertensión<sup>173</sup>. Sin embargo, consumos inferiores a 40 g/día elevan la fracción HDL ligada al colesterol, de conocida acción antiaterogénica.

La relación entre el consumo habitual de café y la HTA es dudosa. Es posible que la cafeína por sus efectos excitantes aumente la prevalencia de la hipertensión. Para Robertson y cols.<sup>196</sup>, la administración de 250 mg de cafeína tres veces al día produciría un aumento de la presión arterial en los primeros días, pero a medida que pasa el tiempo los efectos desaparecen.

Otro factor a valorar es la composición del agua de bebida. Se ha relacionado la enfermedad hipertensiva con la dureza de las aguas (debida esta al contenido de calcio y magnesio), existiendo entre ambas una relación negativa. Las aguas blandas son menos ricas en los citados iones, pero al tener un mayor contenido en cadmio predispondría a una mayor morbilidad y mortalidad por hipertensión arterial<sup>30</sup>. El calcio participa activamente en el desarrollo de la HTA<sup>25</sup>. Este ión interviene en la contractilidad celular pues, al pasar calcio iónico desde el exterior hacia el interior de la célula por los canales lentos de la membrana celular del músculo esquelético, corazón y musculatura lisa vascular, aporta cargas positivas al interior (cargado negativamente cuando está en reposo). El calcio va a favorecer la contracción muscular como mensajero intracelular de tres formas: a) inhibiendo la acción de la troponina, permitiendo así la interacción entre actina y miosina en el corazón y en el músculo esquelético; b) uniéndose a uno de los canales lentos de la miosina y favoreciendo su acoplamiento con la actina; c) activando a una cinasa de los canales lentos de la miosina, al unirse el calcio a la calmodulina en la musculatura lisa vascular, con la subsiguiente fosforilación y contracción muscular.

### 1.2.7. OTROS FACTORES ASOCIADOS

Se ha demostrado una relación positiva entre diabetes e hipertensión. La diabetes puede provocar nefropatía y también ser un factor de riesgo de arteriosclerosis, circunstancias ambas que condicionan hipertensión arterial<sup>30</sup>. Es posible que el nivel de presión arterial influya sobre la progresión de la enfermedad microvascular, sobre todo en la retinopatía y la nefropatía diabética<sup>157</sup>.

Los hipertensos tienen hiperuricemia (con o sin gota) con más frecuencia que el resto de la población y, además, se ha observado que la prevalencia de la hipertensión en sujetos afectados de gota primaria es muy alta<sup>173</sup>.

El tabaco, junto con la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia son factores de riesgo de primer orden para el padecimiento de la cardiopatía isquémica, por lo que su consumo debería de ser evitado por hipertensos, pero no hay nada que permita suponer una relación causal entre ambos.

Los estudios realizados para evaluar la relación entre la hipertensión arterial y distintos factores psicológicos y socioculturales (clase social, nivel cultural, factor migratorio) no han aportado resultados concluyentes. Sí se admite en cambio la influencia que tiene el stress, o reacción inespecífica frente a diversos estímulos ambientales, en la génesis de la hipertensión arterial. Es un hecho bien conocido que las emociones agudas provocan una elevación de la presión arterial tanto en normotensos como en hipertensos. Ahora bien, cabría plantearse hasta qué punto esas circunstancias determinan un aumento sostenido de la misma. Es posible que las tensiones psíquicas y emocionales, la competitividad a la que se ven sometidos la mayoría de los individuos en sus puestos de trabajo, ocasionen desajustes de la tensión arterial. Cuando a estos individuos se les sustraen del medio laboral y de las preocupaciones cotidianas, las cifras tensionales descienden. Los patrones de personalidad también han sido tenidos en cuenta, y los hipertensos parecen ser sujetos extrovertidos, muy conscientes, idealistas, con un gran sentido

del deber y de la honestidad, pero con una agresividad reprimida que se traduciría en forma de hiperreactividad vascular<sup>30</sup>.

### 1.3. FISIOPATOLOGÍA

En último extremo, la hipertensión arterial viene determinada por el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas, sobre los cuales influyen gran cantidad de factores: volumen sistólico del ventrículo izquierdo, frecuencia cardíaca, diámetro interior de las arterias de pequeño calibre y arteriolas, entre otros. La presión arterial sistémica, en condiciones normales, se mantiene a un nivel tal que hace posible la adecuada perfusión cerebral, renal y coronaria, permitiendo el óptimo funcionamiento de estos órganos. Para conseguir esto, se precisa de la intervención de una serie de mecanismos de control: barorreceptores arteriales, metabolismo hidrosalino, sistemas hormonales y autorregulación vascular. Estos sistemas no actúan de forma independiente, sino que la activación de uno de ellos motiva repercusiones en los demás. El fallo de estos mecanismos reguladores supone un aumento de la presión arterial. La hipertensión esencial (la más frecuente) es la de patogénesis más complicada y desconocida.

#### 1.3.1. REGULACIÓN NERVIOSA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los barorreceptores, situados en el corazón, grandes arterias y arteriolas aferentes del riñón, son sensibles a la distensión de la pared vascular, a la que responden con un aumento de la frecuencia de descarga. El arco aferente lo forman fibras del IX par craneal y algunos nervios simpáticos espinales. Los impulsos son procesados en el tronco encefálico, alrededor de los núcleos del tracto solitario, en conexión con el sistema corticohipotalámico. Las fibras eferentes son nervios adrenérgicos simpáticos, que se dirigen hacia el corazón y vasos sanguíneos, y fibras vagales colinérgicas. Una subida brusca de la presión arterial ocasiona una descarga, con el consiguiente enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, mediado por el vago, y con vasodilatación, por disminución del tono simpático. De esta manera, se produciría un

descenso de la presión arterial. En los hipertensos hay una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores, modificándose el dintel a partir del cual se produce la señal de alarma para reducir las cifras tensionales.

Se piensa que una alteración del sistema nervioso simpático puede estar en la base de la fisiopatología de la hipertensión arterial. La hiperactividad simpática provocaría un aumento sostenido de la presión arterial, por los siguientes mecanismos<sup>14</sup>:

- a) La liberación de noradrenalina, al actuar sobre los receptores alfa-1 de la musculatura lisa vascular, aumenta las resistencias periféricas y la presión arterial. El aumento del gasto cardíaco se produce por estimulación de los receptores beta cardíacos (efecto cronotrópico e inotrópico positivo) y por el aumento del retorno venoso por la vasoconstricción.
- b) Un aumento en el volumen plasmático, como consecuencia de la retención de sodio por acción directa sobre el túbulo renal o por liberación de renina y subsiguiente producción de angiotensina y aldosterona, interrelacionándose de este modo el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- c) La hiperactividad simpática originada a nivel central puede provocar un aumento en la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal.

Por otra parte, es posible que el sistema nervioso central intervenga en la patogénesis de la hipertensión a través de un aumento de la actividad simpática, pues, de hecho, la acción de algunos fármacos antihipertensivos a nivel del sistema nervioso central se debe a la modificación de la transmisión catecolamínica. La lesión de estructuras cerebrales que normalmente inhiben la actividad simpática, como el núcleo del tracto solitario, produce hipertensión. También en el hipotálamo se han identificado áreas que regulan la actividad simpática, pues la estimulación de los núcleos supraópticos y paraventricular incrementan la presión arterial produciendo taquicardia<sup>14</sup>. Parece

ser que el stress interviene en la aparición y mantenimiento de la hipertensión arterial a través de una activación del sistema nervioso simpático<sup>17</sup>.

### 1.3.2. METABOLISMO HIDROSALINO

Se le ha atribuido al riñón un papel de iniciador de la hipertensión por protagonizar una retención de sodio con aumento secundario del líquido extracelular y del retorno venoso al corazón, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco y de la presión arterial. En las primeras fases de la hipertensión el riego de sangre a través de todos los tejidos corporales está muy aumentado, y como es mayor que el necesario para cubrir los requerimientos tisulares, por el mecanismo de autorregulación, los vasos se van contrayendo lentamente. Así se origina una vasoconstricción refleja, con la finalidad de mantener constante la perfusión hística, y el gasto cardíaco va regresando a valores normales, con lo cual disminuye la carga de trabajo del corazón y el riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>91</sup>.

Los individuos normales, ante una administración excesiva de sodio, incrementan la natriuresis por aumento de la filtración a nivel glomerular y por disminución de la reabsorción tubular del mismo. En los hipertensos acontece un reajuste de los niveles a los que se produce la natriuresis de presión, siendo necesarias cifras arteriales más altas para obtener dicha respuesta natriurética<sup>92</sup>.

También la concentración intracelular de sodio juega un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión. Un aumento del mismo en la célula de la fibra muscular lisa arteriolar conduce a una elevación de las resistencias periféricas. Este aumento de sodio intracelular puede deberse a una alteración del transporte de sodio, de tipo hereditario o por la existencia de un inhibidor de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa (hormona natriurética). El origen de este factor natriurético se desconoce, aunque parece ser que se produciría en el hipotálamo, ante una expansión de volumen. Una ingesta elevada de sodio ocasionaría unas elevadas concentraciones circulantes de esta hormona,

bloqueando la reabsorción renal de sodio, pero aumentando la concentración intracelular de dicho ión a nivel de los vasos sanguíneos. Esto conlleva un aumento de calcio intracelular y, como resultado, un incremento de la contractilidad de la fibra muscular lisa, de las resistencias periféricas y de la presión arterial. Es, por tanto, un factor natriurético y vasoconstrictor.

A todo este complejo entramado hay que añadir la intervención de la hormona natriurética auricular<sup>126</sup>. Se trata de un péptido originado en las aurículas, y aún se conoce muy poco sobre lo que estimula su liberación. Datos preliminares sugieren que el aumento de presión auricular es una señal importante. Es posible que la hormona funcione principalmente como un amortiguador agudo contra los aumentos súbitos en el volumen de sodio, volviendo después a la actividad basal.

Atendiendo a los datos disponibles, se piensa que la hormona auricular antagoniza el sistema renina de cuatro formas<sup>126</sup>: a) reduciendo la secreción de renina; b) bloqueando la secreción de aldosterona; c) oponiéndose a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II; y d) contrarrestando la acción retenedora de sodio de la aldosterona. Es posible que, de acuerdo con la conexión postulada con el sistema renina, la secreción auricular de la hormona esté provocada por la angiotensina II circulante, protegiendo al organismo frente a la actividad excesiva del sistema renina. Tiene pues una acción natriurética y vasorrelajante. Por su potencia natriurética recuerda a los diuréticos tiazídicos, pero también a la espironolactona en cuanto que suprime la secreción de aldosterona impidiendo las pérdidas de potasio. Por su acción vasorrelajante recuerda a los vasodilatadores como el nitroprusiato. También recuerda a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, y si se demuestra que la hormona auricular altera el metabolismo del calcio, también compartiría propiedades con los fármacos que bloquean sus canales.

### 1.3.3. SISTEMAS HORMONALES

A nivel renal parece existir un equilibrio entre el sistema renina-angiotensina, con acción vasoconstrictora y antinatriurética, y los sistemas

de las prostaglandinas y kalicreína-kinina, con acción vasodilatadora y natriurética. Se piensa que una alteración de este equilibrio podría hallarse en la base de la hipertensión. Recientemente se ha descubierto una hormona peptídica denominada endotelina, liberada desde el endotelio, que posee una potente acción vasoconstrictora tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>241</sup>.

#### 1.3.3.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El riñón puede intervenir en la patogénesis de la hipertensión arterial mediante la producción de sustancias presoras a través del citado sistema. La renina producida por el aparato yuxtglomerular renal reacciona con el angiotensinógeno, una alfa-2 globulina originada en el hígado, dando lugar a un decapeptido, la angiotensina I, que es degradada a un octapeptido, la angiotensina II, mediante la enzima de conversión (ECA). La angiotensina II es degradada por la angiotensinasa en el heptapeptido angiotensina III y en productos inactivos. Entre las acciones de la angiotensina II se pueden enumerar las siguientes: es un potente vasoconstrictor, estimula la secreción de aldosterona, el sistema nervioso simpático, el centro de la sed, la secreción de ADH (hormona antidiurética) y la reabsorción tubular de sodio.

Hay una serie de mecanismos que controlan la secreción de renina<sup>128</sup>:

a) El sistema barorreceptor, situado a nivel de las células yuxtglomerulares de la arteriola aferente. Ante descensos de la presión de perfusión renal responde con aumento en la secreción de renina.

b) Los quimiorreceptores de la mácula densa. Cuando se produce un descenso en las concentraciones de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, se estimula la secreción de renina.

c) El sistema nervioso autónomo. Las terminaciones simpáticas en el aparato yuxtglomerular, por activación de los receptores beta-adrenérgicos, también estimulan la secreción. Los receptores alfa y los dopaminérgicos la inhiben.

d) Sistemas hormonales. La vasopresina, angiotensina II y angiotensina III disminuyen la liberación de renina (retroalimentación negativa), y las prostaglandinas  $I_2$  y  $E_2$  la aumentan. Como la angiotensina incrementa la síntesis de prostaglandinas, se puede postular entre ambos sistemas una regulación por retroalimentación positiva. Los estímulos que incrementan la liberación de renina aumentan también las prostaglandinas, mientras que la indometacina, inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, origina una disminución de la actividad de renina plasmática. El factor natriurético atrial (auriculina) disminuye la secreción de renina, como se comentó con anterioridad.

Según Laragh y cols.<sup>127</sup>, los hipertensos esenciales pueden dividirse en tres grupos, de acuerdo a los niveles de actividad de renina plasmática (ARP): hiperreninémicos (10-15%), normorreninémicos (60-65%) e hiporreninémicos (30-35% del total). Las cifras bajas de ARP representan un mejor pronóstico, con menor grado de repercusión visceral. Son más frecuente en mujeres y en personas de raza negra, así como de edad avanzada. Se trata de hipertensiones por hipervolemia o volumen dependiente, pues una alteración primaria de la función renal produciría una retención hidrosalina. Las cifras altas de ARP tienen peor pronóstico, con mayor grado de afectación visceral. La patogenia de este tipo de hipertensión sería una hipersecreción primaria de renina que originaría una hipertensión por vasoconstricción. Al formarse más angiotensina II se secretaría más aldosterona con la consiguiente retención de sodio e hipervolemia, aunque este aumento de volumen no se produce, porque la hipertensión provoca un aumento de natriuresis, originando la pérdida del exceso de sodio por la orina. Pero la mayoría de enfermos hipertensos esenciales tienen una ARP dentro de la normalidad, y la hipertensión producida tendría un componente vasoconstrictor acompañado de hipervolemia.

Los hipertensos esenciales con niveles altos de renina, responderán mejor ya sea a inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o a beta bloqueantes, y responderán menos a los diuréticos o a los antagonistas del calcio. Lo contrario ocurre

con los hipertensos con bajos niveles de renina. Para aquellos con ARP en valores medios, se debe de iniciar un tratamiento con un inhibidor de la ECA, ya que la especificidad de acción de estas drogas da un significado diagnóstico, ya sea a la respuesta depresora o a la falta de respuesta. El proceso de prueba individual puede entonces incluir los beta bloqueantes, antagonistas del calcio o diuréticos<sup>128,129</sup>.

### 1.3.3.2. Prostaglandinas renales (PGS)

Proviene del ácido araquidónico, almacenado en las células renales en forma de fosfolípido<sup>124</sup>. El ácido araquidónico es liberado por la fosfolipasa  $A_2$ , transformándose en endoperóxidos lábiles por la acción de la ciclooxigenasa, y que rápidamente se convierten en prostaciclina ( $PGI_2$ ), prostaglandinas ( $PGE_2$ ,  $PGF_2$  y  $PGD_2$ ) y tromboxano  $A_2$ . La angiotensina II, la bradikina y la ACTH estimulan la fosfolipasa  $A_2$ , mientras que los glucocorticoides la bloquean. Las PGS tienen una fuerte acción natriurética, inhibiendo el transporte de sodio en los túbulos colectores de la corteza y médula externa y en la rama ascendente del asa de Henle. La  $PGE_2$  antagoniza el efecto hidrosmótico de la vasopresina, y esto no ocurre si se administra indometacina. Sin embargo, mientras que las PGS antagonizan la acción de la vasopresina, esta estimula la biosíntesis de aquellas. La  $PGI_2$  es el principal metabolito del ácido araquidónico, y el principal agente vasodilatador y antiagregante plaquetario conocido, siendo el efecto antihipertensivo de la  $PGI_2$  mayor que el de la  $PGE_2$ , por su mayor actividad sobre los vasos periféricos. Con arreglo a esto, se podría sugerir que una producción anormal o deficiente de PGS renales sería la causa de algunas formas de hipertensión arterial esencial, pues si se inhibe su síntesis con antiinflamatorios no esteroideos, se observa un incremento de las resistencias vasculares periféricas en normotensos y un aumento ulterior de la presión arterial en hipertensos.

### 1.3.3.3. Sistema kalicreína-kinina (SKK)

Las kalicreínas son enzimas que al actuar sobre las proteínas plasmáticas llamadas kininógenos liberan potentes péptidos vasodilatadores o kininas,

que son el elemento activo del sistema, y se han aislado en sangre circulante y en orina<sup>42</sup>. Son rápidamente hidrolizadas por las kininasas I y II (es la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II) a péptidos inactivos. Hay dos grupos de kalicreínas, las plasmáticas y las glandulares. Las primeras son de importancia en la coagulación sanguínea y fibrinólisis, pero con poca acción sobre la presión arterial. Las glandulares se han aislado en páncreas, glándulas salivares y riñón. La kinina liberada por la kalicreína de origen renal es la kalidina, que se convierte en bradikina por la acción de una aminopeptidasa presente en la orina. La kalicreína renal aumenta el flujo sanguíneo a nivel de este órgano y también aumenta la natriuresis. En pacientes aquejados de hipertensión arterial esencial se ha encontrado una disminución de la excreción urinaria de kalicreínas, así como en hijos normotensos de pacientes con hipertensión arterial esencial. La administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina a hipertensos se traduce en un aumento de la excreción urinaria de kininas, en una reducción de la angiotensina II circulante y en una disminución de la presión arterial.

Estos sistemas hormonales renales que intervienen en el control de la presión arterial no actúan independientemente unos de otros, sino que existen una serie de interacciones entre los mecanismos vasopresores (SRAA) y los vasodilatadores (PGS y SKK):

- a) Las PGS estimulan el SKK y el SRAA.
- b) La bradikina y la angiotensina II aumentan la producción de PGS.
- c) El SRAA estimula la eliminación de kalicreína, y al contrario.

#### 1.3.3.4. Endotelinas

Se ha informado de un incremento en la concentración plasmática de endotelinas en el infarto de miocardio<sup>233,242</sup> y en la hemorragia subaracnoidea<sup>145</sup>, lo que viene a indicar la implicación de este péptido en la etiología de procesos vasoespásticos. La placenta puede

producir endotelinas y lanzarlas a la circulación materna. Si la placenta genera endotelinas de modo anormal, se produciría una elevación de los niveles plasmáticos de estas en la embarazada. En los resultados del estudio de Tsunoda y cols.<sup>224</sup> se ha puesto de manifiesto que la síntesis de endotelinas puede estar incrementada en la preeclampsia, lo cual juega un papel importante en la elevación de las resistencias vasculares periféricas y en la producción de isquemia periférica. El daño a las células endoteliales estimularía la síntesis de endotelinas, iniciándose así un círculo vicioso.

#### 1.4. CLÍNICA

Antes de aparecer la sintomatología directamente relacionada con la hipertensión, la mayor parte de los pacientes atraviesan por una larga fase asintomática. En las primeras fases de la enfermedad, es más frecuente que los individuos presenten un aumento del gasto e incluso de la frecuencia cardíaca. En este estadio algunas determinaciones tensionales son normales y otras son elevadas. Algunos pacientes evolucionan hacia una HTA sostenida, pero otros no modifican sus cifras tensionales o quedan normotensos. Una vez que se ha establecido la hipertensión arterial, en la mayor parte de los casos, el gasto cardíaco está normal, mientras que las resistencias periféricas se encuentran aumentadas.

Casi todos los pacientes descubren su hipertensión de forma casual. No obstante, hay veces que consultan por la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad hipertensiva o con alguna de sus complicaciones.

El síntoma más común que refieren los enfermos es la cefalea, sobre todo de predominio occipital, que aparece por la mañana para ir desapareciendo espontáneamente al cabo de unas horas. La visión borrosa puede ser el resultado de una retinopatía hipertensiva grave. La disnea, ortopnea, los edemas, son síntomas que indican insuficiencia cardíaca. Algunos síntomas sugieren afectación renal: poliuria, nicturia, aunque muchas veces el paciente se queja de este síntoma incluso con poca o ninguna afectación de este órgano. El mareo del hipertenso se puede deber a episodios

isquémicos transitorios, a arritmias y a veces a patología vascular de las arterias cerebrales. Hay otros signos relacionados con la hipertensión arterial, tales como: acúfenos, epixtasis, palpitaciones, dolor precordial, fatiga muscular. Si esta enfermedad no es convenientemente tratada va produciendo alteraciones en distintos órganos, siendo los más afectados el sistema nervioso central, retina, corazón, riñón y sistema arterial periférico.

Kannel<sup>112</sup>, cuando publicó los primeros resultados del estudio realizado en la población de Framingham, dejó bien patente que la hipertensión arterial es la enfermedad que más predispone a padecer ictus, cardiopatía isquémica y claudicación intermitente. Además, si la hipertensión se asocia a cifras elevadas de colesterol en plasma, intolerancia oral a los hidratos de carbono y hábito tabáquico, la predisposición aumenta exponencialmente.

#### 1.4.1. REPERCUSIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cerebrovasculares. El riesgo es proporcional a las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica, especialmente a la primera, y se potencia por la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como son la hipercolesterolemia, las alteraciones de metabolismo hidrocarbonado, el tabaquismo y el consumo de anovulatorios. No solo es mayor la incidencia de accidentes vasculo cerebrales (AVC) en la población hipertensa, sino que la morbimortalidad también es superior. Los AVC trombóticos se acompañan y son secundarios al proceso de arteriosclerosis, y las hemorragias cerebrales son más directamente dependientes de la hipertensión.

Las lesiones que ocasiona la hipertensión arterial crónica en el árbol vascular cerebral se pueden clasificar de la siguiente manera: accidente isquémico transitorio (AIT); infarto cerebral; hemorragia cerebral, subaracnoidea y ventricular; encefalopatía hipertensiva<sup>83,190</sup>.

#### 1.4.2. REPERCUSIONES SOBRE LA RETINA

La repetición cada cierto tiempo de la exploración del fondo de ojo en los hipertensos permite observar el progreso de los efectos vasculares de la hipertensión. Para la evaluación seriada de estos pacientes es muy acertada la clasificación de Keith-Wagener-Barker de los cambios retinianos encontrados en la HTA:

Estadio I. Tortuosidades aumentadas de las arterias e irregularidades de su calibre y disminución de la relación arteria-vena.

Estadio II. Reflejo plateado de los vasos arteriales y cruces arteriovenosos patológicos (signo de Salus-Gun).

Estadio III. Hemorragias y/o exudados (blandos o duros).

Estadio IV. Edema de papila.

La gravedad coexiste, por tanto, con el espasmo focal y estrechamiento progresivo de las arteriolas, y con la aparición de hemorragias, exudados y papiledema. La secuencia de tales estadios no se dan siempre en la práctica, pudiendo aparecer en una encefalopatía hipertensiva un edema de papila sin evidenciarse otras lesiones precedentes. Estas alteraciones pueden cursar asintóticamente o con trastornos visuales de diversa gravedad.

#### 1.4.3. REPERCUSIONES CARDÍACAS

La hipertensión supone un aumento de la postcarga para el ventrículo izquierdo que condiciona la hipertrofia del mismo. Dejado a su libre evolución progresa a un fracaso, pues las resistencias periféricas son muy elevadas y el gasto cardíaco no puede mantenerse a pesar del aumento de la contracción ventricular, consecuencia de la elongación de las fibras musculares. Es importante detectar precozmente la hipertrofia ventricular izquierda, que precede al fallo ventricular izquierdo y la insuficiencia cardíaca congestiva. La HTA

contribuye al desarrollo de la cardiopatía isquémica, pues el aumento de masa ventricular y el mayor consumo de oxígeno por el miocardio hipertrófico no se acompaña de un aumento paralelo de la vascularización.

#### 1.4.4. REPERCUSIONES RENALES

Las lesiones pueden ser de tres tipos: arteriosclerosis hialina, hiperplasia de la mioíntima y necrosis fibrinoide. Estas dos últimas son propias de la HTA maligna. La nefrosclerosis benigna se produce como consecuencia de la hipertensión, pero también se puede encontrar en individuos de edad avanzada no hipertensos, por envejecimiento del árbol vascular renal. La sintomatología es escasa, encontrándose a veces una proteinuria mínima, y aunque disminuye el flujo plasmático renal suele mantenerse el filtrado glomerular. A pesar de todo esto, un 10% de los hipertensos desarrollan insuficiencia renal crónica. Por el contrario, en la hipertensión acelerada o maligna, que cursa con necrosis fibrinoide y con endarteritis proliferativa, la afección renal es muy severa, siendo la causa más frecuente de muerte.

#### 1.4.5. REPERCUSIONES VASCULARES PERIFÉRICAS

La hipertensión arterial, a nivel aórtico, favorece el desarrollo de aneurismas, siendo la ruptura de estos hasta tres veces más frecuente en los individuos hipertensos en relación a los normotensos. La claudicación intermitente a nivel de las extremidades inferiores es también más frecuente en estos pacientes, aunque en su génesis son más determinantes otros factores de riesgo como el tabaquismo o la diabetes.

### 1.5. DIAGNÓSTICO

Debido a las consecuencias que puede tener para un individuo el que se le diagnostique de hipertenso, es necesario medir correctamente la presión arterial, observando una serie de normas, y confirmar el diagnóstico. Posteriormente se hará un estudio del paciente para valorar la repercusión orgánica de la enfermedad y su causa.

#### 1.5.1. DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Para una adecuada medida de la presión arterial, tanto el paciente como el esfigmomanómetro (de columna de mercurio o de membrana, también llamado aneroides) deben de estar en unas condiciones óptimas para que las determinaciones sean correctas. El paciente ha de estar relajado, sin fumar por lo menos desde una hora antes de la medida, recomendándose que esté acostado 10 minutos antes de la medición en supino y que esté de pie 5 minutos antes de la medición en ortostatismo. Si el paciente está en tratamiento, se debe de hacer una lectura en posición supina y otra en erecta. Sea cual sea la posición del paciente, la fosa antecubital estará a la misma altura del corazón, y el brazo no doblado ni rígido, apoyándose relajado sobre una base firme. La medida de la presión arterial en el brazo derecho da valores más elevados que en el izquierdo, por la diferente disposición de las dos arterias subclavias. Una vez puesto el manguito se instala el fonendoscopio sobre la arteria humeral, insuflándose aquel hasta 20-30 mm Hg por encima de la presión necesaria para hacer desaparecer el pulso radial. Llegado a este punto se desinfla lentamente, a un ritmo de 2 mm Hg por segundo, pudiéndose percibir en un momento dado el primer ruido de Korotkoff, que coincide con el nivel de presión arterial sistólica. La percepción del último latido, quinto ruido de Korotkoff, corresponde a la presión arterial diastólica.

#### 1.5.2. CONFIRMACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Para establecer el diagnóstico de hipertensión, la OMS recomienda tres registros de presión arterial separados al menos por una semana cada uno de ellos.

Una vez confirmado el diagnóstico de hipertensión, la evaluación clínica del paciente hipertenso, salvo en situaciones de urgencia, debe de hacerse antes de instaurar el tratamiento antihipertensivo, y debe de ir encaminada a valorar la posible etiología, gravedad y repercusiones orgánicas de la enfermedad<sup>177</sup>.

### 1.5.2.1. Anamnesis

En la anamnesis se interroga al individuo sobre los siguientes aspectos: a) antecedentes familiares de hipertensión arterial, así como de infartos, accidentes vasculo cerebrales, claudicación intermitente, enfermedades metabólicas (hiperlipemia, hiperuricemia, diabetes) y enfermedades que puedan asociarse a HTA (insuficiencia renal, cólicos renales, etc.); b) factores de riesgo individual: hábito tabáquico, ingesta de café y de sal, consumo de ciertos fármacos (corticoides, anovulatorios, bicarbonato, carbenoxolona, antiinflamatorios no esteroideos), tipo de vida, sedentaria o activa, y si es mujer preguntar si padeció de hipertensión arterial en los embarazos; c) evolución de la hipertensión y tratamientos previos: indagar sobre la fecha del inicio de la hipertensión y por qué fue diagnosticada, cifras tensionales en controles periódicos, si ha sufrido crisis hipertensivas, infartos de miocardio, AVC, fármacos antihipertensivos utilizados, así como sus dosis, efectos secundarios y eficacia de los mismos; d) anamnesis por aparatos, para evaluar la repercusión de la HTA sobre órganos diana: cefaleas, mareos, visión borrosa, pérdidas de conciencia, palpitaciones, disnea de esfuerzo, edemas, poliuria, nicturia, hematuria, claudicación intermitente, fenómenos de Raynaud, frialdad de miembros; e) datos de hipertensiones secundarias: los correspondientes a enfermedades como el hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, Cushing, feocromocitoma, etc.; f) existencia de enfermedades asociadas: hipercolesterolemia, diabetes e hiperuricemia, entre otras.

### 1.5.2.2. Exploración física

Comprende la recogida de datos de peso y talla; valoración del estado cardiocirculatorio (frecuencia cardíaca, signos de hipertrofia, arritmias, pulsos periféricos, presencia de edemas); exploración neurológica y del fondo de ojo; exploración del aparato respiratorio. Aunque la HTA secundaria es menos frecuente, en la exploración física se tratará de descartar esta posibilidad. Por ejemplo, la presencia de sudoración profusa, temblor, crisis hipertensivas, taquicardia, es propio del feocromocitoma.

### 1.5.2.3. Determinaciones analíticas

Deben de realizarse una serie de análisis de laboratorio tales como: hemograma; estudio bioquímico sanguíneo que incluya la determinación de glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, colesterol, HDL-col, LDL-col, VLDL, triglicéridos, electrolitos y pruebas de funcionamiento hepático; análisis de orina completo, con densidad, pH, sedimento, proteinuria, glucosuria y determinación de electrolitos en orina de 24 horas.

### 1.5.2.4. Otras exploraciones complementarias

Incluyen radiografía anteroposterior y lateral de tórax, electrocardiograma y radiografía simple de abdomen, para observar la silueta renal. La urografía minutada ayuda a diagnosticar una hipertensión renovascular u otras patologías renales productoras de hipertensión, como por ejemplo la litiasis.

## 1.6. TRATAMIENTO

Diversos estudios han puesto de manifiesto los beneficios derivados de la terapéutica antihipertensiva, tales como: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents<sup>22</sup>; Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group (HDFP)<sup>103</sup>; y el estudio Australiano<sup>22</sup>, entre otros. El objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial no se debe limitar a descender las cifras tensionales, sino que debe conseguir una protección cardiovascular, evitando la progresión de las lesiones en los órganos diana, mejorándolas y, sobre todo, previniéndolas, con la finalidad de proporcionar una mejor calidad de vida al paciente. Ya se apuntó con anterioridad que la hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden, junto con el hábito tabáquico y la hipercolesterolemia. El control terapéutico de la hipertensión permite una reducción significativa de la incidencia de episodios de accidente vascular cerebral y de otras complicaciones puramente hipertensivas, sin embargo, la mayoría de los estudios terapéuticos prospectivos no han

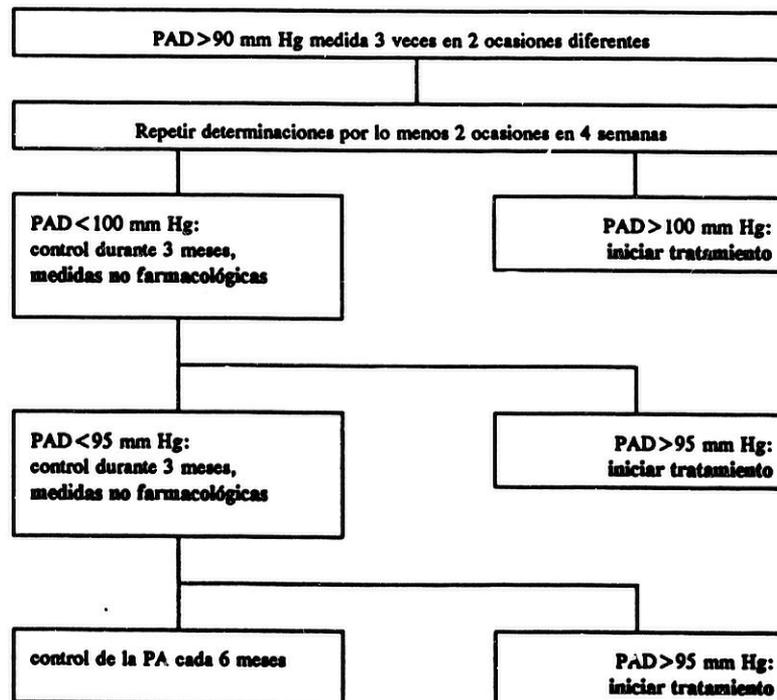
demostrado una reducción significativa de la morbimortalidad por cardiopatía isquémica en los hipertensos terapéuticamente controlados. Así, la protección cardiovascular es mayor sobre los AVC que sobre la enfermedad coronaria.

El tratamiento se basa en una serie de medidas higiénico-dietéticas y otras farmacológicas. El seguimiento de las primeras es imprescindible, pues, en muchos casos, es suficiente para controlar las cifras tensionales, sin la necesidad de prescribir fármacos antihipertensivos.

Actualmente no hay duda del beneficio de reducir la presión arterial en hipertensos moderados y severos (de acuerdo con la clasificación de 1984 del Joint National Committee for Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure<sup>10</sup>). Sin embargo, el tratamiento de la HTA ligera (PAD entre 90-104 mm Hg) es objeto de controversia, aunque el riesgo cardiovascular de

este grupo, muy numeroso por cierto, es superior al de los normotensos. A pesar de que parezca conveniente el tratamiento de hipertensos ligeros, es imprescindible una confirmación de sus cifras tensionales, para evitar tratamientos innecesarios. Según las recomendaciones de la OMS/ISH<sup>10</sup>, recogidas en el cuadro 2, los pacientes con PAD entre 90 y 94 mm Hg deben de ser controlados cada tres meses siguiendo medidas higiénico-dietéticas y no farmacológicas. No obstante, la existencia de hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía, proteinuria, PAS superior a 140 mm Hg o historia familiar de enfermedad vascular inclinará a establecer el tratamiento farmacológico. La reducción tensional tiene por objetivo lograr una presión arterial inferior a 140/90 mm Hg, aunque para pacientes mayores de 65 años serían aceptables cifras inferiores a 160/95 mm Hg. Los mayores de 80 años, sobre todo mujeres, no se beneficiarían significativamente de un tratamiento activo<sup>12</sup>.

Cuadro 2.  
Definición y tratamiento de la HTA ligera (90-105 mm Hg de PAD). OMS/ISH, 1983<sup>10</sup>.



### 1.6.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas es fundamental en el tratamiento de la hipertensión arterial, tanto seguidas de forma aislada, en algunas hipertensiones ligeras, como acompañando al tratamiento farmacológico. Las que han demostrado mayor efectividad son las siguientes:

#### 1.6.1.1. Reducción de la ingesta de sal

En la actualidad se recomienda una ingesta moderada de sal, de 5-6 g/día (aproximadamente 100 mEq/día), que es fácil de realizar por los pacientes siempre que se eviten alimentos ricos en sal, como precocinados, congelados, salazones, conservas, embutidos y quesos<sup>199</sup>.

#### 1.6.1.2. Control de la obesidad

Con esta medida se puede lograr un descenso de la presión arterial, evitándose no solo la sobrecarga cardíaca, sino también la aparición de diabetes, de hiperlipemia y de hiperuricemia. Se debe intentar llegar al peso normal  $\pm$  10%. El peso normal se calcula de la siguiente manera: peso normal = (talla en cm - 150) \* 0.75 + 50. Para normalizar el peso es necesario seguir una dieta hipocalórica y realizar ejercicio físico<sup>199</sup>.

#### 1.6.1.3. Supresión del hábito tabáquico

No se ha podido demostrar la existencia de una relación directa entre el hábito tabáquico y la hipertensión arterial. Sin embargo, como ambos son importantes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, se recomienda la reducción o, lo que es mejor, la supresión de su consumo.

#### 1.6.1.4. Restricción del consumo de alcohol

La ingesta de alcohol, siempre que sea moderada, lo que supone un consumo inferior a 40

g/día, conlleva una elevación de la fracción HDL del colesterol, de conocidas propiedades antiaterogénicas. Ingestas mayores deben de ser evitadas.

#### 1.6.1.5. Otras medidas dietéticas

Es fundamental evitar la hipercolesterolemia. Para ello se aconseja reducir la ingesta de ácidos grasos saturados e incrementar la de poliinsaturados.

Tanto en hipertensos con hipopotasemia, causada por un tratamiento diurético, como en hipertensos sin hipokaliemia, los suplementos de potasio parecen mejorar la hipertensión.

Algunos autores<sup>146</sup> han comunicado niveles plasmáticos bajos de calcio ionizado en hipertensos. Mientras que el calcio intracelular actúa como mediador en la contracción de la musculatura lisa vascular, el calcio externo tiene otras acciones sobre la membrana celular. Tanto en la hipertensión clínica como en diversas formas de hipertensión experimental, la fijación de calcio a la membrana celular está reducida. Este defecto se podría amplificar en presencia de una baja concentración de calcio en el líquido extracelular. El calcio posee una importancia crítica en la estabilización de la membrana celular, reduciendo la permeabilidad al sodio y potasio, manteniendo la polaridad de la membrana y disminuyendo el tono de la musculatura lisa vascular. La disminución de calcio unido a la membrana ha sido implicada, por ejemplo, en el incremento de la reentrada de cationes monovalentes observado en algunos modelos experimentales de hipertensión. Por tanto, valores bajos de calcio ionizado inducirían una menor fijación de este a los receptores de la membrana con la consiguiente entrada en la célula, aumento del calcio citosólico y del tono vascular<sup>55</sup>. Según esto, al introducir suplementos de calcio en la dieta descenderían las cifras tensionales<sup>150</sup>.

Tal y como se desarrolla en otro capítulo posterior, una dieta rica en magnesio parece ser beneficiosa, tanto en el tratamiento como en la prevención de la enfermedad hipertensiva. Se puede

permitir un consumo moderado de café, no debiéndose rebasar los 300 mg de cafeína por día<sup>199</sup>.

#### 1.6.1.6. Tipo de vida

Se recomienda evitar el stress intenso. Las técnicas de relajación<sup>143</sup> pueden ayudar a combatir la ansiedad. El ejercicio físico isotónico moderado y constante (bicicleta, pasear) puede contribuir a la disminución de la presión arterial<sup>156</sup>.

Para el Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1984 (Final Report of the Subcommittee on Nonpharmacological Therapy)<sup>110</sup>, solo tres son las medidas de este tipo con suficiente soporte científico como para recomendar su inclusión en los programas de tratamiento de la HTA: control del sobrepeso, restricción de alcohol y de sodio, pues no solo ayudan a controlar la presión arterial (especialmente en pacientes con HTA ligera), sino que también reducen el número y la dosis de agentes farmacológicos prescritos. La primera de estas medidas disminuye los riesgos de una presión arterial elevada y la morbimortalidad cardiovascular, sin embargo es necesario un seguimiento estrecho y continuado de los pacientes. Se recomienda una moderada ingesta de alcohol, menor a 2 oz. de etanol diariamente en pacientes con HTA. La restricción de sodio de la dieta a menos de 2 g/día, es otra medida no farmacológica con suficiente fundamento como para ser aconsejada a estos pacientes, aunque de esta restricción se benefician aquellos hipertensos que son sensibles al sodio.

Para Kaplan<sup>113</sup>, al menos 7 medidas no farmacológicas han mostrado reducir la presión arterial en algunos hipertensos. La reducción del peso en obesos, disminución de la ingesta de grasas saturadas, ejercicio isotónico regular y moderación del consumo de alcohol pueden ser defendidas de modo entusiasta, pues producen una mejoría del riesgo cardiovascular más allá de sus efectos sobre la presión arterial. Otras medidas tales como la moderada restricción de sodio, consumo adecuado de fuentes ricas en potasio, magnesio y calcio, y la terapia de relajación, podrían ayudar a algunos hipertensos, y deberían incluirse en el régimen

terapéutico de los enfermos que pudieran beneficiarse de ellas.

#### 1.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico ha de instaurarse de entrada en todo individuo con una HTA moderada (PAD comprendida entre 105-114 mm Hg) o severa (PAD  $\geq$  115 mm Hg), mientras que en el caso de HTA ligera (PAD entre 90-104 mm Hg) las últimas recomendaciones de la OMS y ISH<sup>109</sup> insisten en repetir dos o tres veces la toma de la presión arterial en el transcurso de 4 a 6 semanas. Si la presión arterial diastólica es superior a 100 mm Hg se instaurará un tratamiento farmacológico, y si está comprendida entre 90 y 100 mm Hg se iniciará un tratamiento higiénico-dietético con nuevas observaciones durante tres meses. Si al cabo de este tiempo la PAD es mayor de 95 mm Hg se iniciará el tratamiento farmacológico. A los pacientes con presión arterial diastólica comprendida entre 90 y 94 mm Hg y afectación de órganos diana, también les serán prescritos fármacos antihipertensivos.

El Comité de Expertos de la OMS<sup>120</sup>, en 1978, propuso un tratamiento escalonado de la hipertensión arterial. Este consistía en comenzar la terapéutica con un diurético o con un betabloqueante, en monoterapia, asociándolos en caso de mala respuesta, o añadiendo un vasodilatador o simpaticolítico si no se lograban controlar adecuadamente las cifras tensionales. En el informe de 1988 del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure<sup>109</sup> se propuso añadir los antagonistas del calcio y los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina como fármacos antihipertensivos de primer escalón.

Hoy en día se tiende a individualizar el tratamiento, comenzando con uno de esos cuatro fármacos, según las circunstancias del paciente (edad, enfermedades asociadas, etc.). Si en un plazo de 1 a 3 meses no se ha conseguido una respuesta antihipertensiva, se puede aumentar la dosis, asociar un nuevo fármaco o sustituirlo por otro del primer escalón.

El antihipertensivo ideal debería de reunir una serie de características, entre las que figuran las siguientes: normalizar la presión arterial con ausencia de efectos secundarios, proteger de las complicaciones cardiovasculares, tener una cómoda dosificación, que reduzca las resistencias periféricas sin modificar el gasto cardíaco, que no produzca retención de líquidos ni hipotensión ortostática y que se pueda asociar a otros fármacos.

### 1.6.2.1. Diuréticos

Los diuréticos han sido fármacos muy utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial. Producen una deplección de agua y electrolitos al inhibir la reabsorción de estos en el túbulo renal. Se pueden distinguir tres grupos<sup>199</sup>:

**Diuréticos tiazídicos.** Incluyen las tiazidas propiamente dichas (clorotiazida, hidroclorotiazida, ciclopentiazida, etc.) y una serie de compuestos afines (clortalidona, metazolona, quinetazona). Existen también otras sustancias de reciente introducción, entre las que figuran la xipamida, ácido tienflico e indapamida. Todas ellas actúan en la porción cortical de la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo la reabsorción de sodio, cloro y agua.

**Diuréticos de asa.** Son la furosemida, ácido etacrínico, bumetanida, etozolina. Actúan principalmente a nivel de la porción medular del asa de Henle, impidiendo la reabsorción de sodio, cloro y agua.

**Diuréticos ahorradores de potasio.** Son sustancias pertenecientes a este grupo la espironolactona, triamterene y amiloride<sup>125</sup>. El triamterene actúa a nivel del túbulo colector y, aunque es un antagonista de la aldosterona, su acción ahorradora de potasio es independiente de dicho antagonismo. El amiloride actúa sobre el túbulo distal y el túbulo colector. La familia de las espironolactonas (espironolactona, canrenona, canrenonato potásico), son antagonistas competitivos de la aldosterona, por su semejanza estructural con ella. Su lugar de acción es el túbulo distal y el túbulo colector.

### Mecanismo de acción

Al administrar un diurético se produce un aumento de la pérdida de sal y agua, con la consiguiente disminución del volumen circulante y del gasto cardíaco, produciéndose una elevación compensadora de las resistencias periféricas. Con el tiempo, el volumen plasmático y el gasto cardíaco regresan a la normalidad, y las resistencias periféricas descienden, siendo este el mecanismo responsable del efecto antihipertensivo sostenido. Mientras el efecto diurético es debido a una disminución de la reabsorción tubular de sal y agua a distintos niveles de la nefrona, la reducción de las resistencias vasculares periféricas (RVP) es secundaria a la interferencia que producen sobre el intercambio iónico transmembrana a nivel de las células musculares lisas de la pared vascular. Los diuréticos ejercen su acción antihipertensiva a través de los siguientes mecanismos<sup>125</sup>:

- a) Disminuyen la respuesta vascular a sustancias vasoconstrictoras como la norepinefrina y la angiotensina II.
- b) Disminuyen la entrada de sodio en la célula, favoreciendo así la salida de calcio de la misma, con una reducción del tono vascular.
- c) Activan el SKK independientemente de la estimulación de la aldosterona: por una parte, la activación del SKK ocurre al inicio de la administración de los diuréticos mientras que la estimulación de aldosterona tiene lugar varios días después, y, por otra parte, este mineralocorticoide estimula el SKK y a su vez es estimulado por los diuréticos.
- d) Estimulan las PGS renales: mientras que la furosemida y el ácido etacrínico aumentan la síntesis de PGE<sub>2</sub>, y la bendroflumetiazida aumenta la síntesis de PGI<sub>2</sub>, la clorotiazida y el triamterene no las modifican.

La disminución de volumen circulante origina un aumento de la secreción de renina, angiotensina II y aldosterona, con lo que se reducirá su efecto diurético, junto con una disminución del potasio en sangre. Habrá una disminución del filtrado glomerular e hiperuremia, y un incremento de la

reabsorción tubular de calcio y ácido úrico (hipercalcemia e hiperuricemia) y una alteración de la reabsorción de sodio (hiponatremia). La hipopotasemia y el aumento de secreción de catecolaminas reducen la secreción de insulina, alterándose el metabolismo hidrocarbonado, con hiperglucemia. Del mismo modo, esta alteración de la secreción de insulina modificará el metabolismo lipídico.

#### *Efectos secundarios*

Los diuréticos inducen una serie de repercusiones clínicas y bioquímicas que son dosis dependientes<sup>15</sup>.

Entre las alteraciones clínicas observadas con más frecuencia destacan las siguientes: a) complicaciones gastrointestinales: diarrea, estreñimiento, vómitos, epigastralgias; b) dermatológicas: fotosensibilidad, rash cutáneo, urticaria, angéftis necrotizante por hipersensibilidad; c) endocrinas: todos los diuréticos pueden producir impotencia (1-3%), y la espironolactona es posible que cause ginecomastia, alteraciones menstruales y disminución de la libido; d) ototoxicidad: el ácido etacrínico y la furosemida a altas dosis son potencialmente ototóxicos, lo que se incrementa con la asociación de cefalosporinas y aminoglucósidos; e) hipotensión postural, sobre todo en ancianos.

Entre los efectos secundarios bioquímicos más relevantes destacan los siguientes: a) hipokaliemia, muy peligrosa porque puede desencadenar arritmias, aunque tomando ciertas precauciones, como son la reducción de la ingesta de sal en la dieta, el consumo de las dosis recomendadas y, sobre todo, añadiendo un diurético distal ahorrador de potasio, rara vez se observa; b) hiperkaliemia, por el empleo inadecuado de diuréticos distales en presencia de insuficiencia renal; c) hipomagnesemia, importante en el desarrollo de arritmias, que puede obviarse con bajas dosis de diuréticos y asociación con ahorradores de potasio; d) alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, con hiperglucemia, sobre todo en obesos y en pacientes con antecedentes familiares de diabetes; e) alteraciones del metabolismo lipídico, con aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol, y descenso de

los de HDL-col, que se observan sobre todo en los primeros meses de tratamiento, regresando después a la normalidad en el curso de un uso prolongado. Estos efectos secundarios pueden atenuarse disminuyendo la dosis del fármaco, pues la eficacia antihipertensiva de los diuréticos no guarda una estrecha relación directa dosis-efecto. Pasando un cierto límite en la dosis la eficacia antihipertensiva no aumenta, y sí lo hacen los efectos secundarios.

#### *Indicaciones*

Los diuréticos pueden ser utilizados ya sea como monoterapia, en formas ligeras de hipertensión, o bien asociados a otros antihipertensivos (betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, alfabloqueantes), incrementando así sus eficacia terapéutica y disminuyendo sus efectos secundarios.

Tienen la ventaja de un bajo costo y una cómoda dosificación (una dosis diaria es suficiente en muchos casos). La tendencia actual es a emplearlos a bajas dosis, pues con ellas se consigue una alta eficacia terapéutica (por ejemplo, con 12.5 mg/día de hidroclorotiazida se alcanza una efectividad antihipertensiva del 80%, y del 100% con 25 mg/día en la mayoría de los pacientes).

#### *Contraindicaciones*

Los diuréticos no deben de ser utilizados en situaciones de anuria o de reacción de hipersensibilidad, ni en situaciones de insuficiencia renal severa porque aumentan la uremia.

Hay que actuar con cautela en pacientes con tratamiento digitálico asociado, pues la hipopotasemia secundaria al uso del diurético aumenta la intoxicación digitálica, y también en pacientes con diabetes mellitus insulín-dependiente, porque estos fármacos empeoran la secreción de insulina. Los diuréticos pueden aumentar el efecto hipoprotrombinémico de los anticoagulantes, debiéndose evitar esta asociación. No son recomendables en individuos con insuficiencia hepática, ni en mujeres gestantes ni que estén lactando.

### 1.6.2.2. Betabloqueantes

Desde su introducción como medicamentos antihipertensivos por Prichard, el uso de los betabloqueantes (BB) se ha extendido ampliamente, y han sido, junto con los diuréticos, los fármacos durante más tiempo propugnados como tratamiento de primera línea de la hipertensión arterial.

Los betabloqueantes antagonizan la acción de las catecolaminas mediante inhibición competitiva en los receptores betaadrenérgicos, y tienen una serie de características en común: reducción de la frecuencia cardíaca, efecto ionotrópico negativo, descenso de la presión arterial, disminución de la frecuencia de angina, protección contra la muerte súbita y contra el segundo infarto de miocardio. No obstante, se diferencian en lo referente a ciertas propiedades, como son: actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), cardioselectividad, actividad estabilizadora de membrana (carece de importancia a dosis clínicas) y lipo o hidrosolubilidad<sup>43</sup>:

**Actividad simpaticomimética intrínseca.** Algunos BB tienen la capacidad de bloquear los beta-adrenoceptores y estimular al mismo tiempo de forma parcial esos u otros receptores  $\beta$ , reduciendo el grado de depresión cardíaca. La ASI no es selectiva, es decir, los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  son estimulados en la misma medida. Los BB con esta propiedad tienen el inconveniente de reducir con menor intensidad la frecuencia cardíaca y la presión arterial, con la ventaja de producir efectos secundarios menos marcados (menos bradicardia, menos broncoespasmo, etc.). Son de elección en pacientes con bradicardia en reposo.

**Cardioselectividad.** Es la propiedad de algunos BB de inhibir en mayor grado los receptores  $\beta_1$  cardíacos que los  $\beta_2$ . La cardioselectividad es una característica relativa y no absoluta, y tiende a disminuir a medida que se aumenta la dosis del medicamento. Se pueden prescribir a pacientes con enfermedad broncopulmonar crónica o asma, enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus insulino-dependiente. Son BB no cardioselectivos sin ASI: propranolol, timolol, sotalol, nadolol; y con ASI, el

oxprenolol y el pindolol. Son BB cardioselectivos sin ASI: metoprolol, atenolol; y con ASI, el acetobutol y el celiprolol. El labetalol produce un bloqueo alfa y beta no selectivo, con dilatación suplementaria de los vasos periféricos, por lo que se ha utilizado en el tratamiento de la crisis hipertensiva.

**Lipofilia.** Los BB hidrosolubles (atenolol, celiprolol, nadolol) no penetran en el sistema nervioso central, se metabolizan poco por el hígado y la desaparición de su actividad depende en mayor grado de la eliminación renal, por lo que es necesario ajustar su dosis al grado de funcionalismo de este órgano. A la inversa, los BB liposolubles (metoprolol, oxprenolol) penetran en el cerebro y presentan un mayor grado de metabolismo hepático, no precisando ajuste de dosis en caso de disfunción renal. El celiprolol es un nuevo BB que produce no solamente un bloqueo  $\beta_1$  selectivo, sino también cierto efecto agonista parcial sobre los receptores  $\beta_2$  de los vasos y de los bronquios, lo que le convierte en un BB cardioselectivo con propiedades vasodilatadoras periféricas y broncodilatadoras, pudiéndose utilizar en pacientes asmáticos. Estas propiedades explican su buena tolerancia en hipertensos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad vascular periférica. Además, es hidrosoluble, se puede administrar en dosis única de 200-600 mg/día y no altera negativamente el perfil lipídico<sup>15</sup>.

El BB ideal debería de tener una acción prolongada, ser cardioselectivo, eficaz a una dosis estándar y tener una farmacocinética simple (no ser metabolizado por el hígado, no ser liposoluble y no ser activos sus metabolitos). Sin embargo, la elección del BB debe de ser individualizada.

#### *Mecanismo de acción*

Aunque el mecanismo de acción antihipertensivo de los BB no está totalmente definido, se sabe que a medio y a largo plazo el responsable es una reducción de las resistencias vasculares periféricas con tendencia a restaurar el gasto cardíaco a valores previos al tratamiento. El

efecto antihipertensivo de los beta bloqueantes parece estar relacionado con las siguientes acciones<sup>43</sup>:

- a) Disminución del gasto cardíaco, secundario a la bradicardia por bloqueo de los receptores  $\beta_1$  miocárdicos.
- b) Inhibición de la secreción de renina por el aparato yuxtglomerular.
- c) Reducción de las RVP: por inhibición presináptica de la transmisión simpática en las terminaciones nerviosas periféricas con el consiguiente descenso de la liberación de noradrenalina, por un reajuste de la alteración de los barorreceptores que presentan muchos hipertensos y por acción central a nivel de los centros vasomotores del diencefalo y troncoencefalo, reduciendo el tono simpático eferente. El efecto antihipertensivo es de instauración paulatina, y se alcanza plenamente después de 1 a 2 semanas de tratamiento. Se recomienda suspender la medicación lentamente, ante el peligro de reacciones hipertensivas en supresiones bruscas.

#### *Efectos secundarios*

Entre los efectos secundarios más importantes de los beta bloqueantes, se encuentran<sup>15</sup>: bradicardia, alteraciones del sueño (insomnio y pesadillas, sobre todo con los liposolubles), alteraciones gastrointestinales e impotencia. Además de éstos, hay una serie de efectos secundarios atribuibles al bloqueo  $\beta_2$ , como son: broncoespasmo, cansancio muscular, alteraciones vasculares periféricas (extremidades frías por la vasoconstricción, Raynaud, empeoramiento de la claudicación intermitente), riesgo de hipoglucemia y enmascaramiento de síntomas en diabéticos insulín-dependientes.

La estimulación de los receptores  $\beta_2$  provoca liberación de insulina por el páncreas. Los BB antagonizan estos efectos fisiológicos, compitiendo con las catecolaminas en la acción de estos receptores, los cuales no distinguen entre estos fármacos y las catecolaminas, por lo que los receptores no se estimulan si están ocupados por los BB. Por todo esto, cuando se trata con BB a

diabéticos hay que tener en cuenta que estos fármacos, al inhibir la neoglucogénesis y la glucogenolisis (estimuladas por las catecolaminas), hacen que la recuperación de una hipoglucemia sea mucho más lenta y, además, la respuesta adrenérgica de alarma a la hipoglucemia resulte atenuada, motivos por los cuales a hipertensos diabéticos se aconseja la administración de BB cardiosselectivos.

A nivel renal producen una caída del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. Modifican el perfil lipídico en el sentido de ocasionar un aumento de triglicéridos y un descenso de HDL-col.

De todo esto se deduce que la mayor parte de los efectos secundarios se deben al bloqueo  $\beta_2$ , de ahí la preferencia por utilizar los BB cardiosselectivos. Los BB con ASI tienen menor efecto negativo sobre el metabolismo lipídico, si bien su presencia parece impedir la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda que se observa con el uso de otros BB.

#### *Indicaciones*

Los beta bloqueantes son fármacos antihipertensivos muy eficaces, quizá más en pacientes jóvenes, sometidos a stress, o en HTA con actividad de renina plasmática alta. Los BB son menos efectivos en hipertensos de edad, cuya ARP suele ser más baja que en los jóvenes. Pueden administrarse en monoterapia, en HTA leve a moderada con una eficacia próxima al 70%, o asociados a bajas dosis de diuréticos, antagonistas del calcio (precaución con el verapamil) y/o vasodilatadores o alfabloqueantes. La asociación con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina no suele tener un efecto sinérgico antihipertensivo, como suele ocurrir cuando se asocian dos fármacos con mecanismos de acción similares.

Los BB tienen a su favor el proporcionar al individuo un importante efecto cardioprotector, así como la posibilidad de revertir la hipertrofia ventricular izquierda. Disminuyen la demanda energética y el consumo de oxígeno, antagonizan las catecolaminas liberadas local y sistémicamente,

son antiarrítmicos y disminuyen la agregación plaquetaria, ayudando a prevenir y a limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio, así como el riesgo de arritmias graves y muerte repentina. Las dosis medias a administrar de algunos de ellos son: 50-100 mg/día de atenolol; 100-200 mg/día de metoprolol; 10 mg/día de bisoprolol; 40-80 mg/día de nadolol<sup>15</sup>.

### *Contraindicaciones*

Los beta bloqueantes están contraindicados en trastornos de la conducción aurículo-ventricular, bradicardia, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo, vasculopatía periférica, asma bronquial, diabetes mellitus tipo I y depresión grave. No obstante lo que se debe de intentar es la elección adecuada del fármaco, atendiendo a las particularidades individuales del enfermo.

#### 1.6.2.3. Antagonistas del calcio

Son fármacos recientemente incorporados al tratamiento de primera elección de la hipertensión arterial. Aunque hay muchos antagonistas del calcio (ACA), en la actualidad se utilizan de forma generalizada cuatro sustancias: nifedipina, nitrendipina (derivado de la primera), verapamil y diltiazem. Su efecto antihipertensivo no disminuye a lo largo del tratamiento y no existe el riesgo de hipertensión de rebote.

### *Mecanismo de acción*

El aumento de las resistencias vasculares periféricas que sufren los hipertensos puede estar en relación con el aumento de la concentración de calcio intracelular en las fibras musculares lisas vasculares (FMLV). Este incremento de la concentración de calcio a nivel intracelular aumenta con la edad y es responsable no solo del aumento del tono vascular y de las resistencias vasculares periféricas, sino también del aumento de reactividad vascular a las catecolaminas y a la angiotensina II que el hipertenso presenta. Este incremento en la concentración de calcio intracelular es el resultado de una serie de mecanismos<sup>22</sup>: a) aumento en el flujo de entrada

de calcio a través de los canales de la membrana de las FMLV; b) ineficacia de los mecanismos que condicionan la salida del calcio intracelular (bomba de calcio, intercambio  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ ); c) menor incorporación del calcio del interior de la célula al retículo sarcoplásmico o a las mitocondrias, o mayor liberación del calcio en estas estructuras almacenado hacia el citoplasma; d) en el hipertenso, como consecuencia de la existencia de un factor plasmático inhibidor de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , se produciría un aumento en la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular que, a su vez, y por activación del intercambio  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana, facilitaría el aumento de la concentración de calcio intracelular.

Las células musculares cardíacas, esqueléticas y lisas necesitan de  $\text{Ca}^{2+}$  para la contracción. En el músculo esquelético, el  $\text{Ca}^{2+}$  se origina a partir de los depósitos intracelulares. Por el contrario, las células musculares cardíacas y lisas obtienen el componente crítico del  $\text{Ca}^{2+}$  necesario para la contracción a partir del fluido extracelular, y estos iones de  $\text{Ca}^{2+}$  normalmente penetran en la célula por medio de los canales selectivos de  $\text{Ca}^{2+}$  activados por voltaje. Los antagonistas del calcio atenúan este flujo de calcio transsarcolémico al modular el funcionamiento de estos canales, limitando así la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  disponible para interactuar con la troponina en el músculo cardíaco (pero no esquelético) y con la calmodulina en el músculo liso vascular. Por tanto, los calcioantagonistas poseen un efecto depresor (ionotrópico negativo) sobre el corazón y un efecto relajante sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, pero tienen relativamente poco o ningún efecto sobre el músculo esquelético<sup>65</sup>.

Mientras que la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  provocada por la despolarización de la membrana es extremadamente sensible a los ACA, la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  almacenado intracelularmente y la entrada de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  por los canales operados por receptor son menos sensibles. Por esto, cuando la contracción del músculo liso se desencadena principalmente por la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular almacenado, o cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  que entra por los canales operados por receptor anula la entrada por los canales activados por voltaje, la contracción es relativamente insensible a los ACA, tal y como ocurre en las células lisas traqueales y

bronquiales. De este modo, parece ser que la sensibilidad de cualquier músculo (ya sea cardíaco, esquelético o músculo liso vascular, traqueal o bronquial) a los ACA es inversamente proporcional a la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  que se libera intracelularmente y a la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  que entra por vías distintas de los canales de tipo L activados por voltaje<sup>164</sup>. Tales vías incluyen los canales operados por receptor, la difusión pasiva y el intercambio por  $\text{Na}^+$ .

La finalidad de los ACA es disminuir la concentración de calcio iónico libre intracitoplasmático de las células musculares cardíacas y lisas de los vasos sanguíneos para reducir las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. La acción vasodilatadora que producen determina una caída de la PA merced a una reducción de la RVP sin modificación significativa del gasto cardíaco, aunque de manera ligera la frecuencia cardíaca se incrementa con la nifedipina y disminuye con el verapamil. Los ACA producen vasodilatación cerebral, coronaria y periférica, siendo el efecto reductor de la PA más acusado para estos dos fármacos y en menor grado para el diltiazem, el cual no presenta ionotropismo negativo, que es ligero o moderado respectivamente para la nifedipina y el verapamil<sup>15</sup>.

El efecto antihipertensivo es directamente proporcional al nivel tensional previo y a la edad del paciente e inversamente proporcional a la ARP, por eso el descenso tensional es mayor en ancianos con ARP baja. A nivel cardíaco deprimen la contractilidad y la frecuencia cardíacas, enlenteciendo la conducción aurículo-ventricular<sup>220</sup>. Sin embargo, estas acciones cardiodepresoras no aparecen a las dosis habituales. Esto es debido a que, por su potente acción vasodilatadora, estos fármacos estimulan los barorreceptores, aumentando por vía refleja el tono simpático cardíaco, con un incremento de la contractilidad y de la frecuencia del corazón. La nifedipina tiene una potente acción vasodilatadora, con mayor compensación refleja, produciéndose un aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco, aunque esta taquicardia disminuye entre las 2 a 4 primeras semanas de tratamiento y es menor cuanto mayores son las cifras tensionales del paciente. Como el verapamil y el diltiazem tienen menor potencia vasodilatadora, esto no ocurre. En el

anciano la compensación refleja simpática es menor, por un descenso de la sensibilidad de los barorreceptores, por eso estos fármacos son muy efectivos en este grupo de pacientes. El verapamil y el diltiazem no producen cambios en la ARP ni en los niveles plasmáticos de catecolaminas, aldosterona o angiotensina II. Por el contrario, la nifedipina en un principio produce aumento de la ARP, de catecolaminas y de angiotensina II, sin alterar los niveles de aldosterona, aunque en el transcurso de 4 a 6 semanas estas alteraciones desaparecen.

A diferencia de otros vasodilatadores, los antagonistas del calcio no modifican los niveles plasmáticos de  $\text{Na}^+$  o de  $\text{K}^+$ , ni tampoco el volumen extracelular, el peso corporal o la volemia, es decir, que no producen retención hidrosalina. Tampoco producen broncoconstricción, ni agravan vasculopatías periféricas y no alteran la tolerancia a la glucosa ni los niveles plasmáticos de ácido úrico, de triglicéridos o de colesterol. Es más, hemos comprobado que la nifedipina produce un descenso significativo de la PAS y de la PAD, de los triglicéridos y del colesterol sanguíneo, junto a un incremento significativo de HDL-col<sup>12</sup>.

#### *Efectos secundarios*

Con los calcioantagonistas pueden aparecer náuseas, vómitos, estreñimiento con el verapamil o diarrea con la nifedipina, depresión, parestesias en los dedos y mareos. Con el verapamil y con el diltiazem son más frecuentes la bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular e insuficiencia cardíaca, potenciando la depresión de la conducción aurículo-ventricular inducida por digitálicos y beta bloqueantes. La asociación de verapamil y BB puede desembocar en un efecto ionotrópico y cronotrópico negativo sinérgico. Con la nifedipina, por su potente acción vasodilatadora, es más frecuente observar enrojecimiento cutáneo, mareos, cefaleas, sofocos, congestión nasal y edema pretibial que no responde al tratamiento con diuréticos, aunque estos efectos disminuyen durante el tratamiento. Se puede mejorar la tolerancia con dihidropiridinas de liberación y absorción más lentas. Es recomendable reducir la dosis digoxina si se están tomando concomitantemente ACA porque estos

fármacos disminuyen el aclaramiento de la digoxina, pudiendo elevarse sus niveles en sangre<sup>220</sup>.

### Indicaciones

Los antagonistas del calcio se pueden utilizar en todo tipo de HTA, en formas leves y severas, siendo eficaces tanto en monoterapia como asociados a diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o alfabloqueantes. Adquieren especial relevancia en ancianos con ARP baja, en los que podrían preferirse como tratamiento de primera línea en lugar de diuréticos, o en aquellos hipertensos que tienen contraindicados el uso de estos últimos fármacos (gota, diabetes) o de beta bloqueantes (asma, insuficiencia vascular periférica).

La nifedipina se puede administrar vía sublingual (de gran interés en el tratamiento de emergencias hipertensivas) u oral, a dosis de 5-20 mg/6-8 h. En HTA severas, la nifedipina oral asociada a beta bloqueantes o a alfametilidopa es muy útil, porque estos fármacos no solo potencian los efectos de aquella sino que también suprimen la taquicardia que produce. La nifedipina no está indicada en HTA asociada a un aumento del gasto cardíaco. El verapamil se puede administrar por vía oral, a dosis de 50-160 mg/8 h, con un efecto similar al de los beta bloqueantes (pudiendo incluso sustituirlos en pacientes en los que estos estén contraindicados), o por vía intravenosa, en HTA graves o en emergencias hipertensivas. El verapamil es muy útil en el tratamiento de HTA que cursan con taquicardia<sup>220</sup>.

Los antagonistas del calcio tienen un importante papel cardioprotector al producir un descenso del consumo de oxígeno por el miocardio y una vasodilatación coronaria. Además, poseen propiedades antianginosas y antiarrítmicas (verapamil y diltiazem) y reducen la hipertrofia cardíaca. Son eficaces en el tratamiento de la angina estable e inestable, y en el infarto agudo de miocardio. Los ACA ralentecen la progresión de la arteriosclerosis, por las implicaciones experimentales que el calcio parece tener en la producción del daño endotelial, en la activación

de la agregación plaquetaria y en las alteraciones de la íntima vascular<sup>15</sup>.

### Contraindicaciones

La administración de estos fármacos a hipertensos con insuficiencia hepática debe realizarse con cautela, por el efecto de primer paso hepático. El verapamil y el diltiazem están contraindicados en pacientes con bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, enfermedad del seno, hipotensión, insuficiencia cardíaca, y en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular<sup>220</sup>.

#### 1.6.2.4. Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina

Son fármacos que han sido introducidos recientemente como de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial. Cuando se suspenden, el efecto hipotensor desaparece al cabo de algunos días sin que aparezca hipertensión de rebote. Aunque existen muchos inhibidores en la actualidad, solamente el captopril y el enalapril han sido estudiados en la clínica. La enzima convertidora de angiotensina, por una parte, convierte la angiotensina I en angiotensina II y, por otra parte, es una kininasa que degrada las kininas a productos inactivos. La región activa de este enzima tiene un átomo de zinc, imprescindible para el proceso catalítico. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) interaccionan con este átomo de zinc: el teprotido de manera inespecífica (fue el primer inhibidor activo de este enzima), el captopril a través de un grupo sulfhidrilo, el enalapril a través de un grupo carboxilo, el fosfenopril y derivados por un grupo fosfórico y los inhibidores de reciente síntesis mediante un grupo cetónico<sup>208</sup>.

### Mecanismo de acción

Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina reducen la presión arterial gracias a una caída de las resistencias vasculares periféricas, sin modificaciones sensibles del gasto ni de la

frecuencia cardíaca, ni del flujo, tanto cerebral como coronario en hipertensos anginosos, gracias a tres mecanismos de acción<sup>15</sup>:

a) Inhibición competitiva de la ECA evitando, por una parte, la formación de angiotensina II y de aldosterona y con ello la vasoconstricción y retención hidrosalina, y, por otra parte, la degradación de las kininas, al inhibir la kininasa II, enzima de estructura similar a la ECA, con el consiguiente incremento de kininas, facilitándose a través de estas la síntesis de prostaglandinas, ambas con una acción vasodilatadora y diurética. En hipertensos hiperreninémicos la administración de IECA puede originar una supresión brusca del SRAA e hipotensión, por lo que conviene instaurar el tratamiento de forma progresiva.

b) Estimulación del sistema  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-asa y del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , reduciéndose el pool de  $\text{Na}^+$  intracelular y las RVP.

c) Reducción de la sensibilidad vascular a la noradrenalina, descendiendo la PA al interferir con la función del sistema simpático.

d) Parecen disminuir la liberación de vasopresina (al impedir la síntesis de angiotensina II). Como la ECA degrada a un potente vasodilatador (la bradikinina), se ha postulado que el efecto hipotensor de los IECA pudiera verse potenciado mediante esta vía. Es probable que el captopril y el enalapril determinen la activación de la fosfolipasa que, por la vía del ácido araquidónico, conduciría a la síntesis de prostaglandinas, de capacidad vasodilatadora y natriurética, con disminución de la agregación plaquetaria<sup>41</sup>.

#### *Efectos secundarios*

Los IECA bioquímicamente no afectan de forma negativa ningún parámetro metabólico (no alteran el perfil lipídico ni glucídico) o hidroelectrolítico, a excepción de producir hiperkaliemia, por su acción antialdosterónica, si no hay un adecuado ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por este motivo, en caso de utilizar un diurético no precisan la

asociación de un distal ahorrador de potasio para que la kaliemia se mantenga dentro de los límites normales. Los IECA no causan deterioro de la función renal<sup>15</sup>. A las dosis recomendadas (75-150 mg/día de captopril administrado en dos o tres tomas; 10-40 mg/d de enalapril en una toma), tienen muy pocos efectos secundarios. Si con 150 mg de captopril no se obtiene normalización de las cifras tensionales, debe asociarse un diurético (hidroclorotiazida o clortalidona: 25-50 mg/día)<sup>28</sup>.

Algunos efectos secundarios derivados del mecanismo de acción, son<sup>41</sup>: a) episodios de hipotensión arterial grave, sobre todo en HTA renina-dependientes en alto grado (HTA renovascular y maligna) y más frecuentemente con el captopril, dada su acción más rápida, aunque con el enalapril la caída tensional puede ser más profunda y prolongada por la mayor duración de su efecto; b) insuficiencia renal funcional en individuos con circulación renal bilateralmente comprometida, por lo que se recomienda medir asiduamente los niveles plasmáticos de urea en estos pacientes y utilizar con precaución los IECA; c) hiperkaliemia. Otras reacciones descritas son la tos seca y el angioedema, pero no están claros sus mecanismos de producción.

Entre los efectos secundarios derivados de la estructura química de los IECA<sup>41,74,208</sup>, se encuentran: aparición de rash cutáneo, alteraciones en el gusto (disgeusia y ageusia) atribuidas al grupo sulfhidrilo de la molécula de captopril, alteraciones hematológicas (neutropenia) y proteinuria. Las alteraciones cutáneas y gustativas son más frecuentes con captopril, sobre todo en pacientes que toman altas dosis y/o presentan insuficiencia renal, quizá debido a la eliminación renal de este compuesto. Se ha descrito proteinuria (más de 1 gr/d) en el 0.6% de los hipertensos que toman captopril, siendo este fenómeno más acentuado con el enalapril, por su mayor potencia inhibidora. La frecuencia de presentación de proteinuria con el captopril está en relación con enfermedad renal preexistente y con una elevada ingesta del mismo. En nefrópatas se determinará la proteinuria antes de iniciar el tratamiento, y si la albuminuria es superior a 1 gr/24 horas se evaluarán los posibles beneficios frente al riesgo de esta terapéutica. Se han registrado algunos casos de neutropenia tanto con captopril como con enalapril. Datos recogidos

de estudios realizados con captopril (más empleado hasta la fecha) señalan que en sujetos sanos, sin enfermedad del colágeno (lupus y esclerodermia) y sin insuficiencia renal, la frecuencia de esta complicación es del 0.02%. Cuando existe insuficiencia renal, el efecto supresor de la médula se constata en un 0.4%, y si, además, se asocia una colagenosis de las anteriormente indicadas, la proporción se eleva a 7.2%, siendo necesario en estos pacientes realizar revisiones hematológicas periódicas (cada dos semanas) durante los tres primeros meses de tratamiento, por si fuera necesario suspenderlo. Con el enalapril se observa menor frecuencia de disgeusia, tos y elevación del potasio plasmático.

#### Indicaciones

Es recomendable el uso de IECA en la HTA renovascular y en la HTA esencial, independientemente del grado de repercusión visceral y de la ARP, sobre todo en las formas leves y moderadas. En el caso de HTA severas, al ser necesarias mayores dosis, los efectos secundarios aumentarían, preferentemente en pacientes con la función renal alterada, pues el fármaco se elimina por esta vía. Se ha demostrado la eficacia de la combinación de un IECA con un diurético tiazídico que potenciaría el efecto hipotensor del inhibidor, reduciéndose las dosis de ambos, al mismo tiempo que disminuirían los efectos secundarios de los IECA y se contrarrestarían las alteraciones metabólicas producidas por los diuréticos. Así pues, los IECA pueden utilizarse en monoterapia, o más comúnmente asociados a diuréticos y/o calcioantagonistas o prazosín, y, en menor grado, a betabloqueantes.

Los IECA también se utilizan en el tratamiento de la HTA asociada a insuficiencia renal o a diabetes tipo I y II, insuficiencia cardíaca o bronconeumopatía crónica. En caso de HTA con insuficiencia renal crónica es necesario ajustar y reducir la dosis para evitar la acumulación del fármaco. Los IECA han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con o sin HTA, siendo el beneficio mayor al asociar diuréticos. Tienen un importante papel cardioprotector, en base a lo siguiente: a) mejoran

el flujo coronario y el gasto cardíaco al evitar la vasoconstricción causada por la angiotensina y al reducir la pre y postcarga; b) previenen las arritmias causadas por el exceso de catecolaminas y por la hipokaliemia; c) revierten la hipertrofia ventricular izquierda. Además, a este efecto cardioprotector parece contribuir un barrido de radicales libres superóxidos resultantes de la isquemia tisular, especialmente importante en caso de necrosis miocárdica<sup>15,41</sup>.

#### Contraindicaciones

Los IECA pueden originar un fracaso renal agudo reversible en pacientes con riñón único funcionante y estenosis de la arteria renal, estenosis renal bilateral o estenosis de la arteria renal con severa nefroangioesclerosis.

#### 1.6.2.5. Alfa y betabloqueantes

El labetalol es un fármaco de este tipo que disminuye las resistencias vasculares periféricas, con reducción moderada de la frecuencia cardíaca y sin modificar significativamente el gasto cardíaco. Es más eficaz asociado a diuréticos, utilizándose especialmente en el tratamiento de emergencias hipertensivas y en hipertensos con patología vascular periférica o respiratoria. No producen alteración del metabolismo lipídico, pero sí pueden causar sequedad de boca, impotencia e hipotensión postural<sup>15</sup>.

#### 1.6.2.6. Bloqueadores alfa adrenérgicos

El prazosín es un bloqueante periférico de los receptores  $\alpha_1$  postsinápticos que, por su efecto simpaticolítico periférico (tanto a nivel arteriolar como venoso), disminuye las RVP sin taquicardia refleja. Es útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (reduce la pre y la postcarga), y en el tratamiento de la HTA en asmáticos. Ejerce un efecto beneficioso sobre los lípidos. Se suele utilizar como fármaco de segundo escalón, en asociación con diuréticos o con beta bloqueantes, o diuréticos y captopril, y en hipertensos con dislipemia, diabetes, insuficiencia renal, bronconeumopatía o insuficiencia cardíaca

congestiva. Entre los efectos secundarios destacan hipotensión a la primera dosis (se obvia iniciando la administración del fármaco en dosis bajas e incrementando progresivamente hasta conseguir el control de la PA), cefaleas, alteraciones digestivas, somnolencia, impotencia y sequedad de boca. El doxazosín no produce hipotensión a la primera dosis porque el comienzo de su acción es más gradual. La ketanserina, además de los efectos antihipertensivos, disminuye la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria, secundaria a la inhibición de la 5-hidroxitriptamina, con el consiguiente efecto cardioprotector.

#### 1.6.2.7. Simpaticolíticos de acción central

La alfametildopa produce una disminución de las RVP sin afectar significativamente la frecuencia y el gasto cardíacos. Actúa sobre la dopamina a nivel central, transformándose en alfametildopamina y posteriormente en un neurotransmisor falso, la alfametil-noradrenalina, mucho menos efectivo. Es un agonista de los receptores  $\alpha_2$  a nivel central, que también contribuye a su efecto antihipertensivo. Disminuye la liberación de renina por el aparato yuxtglomerular. No modifica el flujo plasmático renal, por lo que se puede utilizar en hipertensos con insuficiencia renal, aunque sí produce una pequeña retención hidrosalina, debiéndose asociar a diuréticos. Entre sus efectos secundarios destacan

sequedad de boca, somnolencia, impotencia y disminución de la libido.

La acción antihipertensiva de la clonidina es debida a su acción central agonista sobre los receptores  $\alpha_2$  del sistema nervioso central, disminuyendo el flujo simpático periférico, con reducción de las RVP así como de la frecuencia y del gasto cardíaco.

#### 1.6.2.8. Vasodilatadores

La hidralazina relaja la fibra muscular lisa arteriolar, con aumento de la precarga, producción de taquicardia y aumento del gasto cardíaco y de los requerimientos miocárdicos de oxígeno, con retención hidrosalina y aumento de la ARP. Por todo esto, se debe de administrar conjuntamente con un diurético y un betabloqueante. Entre sus efectos secundarios destacan: alteraciones gastrointestinales, cefaleas, palpitaciones y, a dosis altas, un síndrome lupus-like que cede con la supresión del fármaco.

El minoxidil posee una acción vasodilatadora más potente, produciendo también retención hidrosalina especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Se utiliza como droga de tercer escalón en HTA refractaria, asociado a diuréticos y a betabloqueantes. El diazóxido y el nitroprusiato sódico se emplean por vía intravenosa en emergencias hipertensivas.

## 2. LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Son numerosos los estudios clínicos y epidemiológicos que han demostrado que tanto la hipertensión arterial como la hipercolesterolemia y el hábito tabáquico son los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, especialmente la enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica. El nivel elevado de colesterol plasmático es de tal importancia, que el tabaco y la hipertensión pierden valor como factores de riesgo coronario ante niveles muy bajos de colesterol<sup>114</sup>.

Desde los trabajos de Keys, Anderson y Grande<sup>115,116</sup>, se sabe que la colesterolemia se haya directamente relacionada con la ingesta de grasas saturadas y colesterol en la dieta. Para estos autores se pueden predecir las variaciones del colesterol plasmático según la composición de ácidos grasos saturados (S) y poliinsaturados (P) de la dieta, según esta fórmula:  $\text{colesterol} = 2.7 \text{ IS} - 1.3 \text{ IP}$ , de lo que se deduce que el efecto de los ácidos grasos saturados elevando el colesterol sérico es aproximadamente el doble que el de los poliinsaturados haciendo descender este parámetro.

Todo esto justificaría los esfuerzos encaminados en la actualidad a modificar hábitos dietéticos inadecuados, lográndose de este modo reducir la hipercolesterolemia y la morbimortalidad por cardiopatía isquémica.

### 2.1. LIPOPROTEINAS Y APOPROTEINAS PLASMATICAS

Los lípidos del plasma humano constituyen un grupo de sustancias heterogéneas desde el punto de vista químico, pero con la propiedad común de ser insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos.

Por este motivo, estas sustancias necesitan ser transportadas en el plasma de una forma soluble y estable, uniéndose para ello a proteínas específicas y formando, de este modo, complejos macromoleculares que se denominan lipoproteínas.

#### 2.1.1. LIPOPROTEÍNAS

Estructuralmente, las lipoproteínas consisten en un núcleo interior de lípidos no polares (ésteres de colesterol y triglicéridos) que se halla rodeada por una capa superficial constituida por componentes hidrofílicos hidrosolubles entre los que figuran proteínas y lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado).

Las lipoproteínas se clasificaron, en un principio, según su densidad: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), las cuales se subdividen en dos tipos: la ligera, HDL<sub>2</sub>, y la más pesada, HDL<sub>3</sub>. De los QM a la HDL<sub>3</sub>, el porcentaje de proteína aumenta y el tamaño de la partícula disminuye.

Posteriormente se las identificó por su movilidad electroforética en lipoproteínas alfa, beta y prebeta, que corresponden a las HDL, LDL y VLDL respectivamente. El colesterol es transportado sobre todo por las LDL, y en menor cantidad por las HDL, mientras que los triglicéridos son más abundantes en los QM y en las VLDL. Existe una concentración ligeramente mayor de VLDL y LDL en el hombre que en la mujer, pero la mayor diferencia sexo-dependiente es la observada en la concentración de HDL<sub>2</sub>, tres veces mayor en la mujer<sup>26</sup>. Algunas de las características de estas macromoléculas son las siguientes:

**Quilomicrones.** Son las lipoproteínas de menor densidad y mayor tamaño. Se originan en el intestino y llegan a la circulación a través del conducto torácico, transportando principalmente los triglicéridos exógenos, aunque también transportan el colesterol ingerido con la dieta. Se eliminan a nivel hepático.

**Lipoproteínas de muy baja densidad.** Son producidas por el hígado, y tienen como función principal el transporte de los triglicéridos endógenos, aunque también vehiculan el colesterol centrífugamente desde el hígado.

**Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).** Se forman en el curso del catabolismo de las VLDL y tienen una existencia muy fugaz en el torrente circulatorio, pues en gran parte son captadas por el hígado, mientras que otra fracción pierde su contenido en TG y se convierte en LDL.

**Lipoproteínas de baja densidad.** Son las partículas que transportan el 70% del colesterol plasmático hacia las células, siendo eliminadas por captación celular mediante receptores específicos.

**Lipoproteínas de alta densidad.** Son las de mayor densidad y menor tamaño. Se originan en el hígado e intestino y tienen la finalidad de transportar el colesterol desde los tejidos hacia el hígado, centripetamente, eliminándose por captación hepática a través de receptores específicos.

### 2.1.2. APOPROTEÍNAS

Son los componentes proteicos de estas macromoléculas, y son sintetizadas en dos tejidos: intestino e hígado. Cada partícula de lipoproteína contiene diversos tipos de apoproteínas. La cantidad y tipo de apoproteínas presentes en una partícula va a depender en cada momento del tipo de partícula y de su estado metabólico concreto. Desempeñan un papel crucial tanto en el mantenimiento de la estructura de las lipoproteínas como en la regulación de su función y su metabolismo. Las principales propiedades que poseen son: a) unión a los lípidos, manteniendo una estructura estable y soluble; b) activación de enzimas estratégicas en la regulación del metabolismo lipoprotéico; y c) permiten su reconocimiento y unión a receptores específicos de las membranas celulares. Se distinguen los siguientes tipos de apoproteínas:

**Apoproteína B.** Tiene dos formas de síntesis: B-48, de síntesis intestinal, y presente en los QM y QM residuales; y apo B-100, de síntesis hepática, presente en las VLDL y LDL, y portadora de los determinantes de unión de la LDL a sus receptores celulares específicos (apo B-100:E).

**Apoproteína E.** Es sintetizada en el hígado, y está presente en las partículas residuales de QM, en las VLDL, IDL y en un tipo especial de HDL. Es determinante de unión a receptores específicos (apo E o apo B-100:E).

**Apoproteína C.** Son una familia de péptidos sintetizados por el hígado. Se encuentran en mayor proporción en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (QM, VLDL), y en pequeña cantidad en las HDL. La apo C-I tiene la función principal de activar la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT). La apo C-II es un activador de la lipoproteinlipasa (LPL). La apo C-III es un inhibidor de la LPL. Por esto, la actividad de este enzima sobre las partículas ricas en triglicéridos parece depender de la razón C-II/C-III.

**Apoproteína A.** Es sintetizada en hígado y en intestino. Comprende una serie de péptidos, y se encuentran en las HDL y QM. La apo A-I es el principal componente proteico de la HDL, es cofactor de la LCAT y forma parte del complejo de transferencia de ésteres de colesterol. La apo A-II tiene un papel metabólico poco claro.

### 2.1.3. LIPOPROTEÍNAS, APOPROTEÍNAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre los niveles de HDL-col y el riesgo de padecer enfermedad coronaria, existiendo una relación del mismo tipo entre la apo A-I, la mayor apoproteína de la HDL, y el riesgo ateroesclerótico<sup>92</sup>. El riesgo aterógeno no es el mismo según que los lípidos se encuentren ligados a una u otra clase de lipoproteínas, siendo preferible analizar estas macromoléculas o, mejor aún, sus constituyentes proteicos, las apoproteínas. Fruchart y cols.<sup>72</sup> observaron una estrecha relación entre la concentración sérica de lipoproteínas y de apoproteínas y la aterosclerosis coronaria, con una elevación progresiva de las concentraciones de apo B en función del grado de afectación de las coronarias, obteniendo diferencias significativas, mientras que los valores de apo A-I eran significativamente más elevados en los sujetos testigo. Estos autores concluyen que los parámetros

más discriminativos son la apo B, marcador de las lipoproteínas aterógenas, y la apo A-I, marcador de las lipoproteínas protectoras, y que la determinación de estas dos apoproteínas debe de ser un complemento indispensable en el estudio del perfil lipídico de los individuos.

El cociente apo B/apo A-I es de gran valor para el seguimiento de la eficacia de una dieta o de un tratamiento hipolipemiente. El beneficio de estas medidas será más notorio cuando favorezcan a la vez un aumento de la apo A-I y una disminución de la apo B. Así, antes de instaurar una terapia es necesario establecer el valor basal de la relación apo B/apo A-I o apo A-I/apo B, apreciándose la eficacia del tratamiento por un descenso o ascenso significativo, respectivamente, de dichos cocientes, y que puede ser variable de un individuo a otro.

La HDL-col es de enorme importancia en la epidemiología de la enfermedad coronaria y en la mortalidad por otras enfermedades cardiovasculares<sup>106</sup>. Los niveles de colesterol total, LDL-col y HDL-col son predictivos de la mortalidad en varones de 40 a 69 años de edad, sobre todo en aquellos con lesiones cardiovasculares previas<sup>178</sup>. Hay evidencias epidemiológicas de que existe una conexión entre unos bajos niveles de HDL-col y la enfermedad coronaria, y que aquellas medidas que aumentan la HDL mientras que disminuyen los niveles de LDL-col reducen la presentación de dicha enfermedad. Los niveles de HDL-col parecen ser un factor predictivo más fuerte de enfermedad arterial coronaria que los de colesterol sérico total o los de LDL-col. De este modo, en individuos con altos niveles séricos de HDL-col, el desarrollo de enfermedad coronaria es improbable, incluso en presencia de un incremento de colesterol total o de LDL-col, y al contrario. Por este motivo, se deben de estimar los valores de HDL-col en todos los pacientes con historia personal y/o familiar de arteriosclerosis prematura, incluso con niveles de colesterolemia dentro de la normalidad, teniendo en cuenta que las causas más frecuentes del descenso de HDL-col son el tabaquismo, la obesidad y la hipertrigliceridemia<sup>71</sup>.

Los niveles de HDL pueden aumentar con medidas higiénicas tales como la supresión del tabaco y el ejercicio, aunque se requiere la realización de mucho ejercicio durante un largo

período de tiempo. La terapia con estrógenos aumenta los niveles de HDL-col, mientras que los progestágenos y beta bloqueantes los disminuyen. Para aquellos pacientes con bajos niveles de HDL-col de forma aislada se aconsejan medidas higiénicas. La terapia farmacológica, como el ácido nicotínico o el gemfibrozil, debería prescribirse solamente cuando los bajos niveles de HDL-col se acompañaran de elevadas cifras de LDL-col, y no respondieran a medidas higiénico-dietéticas<sup>132</sup>.

Los mejores determinantes del aumento de la HDL-col, en los participantes del estudio de Framingham, fueron: sexo femenino, uso de estrógenos, delgadez, mayor ingesta de alcohol, ejercicio, no fumar y abandonar el uso de diuréticos o betabloqueantes<sup>239</sup>.

A cualquier concentración sérica de colesterol, el riesgo varía ampliamente en función de la relación colesterol total/HDL-col. Los hábitos de vida incorrectos que predisponen a acelerar la aterogénesis se caracterizan por una dieta hipercalórica, con abundancia de grasas saturadas y sal, y pobre en pescado y fibra, el sedentarismo, la ganancia de peso descontrolada, el consumo de cigarrillos y un hecho fisiológico como la menopausia, siendo aceptable el consumo de alcohol y café de forma moderada<sup>111</sup>.

## 2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Los lípidos plasmáticos son el colesterol (30% en forma libre y 70% esterificado con ácidos grasos), triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos libres (circulan unidos a la albúmina). Desempeñan dos funciones: componentes estructurales de las membranas y depósito de reserva de combustible metabólico.

### 2.2.1. ÁCIDOS GRASOS

Son moléculas orgánicas con cadenas lineales de un número par de átomos de carbono cuya longitud oscila entre 14 y 22 átomos, siendo los más abundantes los que contienen 16 ó 18. En el organismo lo normal es que estén formando parte

de varias clases de lípidos, entre los cuales figuran los triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol, aunque siempre aparecen trazas de ácidos grasos en estado libre. Son los compuestos más eficientes como almacenadores de energía y cuantitativamente los más importantes en la producción de ésta. Los ácidos grasos, además de proceder de la grasa de la dieta, pueden ser sintetizados por el organismo. Al igual que ocurre con el colesterol, su principal lugar de síntesis es el hígado.

En general, el punto de fusión de los ácidos grasos está en función directa a la longitud de su cadena y en relación inversa al número de dobles enlaces de la misma. Por eso, los animales de sangre fría que viven en ambientes con bajas temperaturas, como los peces, tienen un alto contenido de AG muy poliinsaturados, porque de lo contrario sus grasas se solidificarían.

Una forma de clasificar los ácidos grasos (AG) sería en función del grado de saturación: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. Los ácidos grasos saturados (AGS) carecen de dobles enlaces en su estructura, pudiendo ser sintetizados por el hígado, aunque son abundantes en la mayoría de las dietas, sobre todo en la grasa de la leche y de sus derivados, en las grasas animales y en algunos aceites vegetales (coco y palma). Sólo las grasas saturadas con ácido láurico (C12:0), ácido mirístico (C14:0), ácido palmítico (C16:0) y ácido butírico (C4:0) modifican los lípidos plasmáticos en el sentido de producir un incremento del colesterol total y de la LDL-col, mientras que el ácido esteárico (C18:0) carece de este efecto, pues en el organismo se transforma en ácido oleico (C18:1). Los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) contienen un doble enlace en su cadena. Tampoco son esenciales, y los puede sintetizar el hígado. El principal AGM de la dieta es el ácido oleico (C18:1 W9), muy abundante en el aceite de oliva, que produce sobre el perfil lipídico un descenso del colesterol total y de LDL-col, y un aumento moderado de HDL-col<sup>19</sup>. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) poseen más de un doble enlace en su cadena. Son AG esenciales y han de recibirse con la dieta, pues son constituyentes de las membranas celulares y precursores de prostaglandinas. Hay dos subgrupos: a) los w3, como el ácido linoléico (C18:3 w3),

abundante en la soja, y el eicosapentanoico (C20:5 w3), siendo muy ricos en este último los pescados azules tales como caballa, sardina, atún, trucha y arenque; y b) los w6, como el ácido linoleico (C18:2 w6), abundante en el maíz, y el araquidónico (C20:4 w6). Los AGP producen una disminución del colesterol total y del vehiculado por las HDL y LDL<sup>20</sup>. Además, los AGP de cadena larga, como los del aceite de pescado, descienden los triglicéridos plasmáticos<sup>20</sup>. El interés por los AGP de la serie w3 surgió a partir de los estudios de la dieta de los esquimales, quienes consumían una elevada cantidad de AGM y de AGP de cadena larga w3, presentando una baja incidencia de aterosclerosis y de cardiopatía isquémica. Este efecto se debe a que el ácido eicosapentanoico (w3) compite con el ácido araquidónico (w6) como sustrato de la ciclooxigenasa, aumentando la formación de los derivados del ácido eicosapentanoico: tromboxano A<sub>2</sub>, que es inactivo, y prostaciclina I<sub>2</sub>, de efectos vasodilatadores y antiagregantes similares a los de la prostaciclina I<sub>1</sub>, en detrimento de la síntesis de derivados del ácido araquidónico: tromboxano A<sub>2</sub>, con propiedades agregantes y vasoconstrictoras, y prostaciclina I<sub>2</sub>. Además de esto, los w3 reducen la capacidad quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares y monocitos, implicados en la génesis temprana de la placa de ateroma<sup>2</sup>.

Un doble enlace en la cadena hidrocarbonada de un AG constituye un punto vulnerable susceptible de sufrir reacciones de oxidación. Estas reacciones se dan en presencia de oxígeno del aire o, a nivel celular, por medio del oxígeno procedente de la respiración. Son reacciones muy complejas que conducen a la formación de productos como alcoholes, cetonas, aldehídos, etc., y que van a dar mal olor y producir el enranciamiento de aceites y grasas. En estas reacciones se producen primero radicales libres, muy inestables y reactivos, ocasionando desequilibrios en los carbonos próximos al radical. Tras el reajuste se originan los productos anteriormente citados y dobles enlaces conjugados, siendo todas estas sustancias potencialmente tóxicas. Los AGP son muy sensibles a la oxidación y requieren la presencia de antioxidantes naturales para la preservación de alimentos ricos en estos ácidos. La vitamina E es uno de estos antioxidantes con una acción muy eficaz junto a los polifenoles.

### 2.2.2. TRIGLICÉRIDOS

Las grasas neutras, o triacilglicéridos, son los lípidos más sencillos y abundantes que contienen ácidos grasos como unidades constituyentes. Son ésteres del alcohol glicerina y de tres moléculas de ácido graso. Los triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados, como la triestearina, son sólidos cerosos blancos, mientras que los que contienen tres ácidos grasos no saturados, como la trioleína, principal componente del aceite de oliva, son líquidos a la temperatura ambiente.

Como no poseen carga eléctrica se les llama lípidos neutros, y son los principales componentes del depósito graso de reserva, especialmente en las células adiposas de los vertebrados. Constituyen la reserva energética cuantitativamente más importantes de los organismos superiores, proporcionando 1 gramo de grasa 9 Kcal, frente a las 4 Kcal que producen la misma cantidad de hidratos de carbono.

Los triglicéridos (TG) pueden tener una procedencia exógena o endógena. En condiciones normales, la mayor parte de los ácidos grasos captados por el hígado y esterificados a TG se derivan del tejido adiposo o de la dieta, aunque algunos AG, especialmente los saturados, son sintetizados en el hígado a partir de acetato. Estos ácidos grasos, a nivel hepático, son convertidos por mecanismos enzimáticos en TG, o bien, esterificados con colesterol, incorporados a fosfolípidos u oxidados a  $\text{CO}_2$  o cuerpos cetónicos. La síntesis de TG en el hígado aumenta cuando la dieta contiene un exceso de hidratos de carbono, pues el hígado los convierte en AG, y después los esterifica con glicerol formando TG. Para ser secretados a la corriente sanguínea, los triglicéridos se deben convertir en lipoproteínas (VLDL) al combinarse con apoproteínas relativamente específicas.

Los TG procedentes de la dieta han de sufrir a nivel intestinal un proceso de hidrólisis y de reesterificación, antes de ser incorporados a los QM. Estas macromoléculas son secretadas en la linfa intestinal y posteriormente en la circulación general, dirigiéndose a los capilares del tejido adiposo y del músculo estriado.

### 2.2.3. FOSFOLÍPIDOS

Los fosfolípidos (FL) son ésteres formados por un alcohol y el ácido fosfórico, acompañados siempre de ácidos grasos. Se llaman glicerofosfátidos cuando el alcohol es el glicerol y forma ésteres con dos ácidos grasos y con el ácido fosfórico. Este ácido fosfórico forma un segundo éster al unirse a otro alcohol, que si es la colina se forman las lecitinas. Si el alcohol es la esfingosina se esterifica con un ácido graso y con el ácido fosfórico el cual, como ocurría anteriormente, se esterifica a su vez en el alcohol colina, formándose la esfingomielina, importante en la estructura del sistema nervioso.

A diferencia de los TG, se les llama lípidos polares o anfipáticos, porque poseen cabezas hidrofílicas polares y colas hidrocarbonadas no polares que les permite formar micelas en el agua, lo que no les está permitido a los TG por carecer de cabezas polares. Son responsables de la integridad estructural y funcional de las membranas biológicas y, además, estos lípidos en disolución pueden disolver gran cantidad de colesterol y lípidos neutros.

Los FL de la dieta, a nivel intestinal, son hidrolizados y posteriormente reconstruidos y empaquetados en el QM. Parece ser que a nivel endógeno son sintetizados en la célula hepática de forma similar a los TG. La combinación de una molécula de acetil-CoA con una de glicerofosfato da lugar a ácidos fosfatídicos y diglicéridos que son precursores de los fosfolípidos<sup>17</sup>.

### 2.2.4. COLESTEROL

Es el esteroide más abundante del cuerpo humano. Se entiende por colesterol total a la suma del colesterol libre (30%) y el esterificado (70%). Puede formar ésteres a nivel del carbono 3 con ácidos grasos, siendo los ácidos grasos más frecuentes que esterifican el colesterol el palmítico, oleico, linoleico y araquidónico. En el plasma y linfa predomina el esterificado, y en las células sanguíneas, músculo, hígado y otros tejidos, el colesterol libre<sup>17</sup>. La molécula de colesterol tiene un grupo hidrófobo y uno hidrófilo

que le confiere un carácter bipolar. Es soluble en disolventes orgánicos e insoluble en agua.

Entre las funciones del colesterol hay que destacar dos principalmente. Por una parte, es un lípido estructural que participa en la constitución de las membranas celulares. De este modo, las membranas plasmáticas contienen más de un 30% de colesterol, siendo el resto fundamentalmente fosfolípidos, mientras que en las membranas mitocondriales solo constituye el 5-10% del total de lípidos. La molécula rígida de colesterol se sitúa entre las cadenas hidrocarbonadas de los FL, impidiendo su movilidad. Por otra parte, el colesterol es el precursor de las sales biliares, y se puede convertir en hormonas esteroideas como progesterona, andrógenos, estrógenos y corticoides.

El colesterol puede tener una procedencia exógena o endógena. El colesterol endógeno procede de la síntesis hepática y en menor grado intestinal, aunque todas las células del organismo pueden sintetizarlo. Se forma a partir del acetyl Co-A, siendo la enzima limitante la hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa, dependiendo su actividad de la cantidad de colesterol que llega al hígado procedente del intestino y del colesterol endógeno captado por los hepatocitos. El colesterol es el único sustrato a partir del cual se forman los ácidos biliares, siendo las necesidades de sales biliares las que modulan, en parte, la síntesis de colesterol. La enzima limitante de la síntesis hepática de los ácidos biliares es la 7-alfa hidroxilasa. Niveles intrahepáticos elevados de sales biliares inhiben su propia síntesis, y al contrario.

A pesar de que la mayor parte del colesterol de la dieta está en forma no esterificada, los ésteres de colesterol emulsionados en las micelas sufren una hidrólisis. A nivel del fleon se absorbe el colesterol no esterificado de forma usualmente incompleta. Así, la absorción es muy eficiente cuando la ingesta diaria de colesterol es pequeña, sin embargo cuando la ingesta supera los 500 mg/día su absorción es menos eficaz, absorbiéndose solamente del 30-35% del colesterol ingerido. En la célula intestinal el colesterol es reesterificado y secretado en la linfa con los QM para pasar después a la sangre.

Las dietas ricas en colesterol y en grasas saturadas producen: a) un aumento del colesterol total; b) una alteración de las LDL: aumento de la concentración plasmática de LDL y modificación de la composición de las LDL, que son de mayor tamaño y más ricas en colesterol; y c) alteraciones del receptor LDL, por disminución de su síntesis y por saturación por las HDL. Normalmente las LDL, ricas en colesterol y en apo B-100, se catabolizan por la vía del receptor de LDL (receptor apo B-100:E) de las células hepáticas (captan del 60-70% de las LDL circulantes) y de las células periféricas o extrahepáticas (20%), y el resto lo hace por la vía de los macrófagos. El receptor de LDL interacciona con lipoproteínas que tienen apo B-100 y/o apo E, pero como las dietas ricas en colesterol y grasas saturadas alteran el tamaño y la composición de las LDL, estas no van a ser bien reconocidas por el receptor<sup>13,219</sup>.

A todo esto hay que añadir que los propios receptores LDL disminuyen de número cuando aumenta la concentración de LDL en el plasma (en dietas ricas en colesterol y grasas saturadas), mientras que el ayuno prolongado aumenta la síntesis de aquéllos. Las dietas ricas en colesterol dan lugar a HDL ricas en colesterol y apo E. Estas lipoproteínas compiten con los receptores de las LDL (receptores apo B-100:E), pues estos tienen mayor afinidad sobre las HDL que sobre las LDL, bloqueando así la captación de estas últimas lipoproteínas. Todo esto viene a constituir un mecanismo de seguridad por medio del cual las células extraen el colesterol necesario para confeccionar sus membranas y otras sustancias como hormonas esteroideas, y cuando lo han hecho dejan de extraerlo. Las LDL alteradas por la dieta rica en colesterol y grasas saturadas, que no pueden ser catabolizadas ya sea por su propia modificación o por alteración del receptor LDL, han de ser aclaradas del plasma por la vía de los macrófagos, los cuales captan continuamente las lipoproteínas circulantes, por endocitosis y a través de receptores del macrófago, los llamados receptores  $\beta$ -VLDL o de las LDL modificadas (no son saturables, a diferencia del receptor LDL que sí lo es), depositándolas en su interior, y transformándose en una célula espumosa cargada de colesterol, que constituye el inicio de la formación de la placa de ateroma en la pared arterial.

### 2.3. METABOLISMO LIPÍDICO

Las grasas de la dieta están constituidas fundamentalmente por TG, colesterol (en su mayoría no esterificado) y fosfolípidos. Estos lípidos al llegar al duodeno interaccionan con la secreción biliar, formada por sales biliares, colesterol no esterificado y fosfolípidos. Estos componentes de la bilis son necesarios para emulsificar los lípidos ingeridos, formándose así micelas, en cuyo interior se sitúan los lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol). El páncreas secreta al duodeno un conjunto de enzimas lipolíticas que pueden actuar sobre las micelas ya formadas, y que son: la lipasa, colesterol esterasa y fosfolipasa A<sub>2</sub>:

**Lipasa pancreática.** Actúa en la interfase lípido-agua de las micelas, necesitando de la presencia de la colipasa pancreática. Su finalidad es hidrolizar parcialmente los triglicéridos, formándose 2-monoglicéridos y ácidos grasos libres. Estos productos penetran por difusión pasiva en las células de la mucosa intestinal.

**Colesterol esterasa.** Interacciona con los ácidos biliares de las micelas induciendo la hidrólisis de los ésteres de colesterol en ellas emulsionados. Los productos resultantes, colesterol no esterificado y ácidos grasos libres, al igual que el colesterol no esterificado de las micelas, difunden a las células de la mucosa intestinal. La absorción de este colesterol no esterificado tiene lugar a nivel del fleon.

**Fosfolipasa A<sub>2</sub>.** Hidroliza los fosfolípidos dietéticos generando un ácido graso libre y lisolecitina, difundiendo ambas moléculas al interior de las células de la mucosa intestinal.

Como resultado de estos procesos, en la mucosa intestinal habrá ácidos grasos libres, 2-monoglicéridos, colesterol no esterificado y lisolecitina. En su interior los ácidos grasos libres son activados a la forma de acil-CoA, y utilizados para reconstruir las moléculas de triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos. Los TG con ácidos grasos de cadena media no sufren la mencionada hidrólisis, pasando intactos al interior

de las células de la mucosa intestinal donde, por una lipasa microsomal, son hidrolizados completamente a ácidos grasos libres y glicerol. Estos ácidos grasos libres de cadena media no se reesterifican en el interior de la célula, y no son incorporados a lipoproteínas. En vez de esto, entran rápidamente en el sistema venoso portal, donde son transportados como ácidos grasos unidos a albúmina y serán dirigidos hacia el hígado.

Estos lípidos absorbidos y ya reesterificados en las células de la mucosa intestinal, son envueltos por FL, colesterol no esterificado y apoproteínas sintetizadas por las propias células: apo B-48, apo A-I y apo A-II, formándose QM nacientes, completamente desprovistos de apoproteína C. Durante su paso por el conducto torácico, y posteriormente en el plasma, estas partículas sufren un proceso de maduración durante el cual reciben apo E y apoproteínas C de la HDL. La presencia de apo C-II va a permitir que la lipoproteinlipasa (LPL) de los lechos capilares hidrolice los TG resultando ácidos grasos libres que pasan tanto al tejido muscular, para ser utilizados directamente como fuente de energía, como al interior de los adipocitos donde se almacenan en forma de triglicéridos. Estos TG, ante las demandas de energía del organismo, son hidrolizados por la lipasa, y los ácidos grasos resultantes se unen a la albúmina llegando a lo largo de la corriente sanguínea a todos los tejidos para proporcionar energía.

Los quilomicrones, a medida que progresa su catabolismo, pierden TG (por la acción de la LPL) y apo C (apo C-II más rápidamente que apo C-III), transformándose en QM residuales pobres en TG y ricos en colesterol y en apo B-48 y apo E. Estos QM son eliminados de la circulación por receptores hepáticos específicos que reconocen a la apo E de estas partículas. De este modo, la mayor parte del colesterol dietético llega hasta el hígado y se incorpora en el reservorio hepático del colesterol reuniéndose en un mismo depósito con el colesterol sintetizado por el hígado y con el que aportan las IDL y LDL. Una parte de este depósito se secreta al intestino como colesterol o como ácidos biliares derivados de él, y el resto se combina con los TG endógenos, con apo B-100, apo E y apo C formando las VLDL, más ricas en TG que en colesterol.

La síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad por el hepatocito es un proceso continuo que depende del tamaño del reservorio intracelular de lípidos, pues el hígado no puede almacenar los triglicéridos y el colesterol. Una vez secretada, la VLDL debe madurar para convertirse en un sustrato adecuado para la LPL. En este proceso interviene, al igual que ocurría en el caso de los QM, la HDL. La HDL aporta la apo C necesaria para que la VLDL sea degradable. La LPL endotelial actúa sobre la VLDL, degradando sus TG a ácidos grasos libres (con apo C-II como cofactor obligatorio) de manera similar a lo que ocurría con los QM. Los AG libres resultantes son almacenados u oxidados en el adipocito o en el músculo, respectivamente. Durante la degradación de la VLDL, el exceso de material de superficie es transferido a la HDL. El contenido de apo C-II desciende más rápidamente que el de apo C-III, hasta que la VLDL ya no es degradable por la LPL. Esta VLDL residual recibe el nombre de IDL, de vida media muy corta, la cual contiene algún TG, aunque en cantidades reducidas, y conserva la mayor parte de la apo E que inicialmente estaba presente en la partícula. Por degradación de sus TG residuales y eliminación de la apo E, parte de las IDL son transformadas en LDL (con apo B-100 como apoproteína), y una gran parte de ellas son captadas por los receptores apo B-100:E del hígado.

Las LDL transportan el 70% del colesterol del plasma, esterificado, hacia la mayoría de las células del organismo, pudiendo ser captadas por casi todas las células extrahepáticas por medio de receptores específicos que reconocen a las apoproteínas B y E (receptores de LDL, apo B-100:E). El catabolismo de las LDL se realiza a través de dichos receptores del hígado y de tejidos extrahepáticos. Estos receptores después de unirse a las LDL se invaginan (internalización por endocitosis), formándose vesículas endocíticas, en cuyo interior se encuentran las LDL, que migran al citoplasma donde se fusionan con lisosomas. Los enzimas lisosómicos hidrolizan las LDL, mientras que el receptor parece ser resistente a la hidrólisis y migra hacia la membrana plasmática. La apo B-100 de la LDL es degradada a aminoácidos, mientras que los ésteres de colesterol son hidrolizados, liberándose colesterol no esterificado, el cual entra a formar parte del reservorio celular de

colesterol sirviendo como sustrato para la síntesis de membranas celulares y de hormonas esteroideas.

Si aumenta el reservorio intracelular de colesterol, este inhibe su crecimiento gracias a los siguientes mecanismos: a) por activación de la acil-CoA colesterol acil transferasa (ACAT), y así el exceso de colesterol se transforma en colesterol esterificado, que es la forma de almacenar el colesterol intracelularmente; b) por supresión de la actividad de la hidroximetil glutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa), anulándose la síntesis de colesterol por la célula; y c) por supresión de la síntesis del receptor de LDL, descendiendo la captación de LDL por las células y la entrada de colesterol en las mismas. Si desciende la actividad de la ACAT predomina la actividad de la colesterol esterasa, produciéndose una mayor cantidad de colesterol no esterificado.

Ahora bien, debe de existir un sistema de transporte que lleve a cabo la eliminación del exceso de colesterol desde los tejidos hacia el hígado. Para ello el organismo dispone de las HDL, lipoproteínas ricas en apo A-I, apo A-II y apo C. Esta HDL se origina por la síntesis hepática de sus componentes y también a partir de la reorganización del material de superficie de los QM y de la VLDL. La partícula HDL naciente es de pequeño tamaño y pobre en colesterol esterificado. A lo largo de su metabolismo se va enriqueciendo en ésteres de colesterol y va disminuyendo progresivamente de densidad, tomando las formas de HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>. Las HDL<sub>1</sub> captan el colesterol libre de los tejidos, que sufre la acción de la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT). Esta enzima, tras su síntesis hepática, circula unida a la HDL para catalizar la esterificación plasmática del colesterol, con lo cual aquella lipoproteína se transforma en HDL<sub>2</sub>, rica en ésteres de colesterol que pueden ser transferidos a la VLDL y con el tiempo aparecen en las LDL. De modo alternativo, las HDL<sub>2</sub> pueden adquirir apo E (sería la HDL<sub>3</sub>) que son captadas y degradadas por los receptores hepáticos apo B-100:E.

La actividad ACAT hepática es muy débil, siendo la capacidad del hepatocito de almacenar ésteres de colesterol muy limitada. El hígado utiliza el colesterol en la síntesis de VLDL y HDL, de componentes de su membrana celular y de

ácidos biliares, pudiéndolo secretar como tal al intestino delgado formando parte de la bilis. Así, el hígado se desprende del exceso de colesterol, sobre todo por vía biliar (como tal colesterol o transformándolo en sales biliares). Aunque una parte de colesterol reingresa por la circulación enterohepática, otra se elimina por las heces. Esta última dependerá de la cantidad de colesterol presente en el intestino delgado (es el colesterol procedente de la dieta y de la secreción biliar). Si disminuye el colesterol dietético, se reabsorbe más colesterol contenido en la secreción biliar.

#### 2.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LÍPIDOS Y ATROSCLEROSIS

La hipertensión arterial y la hipercolesterolemia tienen una alta prevalencia en la población general. En hipertensos no es infrecuente hallar niveles elevados de colesterol, y es que la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia tienden a presentarse asociadamente, con un incremento dramático del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, que sería muy superior al de la suma de cada uno de ellos de forma aislada.

La causa de esta asociación no está aclarada por completo, y aunque se han implicado factores de índole genética o de carácter adquirido, no se dispone de datos contundentes que permitan establecer entre la HTA y la hipercolesterolemia una relación de tipo causa-efecto ni tampoco un origen común para ambas. Es un hecho conocido que estas dos enfermedades se relacionan con la ingesta de grasas saturadas, pudiendo repercutir sobre ellas los cambios dietéticos<sup>187</sup>. Las grasas ingeridas en la dieta, por una parte, inducen cambios en el metabolismo de las prostaglandinas, con la consiguiente repercusión sobre las cifras tensionales y, por otra parte, las dietas ricas en colesterol y grasas saturadas producen un aumento del colesterol plasmático total y del vehiculado por las LDL. Estas lipoproteínas sufren una serie de modificaciones, y también los receptores LDL, y han de ser aclaradas del plasma por la vía de los macrófagos, con formación de células espumosas cargadas de lípidos que se depositan en la pared arterial, iniciándose así la formación de la placa de ateroma propia de la aterosclerosis. La grasa saturada tiene un poder hipercolesterolemiante

superior al del propio colesterol, cuya absorción intestinal está limitada.

Aunque muchas investigaciones clínicas, epidemiológicas y experimentales han demostrado la importancia de la hipertensión en la patogénesis y aceleración de la aterosclerosis, especialmente a nivel cerebral, parece ser que la hipertensión arterial por sí sola no es capaz de desarrollar las lesiones vasculares caracterizadas por la sobrecarga de lípidos. La HTA promueve una proliferación e hipertrofia en la íntima y la media de los vasos, aumentando la permeabilidad endotelial e induciendo cambios en el metabolismo de la célula muscular lisa, lo cual potencia el efecto de la hiperlipidemia. Estudios en animales han puesto de manifiesto que para ser efectivo en la prevención de la aterosclerosis, la terapia antihipertensiva debe de ser instituida en fases tempranas de la hipertensión, y que estos fármacos no han sido suficientes para corregir la aterosclerosis cuando ya está presente. Son necesarios nuevos compuestos con otras funciones que la de disminuir la presión arterial, por ejemplo con un efecto directo sobre la pared arterial. Por todo esto, la terapia antihipertensiva no debería ser considerada efectiva solamente en base a una normalización de las cifras tensionales elevadas<sup>12</sup>.

Sería deseable que los diversos fármacos antihipertensivos no repercutiesen desfavorablemente en el metabolismo lipídico, como es el caso de los diuréticos y de algunos betabloqueantes, por lo que habría que hacer una elección individualizada de la droga antihipertensiva, atendiendo a las circunstancias personales de los enfermos.

#### 2.5. ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

El beneficio que conlleva la disminución de los valores de colesterol sérico, tanto en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica como en los pacientes que ya presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad, está fuera de toda duda.

En 1984 una Reunión de Expertos elaboró las siguientes recomendaciones, útiles para prevenir la

cardiopatía isquémica<sup>47</sup>: a) la dieta debe de ser pobre en colesterol tanto para adultos como para niños mayores de dos años, con la finalidad de disminuir los niveles de colesterol ligados a la LDL y reducir así el riesgo de infarto de miocardio debido a enfermedad coronaria; b) en el caso de que los niveles de colesterol se encuentren en el límite del 25% superior de la distribución estadística del colesterol de la población a que pertenecen, se aconseja el inicio de una terapéutica hipolipemiente; c) Entre los 30 y 39 años de edad, las cifras de colesterol que se consideran óptimas son valores inferiores a 200 mg/dl.

La Sociedad Española de Aterosclerosis<sup>44</sup>, para conseguir en la población un perfil lipídico no aterógeno, considerado como un colesterol total inferior a 200 mg/dl, TG menores de 200 mg/dl, niveles de LDL-col inferiores a 150 mg/dl y de HDL-col superiores a 35 mg/dl, recomienda las siguientes medidas higiénico-dietéticas:

- a) El porcentaje de calorías diarias de la dieta a expensas de la grasa puede ser de hasta un 35%, con menos del 10% de grasa saturada, menos del 10% de grasa poliinsaturada y el resto grasa monoinsaturada (aceite de oliva).
- b) El aporte diario de colesterol no debe superar los 300 mg.

La Sociedad Europea de Aterosclerosis<sup>19</sup> ha delimitado una serie de niveles de lípidos séricos a partir de los cuales es conveniente actuar. Los niveles de colesterol superiores a 200 mg/dl deben de tomarse en consideración, y el objetivo será reducir la colesterolemia hasta esta cifra. Para la mayoría de las personas con una colesterolemia entre 200-250 mg/dl resulta suficiente una dieta adecuada y la corrección de otros factores de riesgo asociados si existen. Para una colesterolemia superior a 250 mg/dl debe instaurarse un tratamiento dietético más intenso, complementado, si fuese necesario, con fármacos hipolipemiantes, y monitorizando periódicamente la respuesta del enfermo.

El papel que representa la hipertrigliceridemia como factor de riesgo coronario ha sido objeto de controversia. Los niveles relativamente moderados

de TG se asocian, con frecuencia, a otros factores como la obesidad o alcoholismo, que por sí mismos ya requieren tratamiento. El descenso del colesterol transportado por las HDL se suele asociar a obesidad, tabaquismo o falta de ejercicio físico, situaciones que también deben de ser corregidas.

Para la evaluación del riesgo coronario es necesario medir el colesterol sérico, y también determinar la trigliceridemia en ayunas y los niveles de HDL-col.

La estrategia para la prevención de la cardiopatía isquémica que propone la Sociedad Europea de Aterosclerosis, se basa en los siguientes puntos:

- a) Mejora de la nutrición, con una ingesta calórica adecuada para evitar el sobrepeso, restringiendo el consumo total de grasa y de AG saturados, para que su contribución al cómputo calórico diario no exceda del 30 y del 10% respectivamente. Debe aconsejarse el consumo de grasas mono y poliinsaturadas, limitando la ingesta diaria de colesterol a menos de 300 mg, favoreciendo el consumo de hidratos de carbono complejos, frutas, verduras y fibras de origen vegetal, y restringiendo el uso de la sal y del alcohol.
- b) Erradicar el tabaquismo.
- c) Control de la hipertensión arterial. Muchas de las medidas no farmacológicas para el control de la HTA moderada son comunes a las recomendadas para el control de la hiperlipidemia.
- d) Promoción de programas adecuados de ejercicio físico. La duración y el tipo de ejercicios deberán adaptarse a la edad, estado físico y salud de cada persona.

Todas estas medidas son aplicables a individuos cuya colesterolemia exceda los 200 mg/dl y sus objetivos son el control de la obesidad, disminución del colesterol y triglicéridos séricos y reducción de las cifras de presión arterial, logrando además un control beneficioso de los factores que favorecen la trombogénesis.

La puesta en marcha de las medidas destinadas a mejorar la nutrición requiere la colaboración de la asistencia médica, política sanitaria y la industria alimenticia. Resulta imprescindible una educación adecuada de la población, obligando a

la industria a etiquetar los alimentos con información sobre su composición y contenido calórico, ordenado la disponibilidad de menús y dietas especiales en restaurantes e instituciones.

### 3. MAGNESIO Y ELEMENTOS TRAZA

Reciben el nombre de micronutrientes una serie de elementos indispensables para la nutrición, con la peculiaridad de que tanto los requerimientos del organismo como las proporciones de los mismos presentes en los alimentos habituales son mínimas.

A finales del siglo XIX parecía que las necesidades nutritivas del hombre y de los animales superiores se limitaban a lo siguiente:

- a) Una cantidad de energía, suministrada por los hidratos de carbono y las grasas, y en menor proporción por proteínas.
- b) Una cierta cantidad de "materiales de construcción", constituidos principalmente por proteínas, y en menor proporción por ciertos elementos químicos, que por encontrarse formando parte de sales inorgánicas, reciben el nombre de minerales.

Sin embargo, se comprobó que estas mezclas eran incapaces de mantener el estado nutritivo de los animales. Este hecho llevó al descubrimiento de las vitaminas, el grupo de micronutrientes caracterizados por ser de naturaleza orgánica, es decir, que contienen carbono en su molécula.

El conocimiento del papel de los minerales en la nutrición, incluyendo aquellos que por ser necesarios en mayor cantidad llamamos macronutrientes, así como los incluidos en el grupo de los micronutrientes, comienza mucho antes que el de los micronutrientes orgánicos, es decir, las vitaminas.

El organismo humano contiene aproximadamente un 6% de minerales, que aparecen en forma de cenizas cuando la materia orgánica es sometida a combustión. Un hombre de 70 Kg de peso contiene unos 4.3 Kg de minerales. El llamado "cuerpo de referencia", calculado a partir de análisis de cadáveres humanos, contiene un 5.9% de minerales, de los cuales un 4.8% se encuentran en el hueso, y un 1.1% en los tejidos y líquido extracelular.

Los elementos químicos constituyentes de los minerales presentes en nuestro organismo desempeñan tres clases de funciones:

- a) Materiales de construcción de ciertas estructuras.
- b) Solutos, que se encuentran en los líquidos extra e intracelulares.
- c) Regulación de los procesos químicos que tienen lugar en el organismo, asociados generalmente a proteínas.

Los elementos responsables de esta última función, por encontrarse en muy pequeña proporción en los tejidos animales, y por ser necesarios para nuestra nutrición en cantidades muy pequeñas, son denominados "microelementos", "oligoelementos" o "elementos traza". Algunos de estos elementos, cuya esencialidad es generalmente admitida, son: cobalto, cobre, cromo, flúor, yodo, manganeso, selenio y zinc<sup>88</sup>.

Elementos traza esenciales como zinc, hierro y cobre, participan en varias reacciones enzimáticas directamente relacionadas con la regulación de la presión arterial, e indirectamente relacionadas con la formación de energía por el metabolismo oxidativo, alteraciones de los niveles lipídicos sanguíneos y en la percepción del gusto. La acción toxicológica de ciertos metales pesados, como cadmio, plomo, mercurio y talio puede causar hipertensión arterial por afectación del metabolismo hormonal, vasoconstricción, o por alteración de la función tubular renal<sup>206</sup>.

#### 3.1. MAGNESIO

El magnesio es un elemento divalente que pertenece al grupo de los metales alcalino-térreos. Interviene en numerosos procesos metabólicos del organismo, así como en procesos de defensa y en el funcionamiento del aparato digestivo y sistema de la coagulación. Su déficit se ha correlacionado con una mayor incidencia o predisposición de padecer ciertas enfermedades cardiovasculares, entre las que figura la hipertensión arterial.

### 3.1.1. GENERALIDADES

#### 3.1.1.1. Fuentes

Este mineral se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos, siendo ricos en él los frutos secos (nueces, almendras), cereales (harina de soja, cebada, harina de trigo y avena), legumbres, habichuelas blancas, plátanos, leche y los vegetales con hoja verde oscura (espinacas), pues forma parte de la molécula de clorofila.

También se ingiere a través del agua, aunque el contenido en magnesio de esta varía en función de su dureza. De este modo, es mayor en las aguas duras (1.2 mEq/l) que en las aguas blandas (0.04 mEq/l).

#### 3.1.1.2. Requerimientos

Las necesidades diarias para un adulto son de unos 200 a 400 mg (0.30-0.35 mEq/Kg/día). Son algo mayores para el hombre que para la mujer, y las necesidades más elevadas corresponden a niños y a jóvenes entre 10 y 18 años, así como a las embarazadas y madres lactantes.

#### 3.1.1.3. Metabolismo

De la totalidad del magnesio ingerido en la dieta, las dos terceras partes se excretan por las heces, y solamente un tercio se asimila. La fracción eliminada puede variar según las necesidades metabólicas de cada momento, pues existe un balance entre lo absorbido y excretado por orina y heces.

El magnesio se absorbe principalmente a nivel del intestino delgado, bajo la forma de ión libre, aunque el colon también puede hacerlo pero en pequeña cantidad. Los alimentos ricos en proteínas, y sobre todo en calcio, interfieren dicho proceso. Parece ser que este último ión compite con respecto a los lugares de absorción del magnesio, de lo que se deduce que un exceso de calcio podría inhibir parcialmente la absorción del metal<sup>87</sup>. Un aporte insuficiente de vitaminas del grupo B (B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>) en la dieta también produce una inhibición de este proceso. Por el contrario, la

absorción aumenta cuando en la luz intestinal existe una situación de acidosis.

La eliminación del magnesio tiene lugar fundamentalmente por las heces (dos tercios) y en menor proporción por la orina. La mayor parte del magnesio no absorbido es excretada por las heces, siendo mínima la cantidad eliminada en estas procedente de su paso a través de la mucosa intestinal, como lo prueba el hecho de que al inyectar por vía intravenosa magnesio marcado solo una pequeña proporción aparece en el tracto gastrointestinal<sup>87</sup>. Aproximadamente la tercera parte del magnesio dietético es eliminado por la orina, existiendo una relación directa entre el aporte de magnesio nutricional y su eliminación urinaria. Por tanto, es a nivel renal donde se realiza el control principal de la homeostasis de este catión, siendo filtrado en el glomérulo (sólo la fracción no ligada a proteínas) y reabsorbido entre el 60 y el 90% en el túbulo proximal. El magnesio también se elimina por el sudor, aunque en pequeñas cantidades.

Los diuréticos pueden provocar una mayor excreción urinaria de magnesio, y la actividad de ciertas hormonas parecen tener algún efecto sobre sus niveles corporales. Así, la parathormona (PTH) actúa sobre el metabolismo de este catión de la misma forma que sobre el calcio, aumentando la reabsorción tubular, favoreciendo la liberación a la sangre procedente del hueso e incrementando su absorción intestinal, si bien es verdad que hacen falta grandes variaciones del magnesio sérico para que se ponga en marcha la PTH, y que aún no se ha demostrado que sobre el magnesio tenga un efecto feed-back para restaurar la magnesemia a la normalidad, como ocurre en los casos de trastorno de la calcemia. Como este catión es imprescindible en las reacciones desencadenadas por esta hormona, al administrar magnesio se suprimen los síntomas clínicos de pacientes con hipoparatiroidismo que no respondieron al tratamiento con PTH o calcio.

Algunas hormonas aumentan la eliminación renal de magnesio, como son: la somatotropa (STH), que también aumenta la excreción de calcio; la aldosterona, junto con pérdidas de calcio y potasio; los glucocorticoides y hormona antidiurética; las hormonas tiroideas, pues en el hipertiroidismo hay una disminución del magnesio

sérico al aumentar su eliminación urinaria. La insulina produce hipomagnesemia, subsiguiente al paso de magnesio al interior de las células.

#### 3.1.1.4. Contenido y distribución corporal

La cantidad de magnesio presente en el organismo de un adulto sano oscila entre 20 y 28 gr, unos 2000 mEq. Es el cuarto catión más abundante en el organismo, después del sodio, el potasio y el calcio. Es fundamentalmente intracelular, y ocupa el segundo lugar, detrás del potasio, entre las sustancias minerales intracelulares. El 99% del magnesio total del organismo tiene una localización intracelular, del cual un 70% está ligado al hueso y un 29% a los tejidos blandos (sobre todo al músculo estriado y, en menor proporción, al tejido nervioso, hígado, corazón, etc.), estimándose la cantidad de magnesio intraeritrocitaria en unos 4.6 mEq/l (los reticulocitos tienen mayor cantidad de magnesio que las células hemáticas maduras). Tan solo el 1% del magnesio total del organismo se localiza a nivel extracelular, sobre todo en plasma, aceptándose como valores plasmáticos normales los comprendidos entre 1.6 y 2.2 mEq/l.

El magnesio circula en sangre de tres formas: un 55% de forma libre, un 35% unido a proteínas (principalmente a la albúmina) y el resto ligado a sales.

La determinación de magnesio en plasma es fácil de obtener, pero estos datos no expresan el verdadero estado metabólico del metal en el organismo. El magnesio corporal total puede descender hasta un 70% del normal antes de que se modifique su concentración sérica, incluso un nivel sérico elevado no excluye la posibilidad de un déficit global del catión. A pesar de esto, el magnesio sérico constituye una aproximación buena, rápida y simple a la situación del magnesio corporal total.

#### 3.1.1.5. Funciones en el organismo

Se conocen alrededor de 250 enzimas dependientes del magnesio. Es un importante

activador de enzimas hidrolíticas, de fosfatasas (sistemas que transfieren fosfatos) y de ATP-asas (transfieren adenosintrifosfato). Por su efecto sobre estas últimas, va a intervenir en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, etc., y desempeña un papel crucial en el intercambio transmembrana de sodio y de potasio. Regula el desdoblamiento hidrolítico de nucleótidos por medio de ribonucleasas y desoxirribonucleasas. El magnesio estabiliza la organización de los ácidos nucleicos, DNA y RNA. Es necesario para la integración estructural de los ribosomas, interviniendo, a nivel celular, en la síntesis proteica.

A nivel de la unión neuromuscular ejerce un efecto parecido al del curare, bloqueando las placas motoras de las terminaciones nerviosas. Aumentos de magnesio producen un descenso en la liberación de acetilcolina en las placas terminales, con una disminución de la excitabilidad muscular. Por esta razón, las situaciones de déficit de magnesio se acompañan de un aumento de la irritabilidad neuromuscular y de la contractilidad. El magnesio y el calcio actúan sinérgicamente en proporciones de 1:3 a 1:10, pero el aumento relativo de uno de ellos los convierte en antagonistas. El aumento extracelular de potasio da lugar a una despolarización de la placa neural terminal, con liberación de acetilcolina. Por tanto, el magnesio tiene un efecto antagonístico con el potasio.

El magnesio disminuye la conductividad cardíaca (aparición de bradicardia ante concentraciones séricas elevadas de dicho catión), e induce vasodilatación, que conlleva a una hipotensión arterial.

El magnesio tiene un efecto anticoagulante, pues inhibe al calcio como activador de la trombina, y, además, impide la adherencia y la agregación plaquetaria y la estabilización del fibrinógeno. De esta manera puede explicarse la predisposición a padecer trombosis en situaciones de déficit de magnesio en el organismo.

A nivel del sistema nervioso central, el magnesio tiene una acción anestésica. Sobre el aparato digestivo, administrado por vía oral, tiene un efecto laxante por su acción hiperosmolar. Es necesario en los procesos de defensa del organismo,

por su función antianóxima, antialérgica, antianaafiláctica y antiinflamatoria, estimulando la fagocitosis, la formación de anticuerpos y de interferón.

### 3.1.2. DEFICIENCIA DE MAGNESIO

#### 3.1.2.1. Etiología

Son múltiples las causas que pueden comportar un descenso de magnesio en el organismo, hablándose de hipomagnesemia cuando las cifras séricas de este catión son inferiores a 1.6 mEq/l. Algunas de ellas son las siguientes<sup>63,236</sup>:

- a) Ingesta reducida: nutrición deficiente, fluidos intravenosos carentes de magnesio, alcoholismo, anorexia debida a enfermedades neoplásicas y/o quimioterapia.
- b) Absorción deficiente: diarrea crónica, malabsorción, bypass o resección intestinal.
- c) Incremento de la excreción: algunos fármacos (diuréticos, gentamicina), alcoholismo, diabetes mellitus, alteraciones tubulares renales, hipercalcemia, hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, stress, lactancia excesiva.

#### 3.1.2.2. Manifestaciones clínicas

La deficiencia de magnesio puede causar debilidad, temblores, arritmias cardíacas, hipopotasemia e hipocalcemia. Gran parte de la población estadounidense tiene una ingesta inadecuada de magnesio, con una deficiencia crónica latente de dicho metal que ha sido relacionada con arteriosclerosis, infarto de miocardio, hipertensión, cáncer, cálculos renales, síndrome premenstrual y desórdenes psiquiátricos<sup>63</sup>.

Predictores séricos asociados a una deplección clínicamente de magnesio incluyen hipopotasemia (42%), hiponatremia (23%), hipofosfatemia (22%) e hipocalcemia (20%). Estudios clínicos y experimentales sostienen que el magnesio y el

potasio están estrechamente relacionados a nivel celular. Se ha demostrado que el magnesio es muy importante en el metabolismo energético de las células (ATP-asa activada por  $Mg^{2+}$ ), en el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares, retardando las pérdidas así como intensificando la replección celular de potasio. Este papel adquiere especial importancia en pacientes tratados con digitálicos y diuréticos, y en hipertensos. En estos enfermos no solamente se les debería de administrar potasio, sino también magnesio para evitar los problemas que plantea la deplección de potasio en las células y la replección refractaria de potasio asociada a un déficit de magnesio coexistente y no corregido<sup>236</sup>.

### 3.1.3. EXCESO DE MAGNESIO

#### 3.1.3.1. Etiología

Las hipermagnesemias aisladas son, como las hipomagnesemias aisladas, extraordinariamente raras, y generalmente van ligadas a otras desviaciones electrolíticas. Se supone la existencia de una hipermagnesemia cuando los valores séricos de magnesio son superiores a 3 mEq/l, aunque las manifestaciones clínicas solo son apreciables con valores superiores a 6 mEq/l. Es una entidad de rara presentación, siendo las causas más frecuentes que conducen a una sobrecarga de magnesio las siguientes:

- a) Excreción renal deficiente: se ha observado hipermagnesemia en el fallo renal agudo y crónico, y es tratado eficazmente con diálisis<sup>63</sup>.
- b) Aporte excesivo: consumo de antiácidos orales, tratamiento de la eclampsia (vía parenteral), administración de enemas magnesiados.
- c) Alteraciones endocrinas: hipotiroidismo, síndrome de Addison e hiperparatiroidismo.

#### 3.1.3.2. Manifestaciones clínicas

En animales, la administración subcutánea o intramuscular de magnesio produce gangrena gaseosa como resultado de la interacción con

fluidos corporales y subsiguiente generación de hidrógeno y de hidróxido de magnesio. La lesión tisular es reversible. Como resultado de una inhalación por exposición industrial se produce conjuntivitis, catarro nasal, tos y alteración del color de los esputos. La intoxicación que ocurre después de la administración oral de sales de magnesio es rara, pero puede presentarse en caso de deterioro renal. Los síntomas incluyen una caída brusca de la presión arterial y parálisis respiratoria debida a la depresión del sistema nervioso central<sup>67</sup>.

### 3.1.4. MAGNESIO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

En el medio hospitalario la hipomagnesemia se presenta, sobre todo, en pacientes hipokaliémicos, y en aquellos confinados a una unidad de cuidados intensivos. La mayoría de estos enfermos presentan anomalías cardiovasculares, desde arritmias cardíacas y fibrilación auricular hasta hipertensión arterial. Sobre la base de hallazgos epidemiológicos y experimentales, se ha postulado una fuerte asociación entre la ingesta de magnesio dietético (y errores en el metabolismo del magnesio y distribución corporal del mismo), la concentración de este elemento en el 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 utilizando magnesio como medida terapéutica en arritmias refractarias, arritmias asociadas a toxicidad digitálica, infartos de miocardio, angiopatía diabética, ataques isquémicos transitorios, hipertensión y migraña. La evaluación cuidadosa de los niveles de magnesio sérico, intraeritrocitario y urinario debería realizarse de modo rutinario en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>.

Este catión divalente puede ser importante en la etiología de enfermedades en las cuales el vasoespasmó es común. El magnesio es considerado como un débil imitador de los antagonistas del calcio y, por este motivo, podría utilizarse en el tratamiento de diversos tipos de desórdenes vasculares y cardíacos<sup>4</sup>.

Khan y cols.<sup>117</sup> encontraron descensos del calcio sérico en pacientes con hipertensión, isquemia miocárdica aguda e infarto agudo de miocardio, y concentraciones más bajas de magnesio en la isquemia aguda, en relación con sujetos sanos.

Por término medio, la dieta americana es deficiente en magnesio, especialmente en jóvenes, personas alcohólicas y en aquellas sometidas a stress o con enfermedades o que están recibiendo ciertos tratamientos farmacológicos, pues tienen aumentadas las necesidades de magnesio. Las dietas aterogénicas, así como las deficientes en magnesio, intensifican las lesiones cardiovasculares, mientras que una correcta suplementación con magnesio las previene. Los diuréticos y digitálicos pueden aumentar una deficiencia subyacente de magnesio, originando arritmias cardíacas refractarias a no ser que se adicione magnesio al régimen terapéutico. 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, conduciendo a una alcalosis metabólica que interfiere con la replección de potasio, parece prudente la adición de magnesio y de suplementos de cloruro junto con el potasio<sup>212</sup>.

### 3.1.5. MAGNESIO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Son numerosos los estudios que sostienen una relación entre el déficit de magnesio y la fisiopatología de la hipertensión arterial.

Alteraciones en los niveles séricos e intraeritrocitarios 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, con las lógicas repercusiones sobre las cifras tensionales.

### 3.1.5.1. Interrelación entre magnesio, potasio, calcio e hipertensión arterial

Las anomalías en la ingesta de calcio, sodio, potasio y magnesio pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la HTA esencial<sup>146</sup>. Los iones de magnesio son importantes en el mecanismo de contracción de la musculatura 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. Este hecho es muy importante en la etiopatogénesis de la hipertensión arterial. 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 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 de la presión arterial<sup>216</sup>.

Los resultados de la investigación realizada por Shibutani y cols.<sup>214</sup> sugieren, por una parte, que la deficiencia de magnesio es parcialmente responsable del aumento de la presión arterial en niños con antecedentes familiares de hipertensión, y, por otra parte, que la predisposición genética a padecer la enfermedad hipertensiva podría estar estrechamente relacionada con el metabolismo de este elemento.

Para algunos autores<sup>194</sup> las anomalías del metabolismo del magnesio, a nivel intracelular, pueden contribuir a la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial, pues encuentran una deplección significativa de magnesio libre intracelular eritrocitario en estos sujetos y, además, una relación inversa entre estos niveles y la elevación de la presión arterial.

Touyz y cols.<sup>223</sup> observaron un descenso significativo del magnesio, calcio y potasio sérico en los sujetos hipertensos de su estudio. Mientras que el magnesio de las células rojas sanguíneas fue significativamente menor, el contenido de sodio

de las mismas estuvo aumentado, también significativamente, en este grupo de enfermos. Entre el magnesio sérico, magnesio eritrocitario, calcio sérico y potasio sérico se hallaron sendas correlaciones inversas significativas con la presión arterial. Por el contrario, fue observada una correlación positiva entre el sodio eritrocitario y la presión arterial. De todos los electrolitos evaluados, el magnesio (sérico y eritrocitario) fue el que estuvo más estrechamente vinculado con la tensión arterial.

Los iones de magnesio son importantes para la regulación del transporte del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{K}^+$  a través de las membranas celulares, incluyendo las del músculo cardíaco y músculo liso vascular, pues activan la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa. Así, cuando acontece una deplección de  $\text{Mg}^{2+}$  celular (hipoxia, anoxia, isquemia, deficiencia o errores en el metabolismo y transporte de dicho catión), la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y las reservas de fosfágenos podrían verse comprometidas, induciendo alteraciones en la membrana en reposo (despolarización de la membrana). En gran número de células, incluyendo las cardíacas y las de la musculatura lisa vascular, la deplección de magnesio ha sido hallada con una deplección concomitante de potasio. Un daño a nivel miocárdico o vascular da por resultado una captación aumentada de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Ca}^{2+}$ , y pérdidas de  $\text{Mg}^{2+}$  y de  $\text{K}^+$ . Todo parece indicar que el magnesio es importante en el control del tono arteriolar y de la presión arterial, por regulación de los lugares de intercambio  $\text{Mg}^{2+}-\text{Ca}^{2+}$  de la membrana vascular. Un descenso del magnesio extracelular puede producir hipertensión, vasoespasmo y una potenciación de los agentes vasoconstrictores al permitir una entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  excesiva, al mismo tiempo que la potencia de los vasodilatadores se ve reducida. Alteraciones en el magnesio de la membrana vascular traen como consecuencia "escapes" en la membrana arterial y arteriolar, contribuyendo de este modo a un descenso de  $\text{K}^+$  celular y a una ganancia de  $\text{Ca}^{2+}$  y de  $\text{Na}^+$ . Por tanto, la elevación de la presión sanguínea parece estar inversamente relacionada con el nivel de  $\text{Mg}^{2+}$  intracelular y plasmático<sup>6</sup>.

Como los iones de  $\text{Mg}^{2+}$  libre son necesarios para el mantenimiento de los iones de  $\text{Ca}^{2+}$  (por  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasas, tanto en la membrana plasmática

como en la membrana del retículo sarcoplásmico), el  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracelular podría verse aumentado en aquellas condiciones que producen pérdidas celulares de  $\text{Mg}^{2+}$ , exacerbando y contribuyendo de este modo a la elevación de la presión arterial y al vasoespasma coronario<sup>5</sup>.

Son numerosos los estudios que 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 resultados procedentes de investigaciones con animales muestran que una restricción de calcio incrementa, y una suplementación con calcio disminuye, la presión arterial de ratas normotensas e hipertensas. Datos procedentes del I Congreso de Nutrición y Salud elaborados por el Centro Nacional de Estadística Sanitaria, atestiguan la relación entre la ingesta de calcio en la dieta y el riesgo de hipertensión en Estados Unidos. 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<sup>149</sup>.

Hvarfner y cols.<sup>102</sup>, a la vista de los resultados de sus investigaciones, sostienen 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 PTH.

### 3.1.5.2. Interrelación entre magnesio, sistema renina angiotensina aldosterona e hipertensión arterial

Son numerosos los estudios que apuntan una conexión entre el metabolismo del calcio y del magnesio y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

En la hipertensión arterial esencial, el rango de actividad de renina plasmática (ARP) muestra una correlación negativa continua con los niveles séricos de magnesio, y positiva con los de calcio ionizado. En este estudio, realizado por Resnick y cols.<sup>195</sup>, se hallaron niveles séricos de

magnesio más altos en pacientes con hipertensión hiporreninémica y más bajos en enfermos con hipertensión hiperreninémica que en aquellos hipertensos con ARP normal o en controles normotensos. Por el contrario, los niveles séricos de calcio ionizado fueron menores en pacientes con baja ARP y mayores en los que tenían elevada ARP que en aquellos hipertensos normorreninémicos o en controles sanos normotensos.

García Zozaya y cols.<sup>74</sup>, en normotensos con baja ARP, encontraron: menores niveles séricos de calcio ionizado, una correlación significativa entre estos y la ARP, y una correlación inversa con la presión arterial sistólica. Estos cambios son parecidos a los descritos en pacientes hipertensos con baja ARP, especulándose que los normotensos con baja ARP presentan cambios significativos en la relación entre el SRAA y los niveles de calcio y sodio, y que sería un grupo de riesgo para padecer enfermedad hipertensiva. Según esto, una eficaz medida preventiva podría ser el consumo de una dieta pobre en sodio y rica en calcio.

Se han identificado dos mecanismos diferentes de vasoconstricción a largo plazo en la hipertensión arterial esencial:

a) El primer mecanismo está mediado por el sistema renina angiotensina y conlleva un incremento en el músculo liso vascular del calcio libre citosólico movilizado desde depósitos intracelulares; el grado de actividad de este sistema puede ser evaluado por el nivel de renina plasmática y/o por la respuesta hipotensora a fármacos que inhiben el sistema renina, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los beta bloqueantes.

b) El segundo mecanismo vasoconstrictor es independiente del sistema renina, y parece requerir el antecedente de una retención renal de sodio, y estar relacionado con el flujo anormal de calcio a través de la membrana; unos bajos niveles de renina plasmática identifican este tipo de vasoconstricción, la cual también está caracterizada por un bajo calcio sérico ionizado, y se corrige con fármacos que inducen deplección de sodio o por bloqueantes

de los canales del calcio o bloqueantes alfa adrenérgicos.

En el rango medio de los valores de renina, ambos mecanismos contribuyen a la vasoconstricción. Laragh y cols.<sup>130</sup> propusieron una unificación, de manera que la vasoconstricción arteriolar está asociada con un incremento del calcio intracelular y con un descenso de los niveles de magnesio en el músculo liso vascular. En la vasoconstricción consecuenta a una expansión volumétrica por sodio, hay un aumento del calcio citosólico por incrementarse el flujo de este a través de la membrana. En la vasoconstricción mediada por renina, los canales operados por receptor movilizan calcio citosólico desde almacenes intracelulares.

La enfermedad hipertensiva, por tanto, está asociada con anomalías en el metabolismo del calcio. Resnick y cols.<sup>196</sup> han encontrado alteraciones en los niveles circulantes de magnesio y de calcio ionizado, así como en las hormonas que regulan la homeostasis de este último ión: PTH, calcitonina, y 1,25 dihidroxivitamina D (1,25D), con modificaciones paralelas en la actividad de renina plasmática. Los sujetos con hipertensión arterial esencial y perfil de renina baja, presentan las siguientes características: a) bajos niveles de calcio ionizado y el-vados de 1,25D; b) mejor respuesta a bloqueantes de los canales del calcio; y c) presión arterial muy sensible a los efectos de una dieta con sobrecarga de sal, con un descenso significativo de las cifras tensionales en respuesta a la suplementación oral con calcio. En sujetos con un perfil metabólico opuesto (elevada ARP, niveles más altos de calcio sérico ionizado, y más bajos de 1,25D), la presión arterial muestra una relativa insensibilidad a los efectos de una dieta con sobrecarga de sal, así como a la nifedipina, sin presentar una respuesta hipotensora significativa a los suplementos de calcio. Todo esto sugiere que el control hormonal del metabolismo del calcio está vinculado a la actividad del sistema renina así como a la fisiopatología del proceso hipertensivo.

Por último, se ha encontrado una estrecha relación entre los cambios plasmáticos de aldosterona y de magnesio. Posiblemente la

aldosterona contribuya a mantener el estado hipertensivo en la HTA esencial. Esta acción es ejercida directamente a través del riñón, induciendo pequeñas pero constantes pérdidas urinarias de este catión. Así, en hipertensos con elevada ARP y altos niveles plasmáticos de aldosterona, se produciría una depleción crónica de magnesio<sup>73</sup>.

### 3.1.6. MAGNESIO Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

#### 3.1.6.1. Magnesio y diuréticos

Desde hace muchos años los diuréticos llevan siendo utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, habiendo demostrado una buena eficacia y tolerancia.

Las tiazidas incrementan la excreción urinaria de potasio y de magnesio, con una reducción de los niveles séricos de ambos iones que es dosis dependiente. Por este motivo, estos fármacos deberían de ser utilizados en bajas dosis.

El riesgo de arritmia ventricular no es despreciable cuando la hipokalemia afecta a pacientes con enfermedad coronaria o con hipertrofia ventricular izquierda, quienes reciben una terapia digitalica. El riesgo de hiperexcitabilidad parece verse incrementado cuando la hipokaliemia se asocia a toxicidad digitalica<sup>95</sup>. Así, la administración concomitante de suplementos de potasio y de magnesio parece ser beneficiosa para reducir el riesgo de arritmias y de muerte en pacientes hipertensos tratados con diuréticos, pues la suplementación con potasio únicamente no es efectiva para restaurar el balance electrolítico a menos que se acompañe de magnesio<sup>101</sup>.

La terapia a largo plazo con este tipo de fármacos puede ocasionar una deficiencia de magnesio intracelular y una supresión del transporte activo de sodio a través de la membrana celular. Los resultados de este estudio, realizado por Hattori y cols.<sup>96</sup>, también sugieren que al administrar magnesio oral puede descender el sodio intracelular, posiblemente a través de una activación de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, lo cual

contribuiría a reducir la presión arterial. Por todo esto, merece la pena efectuar una suplementación adicional con magnesio en una terapia antihipertensiva basada en el empleo de diuréticos.

Dentro de los diuréticos, las tiazidas y los diuréticos de asa, son los que más favorecen las pérdidas urinarias de magnesio y de potasio. Aunque los valores séricos de ambos iones sean normales en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para la hipertensión o enfermedad cardíaca descompensada, el contenido muscular de potasio y de magnesio está reducido en alrededor del 50% de estos pacientes. La pérdida muscular de estos iones está ligada a una concentración reducida de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , y estas alteraciones pueden producir síntomas musculares, un aumento de la sensibilidad a los digitálicos y arritmias. Así, la evaluación de los niveles de potasio y de magnesio durante un tratamiento con diuréticos debería basarse preferentemente en determinaciones tisulares, siendo la biopsia muscular un método rápido y confiable que pone de manifiesto las situaciones de deficiencia, lo que tiene una gran importancia, pues los descensos de magnesio incrementan las pérdidas de potasio, observándose frecuentemente una reducción simultánea de ambos que debe de ser corregida<sup>57</sup>.

Todo clínico que trate la hipertensión o el fallo cardíaco congestivo debe de considerar la repleción de magnesio y de potasio en pacientes que ya están recibiendo tratamiento diurético o, mejor aún, cómo se puede prevenir la depleción de ambos. La combinación de 75 mg de triamterene y 50 mg de hidroclorotiazida ha demostrado mantener adecuadamente los niveles de potasio y de magnesio, a dosis convenientes<sup>100</sup>.

En esta misma línea de investigación, Widmann y cols.<sup>238</sup> estudiaron los efectos que sobre los electrolitos del plasma y del músculo esquelético tienen la combinación de 37.5 mg de triamterene y 25 mg de hidroclorotiazida administrados diariamente en pacientes que llevaban más de un año con tratamiento diurético para el control de la hipertensión arterial y/o del fallo cardíaco congestivo. Las muestras de sangre y las biopsias de músculo esquelético fueron tomadas antes del estudio y seis meses después de la terapia, encontrando que al cabo de este tiempo los

pacientes tratados con estos fármacos tuvieron un incremento significativo del potasio y del magnesio en el músculo esquelético. A la vista de estos resultados, concluyen que la combinación de triamterene y de hidroclorotiazida parece ser efectiva para preservar el contenido celular de ambos iones.

Otros autores<sup>61</sup> han estudiado el efecto de la combinación de 5 mg de amiloride y 50 mg de hidroclorotiazida sobre los electrolitos plasmáticos y del músculo esquelético, en pacientes que recibieron diuréticos durante más de un año para el tratamiento de la hipertensión arterial y/o del fallo cardíaco congestivo. Después de seis meses de tratamiento, estos enfermos mostraron un incremento significativo de los valores de magnesio y de potasio en el músculo esquelético, junto con un descenso significativo de su presión arterial sistólica. Por tanto, esta combinación farmacológica también es capaz de conservar el equilibrio de potasio y de magnesio en este tipo de pacientes.

### 3.1.6.2. Magnesio y betabloqueantes

En algunas investigaciones<sup>45</sup> se ha comprobado que la administración aislada de beta bloqueantes no afecta los niveles séricos de potasio o de magnesio, mientras que la asociación de betabloqueantes y clortalidona causa un descenso del potasio y del magnesio sérico.

El alprenolol, un beta bloqueante no cardiosselectivo, puede ser administrado a pacientes con cardiopatía isquémica sin el riesgo de inducir disturbios potencialmente cardiotoxicos en los niveles séricos de magnesio y de calcio<sup>179</sup>.

### 3.1.6.3. Magnesio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

En muchos casos de hipertensión arterial, la hipokaliemia es debida a un hiperaldosteronismo secundario, siendo empleo de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina una medida terapéutica eficaz<sup>104</sup>.

Atarashi y cols.<sup>20</sup> examinaron, en ratas, los efectos que el magnesio producía sobre los cambios en la presión arterial media (MAP) y en la concentración plasmática de aldosterona (PAC) ocasionados por la angiotensina II. La infusión de angiotensina II durante 30 minutos aumentaba la PAM y la PAC, mientras que la infusión simultánea de sulfato de magnesio atenuaba la elevación de la MAP y el incremento en la PAC ocasionados por la angiotensina II. Estos efectos del magnesio se vieron abolidos cuando la angiotensina II endógena fue suprimida tras la administración de captopril. Por lo tanto, el magnesio puede atenuar la acción biológica de la angiotensina II. Murdoch y cols.<sup>161</sup> evaluaron los efectos que producía el captopril (25 mg, dos veces al día) en pacientes hipertensos que ya estuvieron recibiendo bendrofluazide. No encontraron evidencias de que el citado inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina alterara las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio o magnesio.

Algunos estudios realizados en enfermos que padecían de hipertensión arterial y que además eran diabéticos, han puesto de manifiesto que el captopril no induce cambios significativos en el volumen de orina ni en los valores séricos y urinarios de sodio, cloruro, calcio y magnesio. La administración de captopril como monoterapia parece ser una manera efectiva y segura para descender la presión arterial en pacientes diabéticos hipertensos, incluso a largo plazo, sin efectos adversos sobre el metabolismo hidrocarbonado<sup>62</sup>.

#### 3.1.6.4. Magnesio y antagonistas del calcio

La contractilidad muscular depende de las acciones e interacciones de dos cationes divalentes,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Hay una serie de antagonistas del calcio orgánicos, mientras que el  $\text{Mg}^{2+}$  (inorgánico) tiene estas mismas propiedades, pero de modo natural y fisiológico. En los estudios realizados hasta ahora, de todos los calcioantagonistas examinados, se ha podido comprobar que solamente el magnesio tiene la capacidad de inhibir el tono vascular miogénico, basal e inducido por hormonas, en todos los tipos de músculo liso vascular. Los resultados obtenidos

con verapamil, nimodipine, nitrendipine y nisoldipine son sugestivos de que existe una heterogeneidad de canales del  $\text{Ca}^{2+}$  en los diferentes músculos lisos microvasculares. Unos son operados por voltaje, y otros por receptor.

El  $\text{Mg}^{2+}$  podría actuar sobre los canales de membrana operados por voltaje, por receptor y por escape. Los bloqueantes orgánicos de los canales del calcio no tienen esta capacidad uniforme, presentando una selectividad cuando se comparan con el  $\text{Mg}^{2+}$ . El  $\text{Mg}^{2+}$  parece ser una clase especial de antagonista de los canales del calcio, que puede ejercer las siguientes funciones: a) bloquea la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ ; b) reduce las resistencias vasculares periféricas y cerebrales; c) mitiga el vasoespasmo coronario, cerebral y periférico; y d) disminuye la presión arterial. A concentraciones micromolares (10-100  $\mu\text{M}$ ), el  $\text{Mg}^{2+}$  puede causar vasodilatación significativa de arteriolas y vénulas intactas en todas las regiones vasculares hasta ahora examinadas. Aunque el  $\text{Mg}^{2+}$  es de tres a cinco veces menos potente que los bloqueantes orgánicos de los canales del  $\text{Ca}^{2+}$ , posee unas propiedades antagonísticas únicas y potencialmente útiles<sup>7</sup>.

El magnesio y el verapamil tienen efectos similares sobre el sistema cardiovascular. Ambos agentes han sido utilizados con éxito para el tratamiento de hipertensión y para la protección de la isquemia miocárdica. Se ha propuesto que el verapamil estimula el sistema de transporte del magnesio y la difusión de magnesio a la célula, de manera que la entrada de este catión se ve intensificada. Hay una supresión de la lenta corriente de entrada de calcio y de la rápida corriente de entrada de sodio en la célula, con un descenso del transporte de calcio y de sodio. El verapamil posiblemente también influya en la corriente de salida de la célula de potasio y de magnesio, alterando la forma y la duración del potencial de acción<sup>215</sup>.

#### 3.1.7. MAGNESIO Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HTA

Hoy en día va en aumento la tendencia de adoptar medidas no farmacológicas para el manejo

de la hipertensión arterial, las cuales incluyen cambios en la ingesta diaria de electrolitos tales como sodio, potasio, calcio y magnesio<sup>25</sup>.

La medicación podría ser eliminada o reducida en muchos casos, al corregir una serie de hábitos dietéticos inadecuados. La reducción de la ingesta de sodio es efectiva en aquella parte de la población que es sensible a la sal. Probablemente sea importante la proporción de sodio a potasio y, en muchas situaciones, resulte eficaz un aumento en la ingesta de potasio junto con un descenso de la de sodio. De manera preventiva puede ser beneficiosa una adecuada ingesta de calcio, y quizás de magnesio (las aguas duras reducirían la incidencia de hipertensión). Estudios en animales, y muy limitados en humanos, han informado sobre los efectos perjudiciales de ciertos metales pesados, tales como el plomo y el cadmio<sup>27</sup>.

En el estudio realizado por Loseva y cols.<sup>138</sup> se comprobó que la prevalencia de hipertensión arterial y de angina de esfuerzo estaba inversamente relacionada con la dureza de las aguas y con los niveles de calcio y de magnesio.

### 3.1.3. MAGNESIO Y METABOLISMO LIPÍDICO

El déficit experimental de magnesio produce daños en la pared arterial, con una pérdida del contenido celular de magnesio y potasio, y con un incremento en el de calcio y sodio. Esto podría explicarse porque el magnesio es necesario para mantener un adecuado nivel celular de potasio. Experimentalmente se ha comprobado que la deficiencia de magnesio puede estar implicada en el desarrollo de las lesiones que caracterizan la enfermedad arteriosclerótica, contribuyendo la deficiencia de potasio a exacerbarlas. La deficiencia de magnesio da lugar a una calcificación vascular, y hay experimentos que indican que la elastina es el lugar inicial de calcificación, con una alteración de su metabolismo. Esta lesión vascular depara en un incremento del contenido de colágeno de la pared arterial, y los bajos niveles de magnesio afectarían probablemente a este proceso por producirse una reabsorción más lenta del colágeno, conduciendo a una acumulación irreversible de tejido conectivo. Por otra parte, la deficiencia severa de magnesio en

ratas origina una marcada hipertrigliceridemia, un descenso en el porcentaje de colesterol vehiculado por la HDL y una reducción en la actividad de la LCAT. El descenso del aclaramiento de los triglicéridos circulantes parece ser el mecanismo que más contribuye a la hiperlipemia. De este modo, la deficiencia de magnesio colabora en la acumulación vascular de lípidos<sup>192</sup>.

Con la administración de suplementos orales de magnesio a pacientes con hipertensión arterial esencial no complicada, se podría descender la presión arterial, a través de la activación de la bomba de sodio, y se reduciría la concentración sérica de lípidos<sup>159</sup>.

Rasmussen y cols.<sup>191</sup>, en un estudio realizado en pacientes con cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio después de tres meses de tratamiento con magnesio administrado por vía oral, hallaron un incremento de la relación apo A-I/apo B, causado por un descenso en la concentración de la apoproteína B. Los triglicéridos y la concentración de las lipoproteínas de muy baja densidad disminuyeron, encontrándose una tendencia hacia el ascenso de la HDL-col después del tratamiento. Estos hallazgos sostienen la hipótesis de que la deficiencia de magnesio puede estar implicada en la patogénesis de la cardiopatía isquémica, por alteración en la composición de los lípidos sanguíneos, en el sentido de predisponer al padecimiento de arteriosclerosis.

Altura y cols.<sup>8</sup> examinaron las repercusiones de las variaciones dietéticas de magnesio sobre el proceso aterogénico. Los suplementos orales con sales de magnesio, en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol, produjeron los siguientes efectos: a) un descenso de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos, tanto en los animales normales como en los arterioscleróticos; y b) una atenuación marcada de dicho proceso. Por tanto, para estos autores, la deficiencia dietética de magnesio aumenta la aterogénesis y estimula (o activa) los macrófagos del sistema retículoendotelial. Por otra parte, el estado hipercolesterolémico puede causar pérdidas de magnesio desde los tejidos blandos hacia el suero, y de este modo enmascarar una deficiencia subyacente de magnesio.

### 3.2. SELENIO

El selenio fue identificado por primera vez como un elemento por Berzelius en 1817. Sin embargo, transcurrieron 140 años hasta que se reconoció su esencialidad biológica y más de 150 para obtener una evidencia inequívoca de dicha esencialidad, independientemente de, o en adición a, su función como sustituto de la vitamina E.

En 1973 fue establecido el papel fisiológico del selenio, cuando se descubrió como componente estructural esencial de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px)<sup>200</sup>.

Todo esto condujo a pensar que dicho oligoelemento ejercería una función importante en los mecanismos celulares antioxidantes de defensa, la cual comprendía tanto la función del selenio como constituyente del enzima GSH-Px, como el papel complementario de la GSH-Px y la vitamina E. La investigación actual sobre este elemento abarca un amplio espectro, incluyendo tanto el efecto protector contra la toxicidad provocada por metales pesados, como sus efectos paliativos en diversas patologías, entre las que figuran el cáncer, artritis, hipertensión, enfermedad cardíaca (Levander, 1982; citado por Reddy CC y Massaro EJ<sup>193</sup>) y cataratas.

#### 3.2.1. GENERALIDADES

##### 3.2.1.1. Fuentes

Los productos alimenticios que proporcionan mayor cantidad de selenio en la dieta son: pescados, especialmente las quisquillas, carnes, productos lácteos y el grano de los cereales. El selenio también ha sido detectado en el aire urbano, presumiblemente a partir materiales que contienen sulfuro<sup>87</sup>.

El principal factor que determina el contenido de selenio de los alimentos es su disponibilidad en el suelo donde dichos alimentos se producen. Otro determinante del contenido de selenio son las proteínas, pues este elemento se encuentra en la fracción proteica de los alimentos, de tal manera que los vegetales con bajo contenido en este principio inmediato, como frutas y verduras, son

fuentes pobres de este oligoelemento. El contenido de selenio de los alimentos de origen animal no es tan variable como en los vegetales, en diferentes áreas geográficas. Esto se debe a que los animales, a diferencia de los vegetales, pueden retener selenio cuando su aporte alimentario es bajo, y excretarlo cuando está en exceso. Así, la carne y otros productos animales se consideran como alimentos cuyo contenido en selenio es prácticamente constante<sup>31</sup>.

#### 3.2.1.2. Requerimientos

Levander y Morris<sup>133</sup> examinaron la ingesta y el balance de selenio en adultos Norteamericanos. La ingesta media de selenio para hombres y mujeres fue de 1.14  $\mu\text{mol}$  (90  $\mu\text{g}$ ) y 0.94  $\mu\text{mol}$  (74  $\mu\text{g}$ ), respectivamente mientras que las pérdidas totales en orina y heces fueron de 1.04  $\mu\text{mol}$  (82  $\mu\text{g}$ ) y 0.79  $\mu\text{mol}$  (62  $\mu\text{g}$ ), respectivamente. Al ajustar el balance y la ingesta en función del peso corporal, las diferencias ligadas al sexo desaparecen y tanto hombres como mujeres precisan aproximadamente 0.013  $\mu\text{mol}$  (1  $\mu\text{g}$ ) de selenio en la dieta por kilogramo de peso y día para mantener el balance.

Estos valores difieren un poco de aquellos referidos para mujeres jóvenes de Nueva Zelanda por Stewart y cols.<sup>217</sup>, quienes necesitaban solamente unos 0.30  $\mu\text{mol}$  (24  $\mu\text{g}$ ) de selenio al día para mantener el balance. Los menores requerimientos se deben probablemente al menor pool corporal total de selenio de estos habitantes, pues consumen dietas bajas de selenio toda su vida respecto a los norteamericanos. Por lo tanto, parece ser que los requerimientos humanos de selenio están en función de la historia previa de exposición dietética a dicho elemento.

Se ha estimado en personas que habitan en áreas deficientes en selenio (bajo contenido y/o disponibilidad del suelo) la ingesta mínima necesaria para prevenir las enfermedades causadas por su deficiencia. No se han encontrado signos de efectos adversos debidos a la falta de selenio en la población de Nueva Zelanda que consume diariamente de 0.35 a 0.40  $\mu\text{mol}$  (28 a 32  $\mu\text{g}$ )<sup>168</sup>. De acuerdo con los investigadores de Nueva Zelanda, una ingesta de 0.25  $\mu\text{mol}/\text{día}$  (20

$\mu\text{g}/\text{día}$ ), representa un requerimiento mínimo para las personas que habitan en este país<sup>217</sup>.

En resumen, la ingesta dietética de selenio varía ampliamente a través del mundo. Las poblaciones con ingestas diarias de 28 a 325  $\mu\text{g}$  subsisten sin presentar ninguna evidencia clara de deficiencia o toxicidad de este elemento. La

enfermedad de Keshan parece estar asociada con una ingesta de selenio diaria inferior a 30  $\mu\text{g}$ <sup>218</sup>.

En 1.980, The Food and Nutrition Board of the US National Research Council estableció y estimó una ingesta diaria dietética de selenio adecuada y segura para humanos (cuadro 3).

Cuadro 3.  
Ingesta diaria dietética de selenio. De Levander, 1982;  
citado por Nevè J, Vertongen F, Mollo J<sup>168</sup>.

	Edad (años)	Ingesta de selenio ( $\mu\text{mol}/\text{día}$ )
Niños pequeños	0-0.5	0.13-0.51 (10-40 $\mu\text{g}$ )
	0.5-1	0.25-0.76 (20-60 $\mu\text{g}$ )
Niños	1-3	0.25-1.01 (20-80 $\mu\text{g}$ )
	4-6	0.38-1.52 (30-120 $\mu\text{g}$ )
	7-11+	0.63-2.53 (50-200 $\mu\text{g}$ )
Adultos		0.63-2.53 (50-200 $\mu\text{g}$ )

### 3.2.1.3. Metabolismo

La mayoría de los compuestos de selenio se absorben eficazmente en el duodeno y yeyuno proximal, lo que sugiere que los humanos carecen de un mecanismo para limitar la absorción de estos compuestos.

La absorción preferente de los derivados orgánicos contra los inorgánicos representa un tema de controversia. El selenio absorbido es rápidamente captado por el hígado y los eritrocitos, y devuelto al plasma en forma metabolizada. Los eritrocitos tienen una función específica en el metabolismo del selenio, reduciéndolo a una forma la cual, después de la extrusión, es capaz de ligarse a proteínas plasmáticas. Hasta ahora, no ha sido identificada una proteína específica transportadora de selenio en sangre humana.

De una forma simplificada, el metabolismo del selenio puede ser descrito así: selenito, selenato y selenoaminoácidos (selenocistina, selenocisteína y selenometionina) son reducidos vía enzimática (glutathion reductasa) y no enzimática, y convertidos a selenuro:  $\text{HSe}^-$ . Este último compuesto, así como otros derivados intermedios tales como selenotrisulfuros, son precursores de las formas de selenio biológicamente activas. Se ha propuesto una incorporación directa de selenoaminoácidos a péptidos por medio de un tRNA específico.

El metabolismo ulterior del selenuro por metiltransferasas conduce a la síntesis de dimetilselenuro y del ión trimetilselenuro. En condiciones fisiológicas, este último derivado es el mayor producto de excreción del selenio en heces y orina. También acontece una excreción

despreciable de dimetilselenuro en el sudor (menos del 5%) y en el aliento (menos del 1%).

En un amplio rango de ingesta diaria de selenio, 0.32-3.00  $\mu\text{mol}$  (25-235  $\mu\text{g}$ ), la excreción urinaria representa de un 55 a un 60% de las pérdidas totales de selenio. En condiciones de exposición alta o tóxica de selenio, la excreción por el sudor y el aliento llega a ser más importante. Algunos estudios con isótopos han demostrado que una parte del selenio recientemente absorbido es rápidamente eliminado en la orina (2 a 5 horas después de la ingestión). Además, los niveles de selenio en orina aumentan rápidamente, con valores que exceden a los observados en el plasma, indicando una excreción preferente de la dosis absorbida antes de que esta sea incorporada al pool plasmático. De esto se deduce que la eliminación de selenio por vía renal es una característica muy importante de su homeostasis corporal<sup>168</sup>.

#### 3.2.1.4. Contenido y distribución corporal

El contenido total corporal de selenio varía para personas de diferentes regiones del mundo. Stewart y cols.<sup>217</sup> establecieron unos valores de 0.05 a 0.13 mmol (4 a 10 mg) para habitantes de Nueva Zelanda.

Analizando muestras de tejidos humanos obtenidos de autopsia, Schroeder y cols.<sup>211</sup> estimaron un pool corporal de selenio de 0.17 a 0.25 mmol (13 a 20 mg) para americanos. Janghorbani y cols.<sup>107</sup> estimaron para hombres jóvenes adultos norteamericanos el siguiente contenido de selenio en el organismo, expresado en  $\mu\text{mol}$  ( $\mu\text{g}$ ): plasma, 4.38 (345); hígado 12.34 (972); bazo, 0.77 (61); páncreas, 0.38 (30); riñón, 4.29 (338); agua extracelular, 26.58 (2093); músculo esquelético, 85.34 (6720); y hueso, 53.34 (4200).

#### 3.2.1.5. Funciones en el organismo

El selenio ejerce importantes funciones en el organismo. Aparte de ser un componente estructural del enzima GSH-Px, puede interactuar con metales pesados e intervenir en el metabolismo

hepático de compuestos extraños, siendo requerido para el proceso de espermatogénesis normal.

El papel biológico del selenio es atribuido a su incorporación en la seleno-cisteína en cada uno de los cuatro lugares catalíticos del enzima glutathion peroxidasa. Este enzima utiliza glutathion para reducir hidroperóxidos orgánicos y proteger a los lípidos de membrana, y posiblemente a proteínas y ácidos nucleicos, contra el daño oxidativo. El selenio es también un componente de la hemo oxidasa. La actividad antioxidante de las enzimas que contienen selenio sugiere una estrecha relación con la vitamina E<sup>67</sup>.

La GSH-Px cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), protegiendo de este modo a la hemoglobina de los eritrocitos del agotamiento oxidativo. La catalasa, la otra enzima activa en la detoxificación del  $\text{H}_2\text{O}_2$ , no compite realmente con la GSH-Px, debido a su distinta localización celular. Además, a diferencia de la GSH-Px, la catalasa es incapaz de reducir hidroperóxidos orgánicos (lípidos). Algunas de las glutathion-S-transferasas muestran una actividad GSH-Px no seleno dependiente, siendo capaces en algunas células (no en la sangre) de reducir hidroperóxidos orgánicos pero no  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Un aumento compensador de la actividad de esta GSH-Px no seleno dependiente se asocia con un descenso de la actividad de la GSH-Px resultante de una deficiencia de selenio. La ingesta de selenio no es el único factor que gobierna la actividad de la GSH-Px, pues ha sido demostrada la influencia de otros factores fisiológicos, patológicos, ambientales y dietéticos (naturaleza de los lípidos de la dieta, status de vitamina E). La deficiencia de selenio produce un descenso de la actividad de la GSH-Px en numerosos tejidos, lo que conduce a un daño celular característico: peroxidación de las membranas y de otros componentes sensibles a la oxidación. Esto proporciona una explicación a muchas de las manifestaciones de la deficiencia de selenio tales como hemólisis, necrosis hepática, degeneración pancreática, cataratas y descenso de las respuestas inflamatorias e inmune.

El selenio puede interactuar en el cuerpo con metales pesados tales como el arsénico, cadmio, mercurio, cobre, plata y plomo. En animales se ha demostrado que puede prevenir el daño testicular y

otros efectos tóxicos inducidos por el cadmio, así como las lesiones causadas a nivel renal y cerebral por el mercurio orgánico e inorgánico. El selenio tiene un efecto moderado o pequeño contra la necrosis hepática o la diátesis exudativa inducida por sales de plata y contra los efectos tóxicos del plomo sobre las células rojas sanguíneas. Es posible que una reacción directa entre el metal y la forma selenuro del selenio conduzca, in vivo, a la formación de selenuro insoluble o estable con  $Hg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Ag^+$  y  $Hg(CH_3)_2$ .

La deficiencia severa de selenio en ratas causa un defecto en la utilización del hemo hepático. La síntesis del hemo no se afecta, pero se cataboliza más hemo en el hígado, siendo menor el disponible para la síntesis de hemoproteínas tales como el citocromo P-450. El efecto no está mediado por la selenoenzima GSH-Px. El selenio protege contra la peroxidación lipídica inducida por el diquat y paraquat. Es de destacar su papel como modificador de enzimas involucradas en el metabolismo de agentes tanto promotores del cáncer como quimioterapéuticos.

En varias especies han sido establecidos unos requerimientos específicos de selenio para la espermatogénesis normal, sin estar implicada la actividad de la GSH-Px. La motilidad de los espermatozoides es muy pobre en animales deficientes en selenio<sup>168</sup>.

### 3.2.2. DEFICIENCIA DE SELENIO

#### 3.2.2.1. Etiología

El déficit de selenio puede deberse a una ingesta inadecuada del mismo o a trastornos digestivos<sup>169</sup>:

#### *Ingesta inadecuada*

Se ha observado en las siguientes situaciones:

a) Poblaciones residentes en áreas con bajo contenido y disponibilidad de selenio en el terreno y en los alimentos tales como algunas zonas de China, Nueva Zelanda, Finlandia, Suiza y Dinamarca. Para prevenir esta

deficiencia se podrían aportar suplementos, por adición de selenio a los alimentos animales o a los fertilizantes.

b) Recién nacidos prematuros y aquellos alimentados con fórmulas lácteas comercializadas no suplementadas con este oligoelemento. Los niños con errores innatos del metabolismo, como fenilcetonuria, requieren dietas que excluyen los alimentos proteicos usuales.

c) Los vegetarianos tienen una menor ingesta de selenio en su dieta, aunque en los lactovegetarianos esta es mayor.

d) Se ha observado una deficiencia de selenio en niños con malnutrición proteico-energética, y también asociada a enfermedades tales como anemia hemolítica. Suelen estar malnutridos los pacientes con cáncer, personas de mayor edad y los consumidores de alcohol.

e) Pacientes con nutrición parenteral total (NPT) a los que se les administran fluidos intravenosos, pues estos contienen cantidades insignificantes de selenio. Se aconseja una suplementación sistemática de selenio en los pacientes sometidos durante más de 20 ó 30 días a NPT. En adultos se recomienda el aporte diario de 0.50-1.90  $\mu\text{mol}$  (40-150  $\mu\text{g}$ ) por vía intravenosa o, si es posible, oral. En deplecciones severas se pueden administrar diariamente 2.53-11.40  $\mu\text{mol}$  (200-900  $\mu\text{g}$ ) durante algunas semanas. Para niños de edades comprendidas entre 6 meses y 6 años se aconseja el aporte intravenoso de 0.018  $\mu\text{mol}$  (1.4  $\mu\text{g}$ ) de selenio/Kg/día u oral de 0.022  $\mu\text{mol}$  (1.7  $\mu\text{g}$ ) de selenio/Kg/día. Algunos autores (Robinson y Thomson, 1981; Nève y cols., 1984; citados por Nevè J, Vertongen F y Molle L<sup>169</sup>) han encontrado una mayor retención de selenio administrado como selenometionina que como selenito sódico.

#### *Trastornos digestivos*

En alcohólicos con y sin cirrosis hepática se ha observado un estado deficiente de selenio como consecuencia del deterioro de la función de este

órgano. La misma hipótesis ha sido propuesta para pacientes con cirrosis biliar primaria<sup>16</sup>.

La malaabsorción o las pérdidas gastrointestinales aumentadas pueden ser las responsables del status de selenio marginal en pacientes con fibrosis quística, síndrome de Down y enfermedad celiaca<sup>98</sup>.

### 3.2.2.2. Manifestaciones clínicas

Se ha podido constatar una deficiencia sérica de selenio en las siguientes enfermedades:

- a) Enfermedad de Keshan. Se trata de cardiomiopatía congestiva fatal que se caracteriza por insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, arritmia y alteraciones electrocardiográficas. Afecta a niños y a mujeres jóvenes que habitan en algunas regiones de China donde el contenido de selenio y la disponibilidad de los terrenos son muy pobres. Presentan una reducida ingesta diaria de selenio en la dieta, de 0.03 a 0.25  $\mu\text{mol}$ , o de 2 a 20  $\mu\text{g}$  (Chen y cols., 1981; citado por Nevè J, Vertongen F y Molle L<sup>168</sup>). La enfermedad fue prácticamente erradicada con la administración a niños de tabletas que contenían selenito de sodio (1.9-3.8  $\mu\text{mol}$  = 150-300  $\mu\text{g}$  de selenio por semana).
- b) Enfermedad de Kaschin-Beck. Es una osteoartropatía endémica del Este de Siberia, Corea del Norte y de algunas zonas de China. Afecta primariamente al cartilago epifisario, cartilago articular y epífisis de crecimiento. Los huesos largos son los que se afectan con más frecuencia, y el cartilago muestra atrofia y necrosis<sup>46</sup>.
- c) Distrofia miotónica. La concentración sérica de selenio en los pacientes con esta enfermedad descende paralelamente con la progresión de la enfermedad<sup>172</sup>. Se ha podido comprobar que pacientes con esta enfermedad tratados durante dos años con selenio y vitamina E mostraron una importante mejoría subjetiva y objetivamente, con aumento de la fuerza muscular y regresión de los hallazgos patológicos electromiográficos<sup>171</sup>.
- d) Distrofia muscular de Duchenne. Se ha podido demostrar un aumento de la peroxidación lipídica y una eliminación incrementada de selenio (Westermarck, 1984; citado por Nevè J, Vertongen F y Molle L<sup>169</sup>).
- e) Alteraciones hematológicas. Fondu y cols.<sup>67</sup> sugirieron que la deficiencia de selenio puede jugar un importante papel en la patogénesis de la anemia hemolítica de la malnutrición proteico-energética en Kivu. Lo, bajos niveles de selenio de estos niños, probablemente debidos a una reducida ingesta de proteínas, y el descenso de la actividad de la GSH-Px pueden ser los responsables del proceso hemolítico. La GSH-Px plaquetaria tiene una función general en la protección contra el daño oxidativo, y otra función específica en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales. Un descenso de su actividad puede afectar a la agregación plaquetaria in vivo, lo que sugiere que esta deficiencia podría jugar algún papel en las enfermedades cardiovasculares. Una deficiencia de GSH-Px plaquetaria ha sido hallada en tres pacientes con tromboastenia de Glanzmann (Ganther y cols., 1976; citado por Nevè J, Vertongen F y Molle L<sup>169</sup>).
- La GSH-Px leucocitaria no solo es importante para la supervivencia de células fagocíticas, sino que también está involucrada en la actividad fagocítica. La deficiencia de GSH-PX se asocia con defectos de la actividad microbicida de células fagocíticas en animales con bajos niveles de selenio<sup>213</sup>. Esto mismo se ha podido observar en unos pocos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, una rara enfermedad hereditaria caracterizada por una capacidad microbicida disminuida de los polimorfonucleares neutrófilos, y en algunos otros pacientes con una susceptibilidad a la infección incrementada (Ganther y cols., 1976; citado por Nevè J, Vertongen F y Molle L<sup>169</sup>).
- f) Enfermedades neurológicas degenerativas. En la lipofuscinosis neuronal ceroida se han descrito bajas concentraciones de selenio en el plasma, comprobándose una mejoría de muchos de los síntomas de la enfermedad tras la suplementación con selenito de sodio y vitamina E. La aceleración de los procesos

oxidativos del síndrome de Down es sugerida por los signos clínicos y bioquímicos de un rápido envejecimiento y de una demencia temprana con degeneración cerebral similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer<sup>198</sup>. La terapia antioxidante ha sido propuesta para aliviar los signos de otras enfermedades degenerativas, a menudo asociadas con bajos niveles de selenio, tales como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson<sup>24</sup>.

g) Cáncer. El déficit de selenio ha sido implicado en la patogénesis de esta enfermedad. Como el selenio es un componente del enzima GSH-Px, la cual protege a las células contra el daño oxidativo, dicho oligoelemento podría ejercer un efecto anticancerígeno<sup>200</sup>. La vitamina E también posee una actividad antioxidante y puede proteger a las grasas poliinsaturadas del daño oxidativo<sup>24</sup>. Willett y cols.<sup>240</sup> encontraron una fuerte asociación entre los bajos niveles de selenio y procesos cancerígenos, tanto a nivel gastrointestinal como prostático.

Los datos resultantes del estudio realizado por Salonen y cols.<sup>204</sup> sugirieron que: a) la deficiencia dietética de selenio está asociada con un riesgo incrementado de cáncer; b) la baja ingesta de vitamina E puede intensificar este efecto; y c) el descenso en la ingesta de vitamina o provitamina A contribuye al riesgo de cáncer de pulmón entre los hombres fumadores con una baja ingesta de selenio. Miyamoto y cols.<sup>154</sup> encuentran niveles séricos de selenio y de vitamina E significativamente menores en pacientes con cáncer de pulmón que en controles, sugiriendo la intervención de un factor familiar en los niveles séricos de selenio y de vitamina E en pacientes con cáncer de pulmón. En este sentido, parece ser que la ingesta elevada de vitamina E protege contra el cáncer<sup>122</sup>.

h) Enfermedades hepáticas. Tanner y cols.<sup>221</sup>, al medir los niveles séricos de selenio y de vitamina E en sujetos con enfermedad hepática alcohólica establecida, en alcohólicos y en controles, encontraron un descenso significativo tanto del selenio en suero como de la vitamina E en el grupo de alcohólicos, con reducción

más marcada del selenio en aquellos que tenían enfermedad hepática. Los niveles séricos de selenio se correlacionaron estrechamente con el estado nutricional, sin hallar cambios en la actividad de la GSH-Px sérica. La actividad de la enfermedad hepática, evaluada por las transaminasas, fue más anormal en los sujetos que padecían una deficiencia combinada de vitamina E y de selenio, comparada con aquellos que tenían niveles normales o una deficiencia aislada. La peroxidación de lípidos séricos fue elevada en los que sufrían una deficiencia combinada, y los valores se correlacionaron significativamente y de modo positivo con las transaminasas séricas.

El abuso del alcohol puede conducir a una lipoperoxidación, lo cual contribuye significativamente a la hepatotoxicidad. Este mecanismo puede explicar el efecto protector de los precursores del glutatión y alfa-tocoferol (vitamina E) en estudios animales. La formación de radicales de oxígeno y de lipoperoxidos podrían ser los agentes mediadores de la toxicidad durante el desarrollo de la cirrosis hepática alcohólica. Estos radicales son capaces de deprimir la síntesis proteica, incluyendo la de selenoproteínas, incrementando el agotamiento de la GSH-Px y de la vitamina E. Sin embargo, aún está poco claro si los bajos niveles séricos de selenio observados en la cirrosis alcohólica aceleran la enfermedad hepática y/o predisponen al desarrollo de carcinoma hepatocelular<sup>1</sup>.

Los niveles sanguíneos de selenio están disminuidos en alcohólicos, incluso en ausencia de enfermedad hepática severa o malnutrición. Estas anomalías son más acentuadas en presencia de enfermedad hepática severa y se correlacionan directamente con la albúmina e inversamente con la bilirrubina<sup>60</sup>.

### 3.2.3. EXCESO DE SELENIO

Sakurai y Tsuchiya<sup>202</sup> estimaron que los síntomas de selenosis crónica en el hombre ocurren si las concentraciones de selenio en los alimentos son aproximadamente 10 a 200 veces

superiores que los niveles normales. Se ha propuesto una ingesta diaria máxima aceptable de selenio de 6.35  $\mu\text{mol}$  (500  $\mu\text{g}$ ) para la protección de la salud humana.

La exposición industrial a hidróxido de selenuro, que ocurre como resultado de una reacción de ácido o agua con el metal selenuro, produce aliento con olor a ajo, náuseas, vértigo y lasitud. También puede ocurrir una irritación nasal y ocular. El envenenamiento agudo por selenio trae consigo efectos sobre el sistema nervioso central, que incluyen nerviosismo, somnolencia y, a veces, convulsiones. Los síntomas de una inhalación crónica son: palidez, alteraciones gastrointestinales, nerviosismo, aliento con olor a ajo, daño hepático y esplénico, anemia, irritación de mucosas y dolor lumbar<sup>27</sup>.

### 3.2.4. SELENIO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Salonen y cols.<sup>203</sup> investigaron la asociación entre los niveles de selenio sérico y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria aguda, así como el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal. Examinaron una población del Este de Finlandia, un área con una mortalidad por enfermedad cardiovascular excepcionalmente alta. El grupo en estudio estuvo representado por personas de 35-59 años que habían muerto de enfermedad coronaria u otra enfermedad cardiovascular o tuvieron infarto de miocardio no fatal, durante un seguimiento de siete años. La concentración media de selenio sérico para todos los casos fue de 51.8  $\mu\text{g/l}$ , y para los controles de 55.3  $\mu\text{g/l}$  ( $p < 0.01$ ). El selenio sérico menor de 45  $\mu\text{g/l}$  estuvo asociado con un riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria de 2.9, un riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular de 2.2, y un riesgo relativo de infarto de miocardio fatal y no fatal de 2.1.

Los resultados obtenidos por estos autores deben de ser interpretados con cautela. En primer lugar, la aparente asociación entre el riesgo cardiovascular con los bajos niveles de selenio séricos bien puede ser falsa y reflejar una asociación entre la ingesta dietética de selenio y factores más directamente relacionados con el desarrollo de enfermedad

coronaria. Por ejemplo, ha sido comunicada una asociación entre la ingesta de diversos elementos traza y vitaminas y el contenido de grasas de la dieta (Räsänen y Pietinen, 1980; citado por Salonen JT, Alftan G, Huttunen JK y cols.<sup>203</sup>). Así, unos bajos niveles séricos de selenio pueden ser solamente un marcador de una alta ingesta de grasas saturadas o de una baja ingesta de ácidos grasos esenciales poliinsaturados, siendo la grasa de la dieta un factor directamente responsable de la arteriosclerosis. En segundo lugar, las concentraciones séricas de las muestras obtenidas en las medidas iniciales no son necesariamente representativas de los niveles medios a lo largo del período de seguimiento, pues el nivel plasmático de este elemento refleja el balance de selenio a corto plazo, de días o semanas<sup>222</sup>. Esto es importante, pues en Finlandia la ingesta de selenio varía de un año a otro en función de la proporción de grano importado (con alto contenido en selenio) al doméstico (pobre en selenio) en la dieta. La ingesta de selenio fue relativamente baja durante el período de seguimiento de este estudio. La asociación entre el bajo selenio sérico y enfermedad isquémica cardíaca es significativa probablemente solo para poblaciones que residen en áreas tales como Finlandia donde la ingesta de selenio es excepcionalmente baja.

Se sabe poco acerca de que la deficiencia de selenio pueda acelerar el proceso arteriosclerótico. La dieta con restricción en selenio reduce la GSH-Px en suero, glóbulos rojos y trombocitos tanto en el hombre como en animales de laboratorio<sup>222</sup>. Teóricamente la disminución en la capacidad de peroxidación podría llevar a una acumulación de peróxidos de lípidos con el consiguiente daño a varios tejidos, incluyendo el endotelio arterial. Además, la GSH-Px juega un papel en la metabolismo de las prostaglandinas<sup>56</sup>. Hay evidencias preliminares de que la deficiencia de selenio influye en la actividad de la lipooxigenasa plaquetaria y posiblemente en la ciclooxigenasa, con un incremento de la agregación plaquetaria<sup>90</sup>.

En el estudio longitudinal caso-control de 33 pacientes con uno o más factores de riesgo de enfermedad coronaria cardíaca y 64 controles realizado por Miettinen y cols.<sup>152</sup>, se comprobó que las concentraciones séricas de selenio en el rango comprendido entre 0.63-1.33  $\mu\text{mol}$  (50-105  $\mu\text{g/l}$ )

no se asociaban con el desarrollo de manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria durante un seguimiento de cinco a siete años.

Al evaluar la actividad de antitrombina III (AT-III) y los niveles de selenio plasmáticos en sujetos con previo infarto de miocardio comparados con controles sanos, se ha encontrado una correlación positiva entre los valores de AT-III y de selenio tanto en pacientes como en controles. El selenio está correlacionado significativamente y de manera negativa con la enfermedad<sup>21</sup>.

Hay evidencias preliminares de que el tratamiento con selenio aumenta los efectos hipotensores del ácido araquidónico en ratas hipertensas (Sirén, 1982; citado por Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK y cols.<sup>203</sup>).

### 3.2.5. SELENIO Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

En relación con el tratamiento farmacológico basado en el uso de diuréticos, Verho y cols.<sup>227</sup> estudiaron en pacientes con hipertensión arterial esencial moderada los efectos de 6 mg de piretanide (una o dos veces al día) sobre los niveles séricos de selenio, en comparación con los que producían 50 mg de hidroclorotiazida más 5 mg de amiloride, antes del tratamiento y después de seis y doce semanas del mismo. Los niveles séricos de selenio por encima de un período de tratamiento de 12 semanas permanecieron inalterados en todos los grupos de estudio, indicando que la homeostasis del selenio no sufre disturbios, en un intervalo de tres meses, ya sea con piretanide o bien con la combinación de un diurético tiazídico y otro ahorrador de potasio.

### 3.2.6. SELENIO Y METABOLISMO LIPÍDICO

Se ha observado una correlación inversa y significativa entre los niveles plasmáticos de selenio y la severidad de la arteriosclerosis coronaria<sup>155</sup>. En el estudio longitudinal caso-control realizado por Miettinen y cols.<sup>152</sup> pudo comprobarse que el contenido de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido eicosapentanoico, ésteres de

colesterol séricos y fosfolípidos estaban relacionados positivamente con la concentración de selenio. Como el bajo contenido de ácidos grasos poliinsaturados es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, podría pensarse que el elevado riesgo coronario en sujetos con una pobre concentración de selenio sérica, menor de 0.57  $\mu\text{mol}$  (45  $\mu\text{g/l}$ ), sería debida no a la deficiencia de selenio, sino a la coexistencia de bajas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados en suero.

Algunos trabajos han puesto de manifiesto que tras la suplementación con selenio durante dos semanas aumenta la actividad de la selenio GSH-Px (un 20%), la concentración de selenio (un 58%) y la de HDL-col sérica (un 43%)

Salonen y cols.<sup>205</sup>, en una población no seleccionada del Este de Finlandia, observaron que la concentración sérica de selenio mostraba una débil asociación positiva con el colesterol plasmático vehiculizado por la HDL, y una fuerte relación inversa con la extensión de la agregación plaquetaria inducida por el ADP. Ni la razón entre la concentración de ascorbato en plasma a colesterol total, ni la relación alfa-tocoferol a colesterol total tuvieron asociación alguna con las lipoproteínas plasmáticas, agregación plaquetaria o prevalencia de enfermedad isquémica cardíaca. Los hombres con hallazgos electrocardiográficos de isquemia al ejercicio mostraron una concentración sérica media de selenio menor que otros. Esta diferencia fue igualmente amplia para hombres sin síntomas o sin previo diagnóstico de enfermedad isquémica.

En el estudio realizado por Gebre-Medhin y cols.<sup>76</sup> midiendo las concentraciones de selenio en suero de niños sanos y de niños con diabetes mellitus tipo I en relación con las concentraciones de lipoproteínas y de apoproteínas séricas, se puso de manifiesto que en niños sanos existía una correlación entre el selenio tanto con el colesterol como con los triglicéridos séricos y sus fracciones LDL y VLDL, pero no con la fracción HDL, y una asociación entre el selenio y apoproteínas, especialmente A-II y C-II. En los niños diabéticos, el selenio sérico estuvo significativamente correlacionado con dichas apoproteínas, pero no con las lipoproteínas o lípidos o alguna de sus

fracciones. Esta investigación sostiene la hipótesis de que el selenio sérico es una parte integrante del sistema de defensa contra la degradación de productos asociados con la LDL y VLDL en humanos jóvenes y sanos. Estas asociaciones no fueron encontradas en la diabetes, lo cual parece sugerir que el sistema de defensa contra la peroxidación lipídica es menos efectivo en esta enfermedad.

### 3.3. ZINC

El zinc es un metal blanco-azulado que en estado biológico se encuentra formando complejos con moléculas orgánicas, y solo una pequeña proporción se encuentra en estado libre. Tiene una alta afinidad por los grupos sulfhidrilos, que son determinantes de la estructura proteica y de la actividad de las metaloenzimas<sup>45</sup>. Fue al comienzo de la década de los 60 cuando en el ser humano se describieron los primeros casos de patología subyacente a un déficit de este metal.

#### 3.3.1. GENERALIDADES

##### 3.3.1.1. Fuentes

Los alimentos con alto contenido proteico son ricos en zinc, a la inversa de lo que ocurre con los hidrocarbonados<sup>45</sup>. De este modo, la mayor fuente dietética de este metal son los productos de origen animal, tales como la carne, las vísceras (sobre todo el hígado), la yema de huevo y, de manera muy particular, las ostras, que lo contienen en gran cantidad. Entre los vegetales destacan los cereales, las legumbres secas, las nueces, el cacao y las especias. Las variaciones en el contenido de los alimentos se deben a diferencias en la capacidad de almacenamiento de las plantas, a la composición del suelo y de los fertilizantes y al distinto contenido en la dieta animal.

El déficit de zinc puede aparecer en plantas que crecen en suelos ricos en zinc, pero que tienen el ión inmovilizado formando complejos con elementos orgánicos. El contenido de zinc en los animales depende directamente de las plantas de las que se alimentan. La presencia de zinc en el agua de conducción pública en ciudades se valora de 0.1

a 0.2 mg/l, valor influido por el tipo de red de distribución y velocidad de flujo; las aguas estancadas en las cañerías suelen tener mayor concentración. La presencia de este elemento en el aire es habitualmente de 0.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ <sup>45</sup>.

##### 3.3.1.2. Requerimientos

Las necesidades dietéticas de zinc no se han llegado a definir bien, y las estimaciones al respecto poseen un valor de aproximación, pues dichas necesidades varían según el peso, la edad y, especialmente, la biodisponibilidad del metal según la fuente de origen o componentes de la dieta. En 1980, The National Academy of Sciences (citado por Dura Trave T y Villa Elizaga I<sup>38</sup>) recomendó la siguiente ingesta dietética diaria de zinc: lactantes (hasta los 12 meses), de 3 a 5 mg; niños de 1 a 10 años, 10 mg; adolescentes y adultos, 15 mg; mujeres gestantes, 20 mg; mujeres lactantes, 25 mg.

##### 3.3.1.3. Metabolismo

Del 20-30% del zinc ingerido en la dieta es absorbido a nivel del intestino delgado, principalmente en el duodeno e ileon, por un proceso aún poco conocido. En el hombre se ha comprobado que utilizando soluciones acuosas de sales estables de zinc, a las dos horas de ingestión se alcanzan los niveles máximos en plasma, y que se tardan tres horas cuando se suministran otros preparados como fuente de dicho metal<sup>35</sup>.

Parece ser que en el mecanismo de absorción interviene un ligante de débil peso molecular o zinc-binding-ligand (ZBL), segregado por el páncreas, y que se encuentra en la leche materna, pero no en la de vaca. Esto explica la eficacia terapéutica de la lactancia materna en la acrodermatitis enteropática. La naturaleza exacta de esta sustancia no se conoce, pudiéndose tratar de ácido picolínico o de un citrato o de una prostaglandina  $E_2$ , al comprobarse que la indometacina disminuye la absorción del metal<sup>44,46</sup>.

La secuencia de absorción se puede resumir de la siguiente manera: 1) secreción pancreática del ligando a la luz intestinal; 2) unión zinc-ligando; 3)

complejo zinc-ligando transportado por las microvellosidades al enterocito; 4) transferencia en el enterocito del complejo a los sitios de unión de la membrana basal lateral; 5) la albúmina no unida al metal interacciona con la membrana y recoge el zinc de los receptores de la membrana. Un exceso de zinc en la dieta promueve que el zinc del enterocito forme uniones con las proteínas de la célula (metalotioneína de la célula intestinal) quedando de esta manera "secuestrado" e impidiendo su unión con la albúmina plasmática, para ser eliminado con las heces por descamación del enterocito.

Se conocen diversos factores que afectan la absorción intestinal de zinc<sup>35,65</sup>: a) la cantidad de zinc contenido en la dieta, ya que se ha podido comprobar que el aprovechamiento del zinc radiactivo aumenta cuando la alimentación es pobre en este elemento, y que disminuye en caso contrario; b) la forma química de zinc que se ingiere con la dieta, pues los óxidos, sulfatos y carbonatos se absorben sin dificultad, al igual que el zinc metal, mientras que el sulfito o la mezcla de óxidos de zinc, hierro y manganeso son prácticamente inabsorbibles; c) el contenido de zinc en la mucosa intestinal, pues si este es elevado se absorberá menor cantidad de metal, y a la inversa.

Existe una inhibición competitiva de absorción entre el zinc y el cobre, así como entre el zinc y el cadmio. También existe interacción competitiva entre el zinc inorgánico y el hierro no hemo, no ocurriendo esto cuando el hierro es de tipo hemo y el zinc está en forma orgánica. El magnesio no tiene efecto sobre su absorción, mientras que el estaño la limitaría, como el calcio. Los filatos y las fibras reducen su absorción, como también lo hace una alimentación a base de soja. Por este motivo, el zinc de los alimentos vegetales es más difícilmente absorbible, puesto que son ricos en filatos, calcio, hemicelulosa y diversos complejos de aminoácidos e hidratos de carbono, factores todos ellos que reducen la biodisponibilidad del zinc, e incluso se potencian entre ellos. Existen evidencias de que sustancias de bajo peso molecular capaces de unirse al zinc facilitan la absorción del metal. Entre estos ligandos se encuentran el ácido cítrico y el picolínico, los aminoácidos y prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>, etc.<sup>35,54</sup>.

El zinc se excreta fundamentalmente por las heces. La mayor parte corresponde al zinc dietético no absorbido, aunque una pequeña cantidad (1-2 mg/día) es de origen endógeno, procedente del jugo pancreático, bilis, jugo gástrico y secreciones de colon y ciego. La eliminación urinaria oscila entre 0.1 y 0.7 mg/día, cantidades que son muy constantes y que no se modifican significativamente con las variaciones del ingreso dietético. Esto hace suponer que el riñón tiene una capacidad limitada de excreción del metal, y solo la acción de ciertas sustancias quelantes y situaciones patológicas varían significativamente la zincuria. Por el sudor se pueden eliminar cantidades próximas a 0.5 mg/día, cifras que aumentan en climas cálidos.

Otras vías de excreción menos importantes son la saliva, donde se han hallado concentraciones de 8 µg/100 cc, y el semen, con valores entre 100 y 200 ppm<sup>38,65</sup>.

#### 3.3.1.4. Contenido y distribución corporal.

El zinc es uno de los elementos traza más abundantes del organismo. En un hombre sano de 70 Kg de peso se estima que el contenido total de zinc es de 1.4 a 2.3 g, cantidad que representa aproximadamente la mitad de la totalidad del hierro, unas diez veces la de cobre, y más de cien veces la de manganeso. No se han detectado diferencias significativas en los niveles de zinc sérico en relación con la edad. El 98% del zinc total del organismo es intracelular, hallándose principalmente en el núcleo, las mitocondrias y la fracción sobrenadante. Aunque está ampliamente distribuido en el organismo, destacan por su elevado contenido la piel y las faneras, los ojos, los músculos, el hígado, el páncreas, los testículos, el riñón, las glándulas adrenales, los dientes, los huesos y la sangre<sup>35</sup>.

Las concentraciones más altas de zinc se encuentran en distintos tejidos oculares y en la próstata (500 µg/g). El hígado, el riñón, el músculo y el hueso contienen valores entre 141 y 245 µg/g, el pelo contiene 172 µg/g, y el pulmón, corazón y páncreas lo contienen entre 67 y 135 µg/g.

En la sangre, el zinc se encuentra tanto en el plasma como en el suero, y en todos los elementos celulares. En el plasma se encuentra del 12 al 22% del zinc hemático total, mientras que en el suero hay un 16% más, debido a la desintegración plaquetaria, dilución plasmática y hemólisis. En el plasma se distribuye en un 50% unido a la albúmina, de 30 a 40% a alfa 2 macroglobulinas y en una pequeña cantidad con alfa 1 globulinas y aminoácidos. La concentración plasmática de zinc es de 70 a 110  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en los adultos y de 72 a 157  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en el niño. Los hematíes contienen del 75 al 88% del zinc hemático total, unido en su mayor parte a la anhidrasa carbónica y, en pequeña cantidad y de manera muy laxa, a otras enzimas. El contenido de zinc de los hematíes del recién nacido es la cuarta parte que el de los adultos, por su bajo contenido en anhidrasa carbónica, no alcanzándose valores similares a los del adulto hasta los 12 años de edad. Los valores normales del adulto oscilan alrededor de  $11 \pm 1.3 \mu\text{g}/10^{10}$  células. Los leucocitos y las plaquetas representan el 3% y el 1% del contenido hemático de zinc, respectivamente<sup>58</sup>.

En un trabajo previo determinamos los niveles de zinc sérico, por espectrofotometría de absorción atómica, en 1166 individuos adultos sanos, de 16 a 70 años, de diez regiones diferentes de la provincia de Granada. Los niveles de este metal oscilaron entre 80 y 130  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , comprobando que existían diferencias de zinc sérico entre los individuos de distintas regiones, pero no en relación con la edad. En el estudio global los varones presentaban valores más altos que la mujeres. Sin embargo, este hallazgo no aparecía cuando se consideraban cada una de las regiones por separado<sup>79</sup>.

### 3.3.1.5. Funciones en el organismo

#### *Metaloenzimas zinc-dependientes*

Se definen como metaloenzimas de zinc aquellas metalo-proteínas con actividad catalítica que contienen cantidades estequiométricas de zinc unidas firmemente a un locus activo. El zinc permanece unido a la proteína incluso cuando se aísla esta y es necesario, en todo caso, para la

actividad catalítica. Cuando la unión es más débil se habla de complejo metaloenzimático, requiriéndose la presencia constante de zinc en el medio. En algunos enzimas, el papel del zinc no reside en la actividad catalítica, sino en su capacidad como mantenedor o estabilizador estructural, como regulador, o bien como ambas cosas.

Hoy día se conocen más de un centenar de metaloenzimas implicadas en el metabolismo energético e intermediario, en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas, en los procesos de biosíntesis de ácidos nucleicos y compuestos de tipo hemo, en el transporte de dióxido de carbono y en otras muchas reacciones, como la conversión de angiotensina<sup>197</sup>. Entre ellas figuran la anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, alcohol deshidrogenasa, aldolasa, carboxipeptidasa A, B y C, piruvato carboxilasa, retineno reductasa, colagenasa, RNA y DNA polimerasas, D-lactato citocromo reductasa, fosfoglucomutasa, transcriptasa inversa, fosfolipasa C y enzima convertidora de angiotensina (ECA).

El zinc juega un papel muy importante en el metabolismo del DNA y RNA, lo que explica la influencia del ión en el crecimiento, en la síntesis proteica y en la cicatrización de las heridas, acelerando el estado de epitelización y aumentando el número de células que se reproducen en la capa epitelial. El efecto del zinc en el ciclo celular se atribuye a su papel esencial en la síntesis de DNA y RNA, concretamente en la incorporación de timidina al DNA y de uridina al RNA catalizada por las correspondientes DNA y RNA polimerasas. Otras muchas polimerasas de los ácidos nucleicos son metaloenzimas dependientes de zinc, por lo que este metal desempeña un importante papel en la biosíntesis y catabolismo del DNA y RNA. Se cree que el zinc es un activador de la enzima retineno reductasa necesaria para la visión. Actúa fijando la posición de la retina, pues las inyecciones de ditizona en el ojo provocan desprendimiento de retina y ceguera<sup>35</sup>.

#### *Otras funciones no debidas a metaloenzimas*

Además de intervenir en su síntesis, el zinc participa en la estabilidad macromolecular del DNA

y ribosomas. Este metal interviene en la conservación y resistencia de la membrana celular, y posee un efecto estabilizador de las membranas lisosómicas<sup>65</sup>.

El zinc juega un papel en la inmunidad celular, pues la carencia experimental de zinc produce una atrofia tímica. Interviene en el crecimiento del linfocito, y tiene un papel mitogénico para las células T. La carencia de zinc provoca una deficiencia de la función T-Helper. También ejerce un papel quimiotáctico en los polinucleares neutrófilos y en los monocitos, y la concentración plasmática de zinc disminuye en los procesos infecciosos. Posiblemente este metal intervenga en la percepción del gusto<sup>54,59</sup>.

Además de lo expuesto, este metal también está implicado en diversos procesos, tales como la carcinogénesis, arteriosclerosis y funcionamiento hormonal (gonadotropina, progesterona, testosterona, estrona y hormona adrenocorticotropa). Ejerce un efecto estabilizador sobre la insulina, pudiéndose provocar una diabetes artificial mediante la inyección de ditizona, que fija al zinc e interfiere en la estabilización de esta hormona<sup>35,59,65</sup>.

El zinc iónico parece tener un gran interés en el funcionamiento de la membrana sinovial. Tras los beneficiosos resultados obtenidos en la artritis reumatoide con la administración oral de sulfato de zinc, se postula que este metal pueda tener propiedades antiinflamatorias<sup>59</sup>.

En ratas deficitarias de zinc, se observa una disminución en la síntesis de colágeno<sup>35</sup>.

### 3.3.2. DEFICIENCIA DE ZINC

El déficit de zinc se acompaña de los siguientes hallazgos analíticos: un descenso de la actividad de la fosfatasa alcalina y de la LDH en suero, del zinc urinario, plasmático, eritrocitario y leucocitario, y de un descenso de la enzima timidinoquinasa en el tejido conectivo. Los cambios de zinc plasmáticos se correlacionan bien con el grado de restricción y/o suplementación de zinc, por lo que dicho valor es un buen indicador del status de zinc, en ausencia

de hemólisis o de hipercatabolismo o stress médico-quirúrgico. Los cambios del zinc intrarritrocitario son más lentos<sup>184</sup>.

El ingreso dietético de zinc se refleja también en el contenido de este elemento en el pelo, aunque las variaciones en su contenido no siempre son correlativas con el cuadro clínico de deficiencia de zinc. Se estima como límite bajo de la normalidad la cifra de 70 µg/g, ya que por debajo de estos valores suelen existir manifestaciones clínicas. Aunque esta posibilidad analítica no debe de sustituir a la determinación plasmática, porque no siempre existe paralelismo entre la concentración plasmática del metal y su contenido en pelo, las concentraciones bajas de zinc en este último son altamente indicativas de la existencia de un defecto crónico del metal<sup>58</sup>.

#### 3.3.2.1. Etiología

La deficiencia de zinc en humanos constituye un síndrome bien caracterizado, y entre sus causas destacan las siguientes:

##### *Ingesta inadecuada*

Puede ser debida a malnutrición calórico-proteica o a un aumento de las necesidades, como ocurre en el embarazo y el crecimiento. También hay que destacar dentro de este apartado el uso de leches adaptadas para bebés que no contienen suficiente cantidad de zinc, y el déficit de zinc de pacientes sometidos a nutrición parenteral total prolongada (NPTP) en la que no se ha realizado un adecuado aporte del metal<sup>229</sup>.

##### *Estados patológicos*

Algunas enfermedades interfieren en el control homeostático del zinc, impidiendo su absorción o aumentando su eliminación<sup>35</sup>. Esto se puede observar en las siguientes situaciones: a) alcoholismo crónico y cirrosis hepática, con un bajo contenido de zinc sérico y hepático e hiperzincuria<sup>77</sup>; b) anemia perniciosa, con hiperzincuria; c) trastornos gastrointestinales, especialmente aquellos que cursan

con síndrome de malabsorción de grasas y esteatorrea, con aumento de la excreción fecal de zinc; d) diabetes meliitus, con un aumento de la eliminación de zinc en orina<sup>141</sup>; d) arteriosclerosis; e) psoriasis, ya que la pérdida de gran número de células epiteliales aumenta las necesidades corporales de zinc; f) traumas agudos y crónicos originados por accidentes graves, infecciones supurativas, enfermedades pulmonares, ciertos cánceres, infecciones entéricas, etc., estando causada la hipozincemia en estos casos por las mayores pérdidas del metal por orina, drenajes, diarreas, sudor y un menor aporte de zinc dietético debido a la anorexia; g) causas yatrogénicas, como ocurre en el tratamiento con penicilamina al que están sometidos los pacientes con la enfermedad de Wilson.

#### *Errores genéticos hereditarios*

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que cursa con deficiencia de zinc, debida probablemente a un defecto congénito de la absorción intestinal de este elemento. Se trataría de una anomalía de producción de ZBL<sup>54</sup>.

#### 3.3.2.2. Manifestaciones clínicas

El déficit de zinc se puede manifestar clínicamente por retraso del crecimiento, hipogonadismo masculino, pérdida de peso, anorexia, depresión, irritabilidad, hipogeusia, hiposmia, adaptación patológica a la oscuridad, alopecia, dermatitis exfoliativa distal y periorificial, anemia, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, etc..

La forma de presentación clínica de este síndrome varía según el momento de la vida del individuo en que aparece. Los primeros indicios de una deficiencia de zinc en el hombre los obtuvo Prasad en 1961 y 1963 en adolescentes iraníes y egipcios, cuya dieta consistía fundamentalmente en el consumo de alimentos de origen vegetal, con poca cantidad de zinc disponible. Además, las altas temperaturas conducían a unas elevadas pérdidas de este metal por el sudor. En ambos lugares se observaron síntomas clínicos de enanismo,

hipogonadismo, anemia, hepatoesplenomegalia y otras anomalías endocrinas, así como trastornos gustativos (hipogeusia) y olfativos (hiposmia)<sup>103,105</sup>.

Cuando el déficit de zinc se presenta fuera de la etapa del desarrollo, las manifestaciones son variables. Unas veces aparece en forma de alteraciones de los sentidos, anorexia y depresión; otras veces como un cuadro en el que predominan las lesiones cutáneas de tipo maculopustuloso con tendencia a la rápida diseminación y fácil infección, que aparecen especialmente en los alrededores de la boca, nariz, ano, genitales, ingles y dedos.

#### 3.3.3. EXCESO DE ZINC

La toxicidad del zinc debida a una ingesta excesiva es poco frecuente, aunque se ha informado de la presentación de molestias gastrointestinales y de diarrea después de la ingestión de bebidas almacenadas en utensilios galvanizados<sup>57</sup>.

#### 3.3.4. ZINC Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

El papel del zinc en la arteriosclerosis es controvertido, y las opiniones de los distintos autores al respecto son discordantes.

Primeramente se afirmó que los niveles de zinc en el plasma de estos pacientes estaban descendidos, y que dosis terapéuticas del metal podrían ser beneficiosas<sup>55</sup>. Tras la administración oral de sulfato de zinc durante 29 meses a enfermos con arteriosclerosis avanzada, estos mostraron una clara mejoría clínica y algunos volvieron a realizar sus actividades normales. El zinc podría incrementar el volumen sanguíneo de los vasos dañados que tienen un riego arterial restringido. Además, se pensó que bajas concentraciones de zinc en plasma podrían causar arteriosclerosis en los casos donde actúan microtraumas sobre los vasos y estos no tienen suficiente zinc para su reparación<sup>181</sup>.

En los últimos años se ha tendido a demostrar el efecto contrario. La idea de que la ingesta de zinc juega un importante papel sobre el metabolismo de las lipoproteínas fue originalmente

emitida por Klevay<sup>118,119,120</sup>, quien sugirió que un consumo excesivo de zinc, con un aumento en la relación Zn/Cu en la dieta, causaba hipercolesterolemia, conduciendo a un incremento del riesgo de padecer arteriosclerosis.

En el infarto de miocardio, como en el stress agudo, desciende el zinc plasmático entre las 24-48 horas, y se va elevando gradualmente a medida que el paciente se va recuperando<sup>93</sup>. Este descenso guarda un buen índice de correlación con el aumento de la CPK, y como esta refleja el tamaño de la zona de necrosis, el descenso sérico de zinc se relaciona indirectamente con la extensión de la zona del infarto. Este descenso es mayor en los pacientes con hipertensión arterial, ya que en situación de hipoxia el miocardio de los hipertensos estaría más expuesto a una necrosis más extensa que los normotensos, por el aumento de trabajo y necesidades de oxígeno impuestas por la HTA a la fibra miocárdica<sup>162,163</sup>. También existe una relación, en este caso negativa, entre el descenso de zinc sérico y el incremento de la GOT<sup>34</sup>.

### 3.3.5. ZINC E HIPERTENSION ARTERIAL

Se han descrito trastornos del metabolismo del zinc asociados a la hipertensión arterial debido, según los distintos autores, bien a un déficit o bien a un aumento de los niveles sanguíneos del metal. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que factores nutricionales, tales como un descenso en el contenido de zinc en la dieta, puede contribuir a un aumento en la prevalencia de la HTA en zonas donde está disminuida la ingesta de este metal<sup>66</sup>.

Lazebnik y cols.<sup>131</sup> afirman que la deficiencia de zinc puede estar implicada en la hipertensión arterial durante el embarazo, y comprueban que en parturientas con toxemia preeclámpsica los niveles de zinc plasmático fueron un 19% menores que en controles. Estos hallazgos fueron similares a los de Cherry y cols.<sup>49</sup>. El zinc es un micronutriente esencial que compite con otros oligoelementos, entre los que se encuentra el cadmio, en diversos procesos bioquímicos. Los estados de deficiencia de zinc, como puede ocurrirles a embarazadas que consumen una dieta pobre en proteínas, favorecen

la toxicidad del cadmio, metal incriminado en la etiología de la hipertensión arterial esencial<sup>90</sup>.

En pacientes adultos con hipertensión arterial, en comparación con controles sanos, se ha hallado lo siguiente<sup>23</sup>: a) unos niveles mayores de cadmio en sangre total (CdT) e inferiores de zinc 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 zinc plasmático; c) una correlación positiva entre las cifras tensionales y el CdT, y, por consiguiente, con la relación CdT/ZnP. Arora y cols.<sup>16</sup>, al determinar los niveles de cadmio y de zinc en 100 pacientes con hipertensión arterial esencial, encontraron que los valores medios de cadmio en suero fueron un  $43.34\% \pm 6.5\%$  más altos y los de zinc un  $28.42\% \pm 5.4\%$  más bajos, respecto a los controles normotensos.

Saltman<sup>206</sup>, al estudiar el papel que el zinc puede tener en la fisiopatología de la hipertensión arterial, hace una relación de posibles mecanismos etiopatogénicos, tales como que el descenso de zinc produce hipogeusia, lo que llevaría a una mayor ingesta de sal, conduciendo indirectamente a un estado de hipertensión arterial. También es posible que el zinc 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 zinc sérico.

Otros autores, como Vivoli y cols.<sup>230</sup>, también relacionan el descenso de zinc con la hipertensión arterial. Estudian los niveles de zinc y la actividad de enzimas zinc dependientes, como la fosfatasa alcalina y la LDH, y encuentran un descenso de estas en pacientes hipertensos comparado con controles, así como una relación negativa significativa de tales enzimas con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. García Zozaya y cols.<sup>75</sup> hallan un aumento de la excreción urinaria de zinc en hipertensos esenciales.

No obstante, hay quien relaciona un aumento sérico del contenido de zinc con la hipertensión arterial. En este sentido, Boeckh-Haebisch<sup>26</sup>, en un estudio experimental en ratas hipertensas,

comprueba la existencia de un aumento en el contenido de zinc en todos los tejidos, respecto a ratas normotensas. Henrotte y cols.<sup>97</sup> encuentran mayores cifras de zinc intraeritrocitario en ratas espontáneamente hipertensas. En esta misma línea, se han descrito unas tasas séricas elevadas de zinc en pacientes hipertensos frente a controles sanos normotensos (Calero y cols., 1987; citado por Sampaio Láinz A y Calero Fresneda M<sup>207</sup>).

### 3.3.6. ZINC Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

#### 3.3.6.1. Zinc y diuréticos

Verho y cols.<sup>226</sup> comprobaron que después de tres meses de tratamiento con 6 mg de piretanida o 50 mg de hidroclorotiazida más 5 mg de amiloride en pacientes con HTA moderada no se producían cambios en los niveles séricos de zinc.

Para Mountokalakis y cols.<sup>160</sup>, el tratamiento crónico con diuréticos puede inducir una deficiencia de zinc a través de un aumento de su excreción urinaria. Este hecho ha sido confirmado por Golik y cols.<sup>82</sup> en pacientes con hipertensión arterial esencial tratados con hidroclorotiazida solamente o con hidroclorotiazida más amiloride, sin mostrar este último un efecto ahorrador de zinc en la dosis utilizada.

Los diuréticos, al aumentar la excreción urinaria de zinc, pueden tener un efecto indirecto sobre la enzima convertidora de angiotensina, causando un descenso de su actividad, pues la ECA o kininasa II es una metaloenzima dependiente del zinc<sup>135</sup>.

#### 3.3.6.2. Zinc e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

El zinc es el único metal presente en la estructura molecular de la ECA, enzima de conversión de la angiotensina I a angiotensina II, estimulante de la conversión de aldosterona. Experimentalmente, en ratas se ha comprobado que la privación de zinc disminuye la concentración del metal en plasma, la actividad de la ECA plasmática y testicular, y la presión arterial<sup>92</sup>.

Existe una relación positiva directa entre los niveles de zinc y la actividad de la ECA en plasma<sup>201,237</sup>.

Los sujetos normotensos experimentan una elevación en los niveles de zinc plasmático, de aldosterona y en la actividad de renina plasmática (ARP) tras la administración oral de sulfato zinc, sin variaciones significativas en los valores de presión arterial<sup>96</sup>. Paradójicamente, tras la administración a hipertensos (HTA normorreninémica) de zinc como sobreaporte, aunque provoque un aumento de la concentración de zinc sérico, la ARP y la aldosterona disminuyen significativamente, al igual que la presión arterial diastólica. La explicación de estos hechos se puede encontrar en la peculiar cinética de la enzima de conversión, ya que la ECA es activada por zinc, su cofactor, pero ciertas enzimas homotrópicas, en un modelo de cinética atípica, pueden ser inhibidas por un exceso de sustrato o de cofactor. En los hipertensos, por tanto, se ha observado un fenómeno de saturación de la enzima por el cofactor (un exceso de concentración de zinc provoca la inhibición de la ECA)<sup>37</sup>.

El captopril puede producir ocasionalmente trastornos en el gusto y en el olfato, que han sido atribuidos a la estructura química del fármaco. No obstante se ha sugerido la existencia de un vínculo de unión entre los disturbios del gusto asociados con el uso de IECA y cambios en la concentración plasmática de zinc, pero nuevamente la evidencia de esta relación ha resultado ambigua. En este estudio, realizado por Neil-Dwyer y cols.<sup>167</sup> se comprobó que ni el lisinopril ni el captopril, a dosis terapéuticas producían alteraciones significativas en el umbral del olfato o del gusto, y que ninguno de los cambios observados parecieron correlacionarse con las concentraciones de zinc a nivel plasmático o intraeritrocitario. Para otros autores<sup>2,243</sup>, las anomalías del gusto producidas por el captopril pueden estar relacionadas con cambios en el metabolismo del zinc producidos por el fármaco, sobre todo en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo y a altas dosis.

Algunos estudios indican que la deplección de zinc es una consecuencia improbable de la larga exposición al captopril, al menos en las dosis comúnmente utilizadas para el tratamiento de la

HTA<sup>174</sup>. Sin embargo, Golik y cols.<sup>81</sup> comprueban que tanto el captopril como el enalapril inducen pérdidas renales de zinc, siendo estas mayores en pacientes que reciben captopril, y que la administración de este último fármaco durante tres meses o más genera una deplección de zinc a nivel intraeritrocitario. Estos autores, en otra investigación<sup>80</sup>, estudiaron cuatro grupos de pacientes en tratamiento con un inhibidor de la ECA (captopril), solo o asociado a hidroclorotiazida o furosemida, y con hidroclorotiazida como monoterapia, y un quinto grupo de hipertensos sin medicación. Observaron que se producía un aumento de la relación zinc/creatinina en la orina de todos los grupos en tratamiento respecto a controles sanos e hipertensos no tratados, pero en los dos grupos con tratamiento combinado se producía una menor zincuria. Sugieren que ambos diuréticos inactivan el efecto zincúrico del captopril por unirse a sus grupos sulfhidrilo dentro de la luz tubular.

#### 3.3.6.3. Zinc y antagonistas del calcio

A nivel celular el zinc tiene una acción como antagonista del calcio, pudiendo competir con éste. Inhibiría así el efecto del calcio sobre el microesqueleto celular, responsable de la excitabilidad de la célula<sup>29</sup>.

#### 3.3.6.4. Zinc y betabloqueantes

Son pocos los datos disponibles en la literatura acerca de los efectos de estos fármacos sobre el metabolismo del zinc. No obstante, O'Connor y cols.<sup>174</sup> evaluaron las concentraciones séricas de zinc y de cobre en sujetos hipertensos, antes del tratamiento y después de 5-6 meses de monoterapia oral con captopril o con otros fármacos (propranolol o alfametildopa), comprobando que los niveles de ambos oligoelementos no se alteraban con estos regímenes terapéuticos.

#### 3.3.7. ZINC Y METABOLISMO LIPÍDICO

Se ha observado que la administración de altas dosis de zinc, superiores a 160 mg al día,

provocan un descenso de HDL-col, cosa que no ocurre con dosis bajas, inferiores a 50 mg/día<sup>82</sup>.

También se ha comprobado que el efecto beneficioso del ejercicio físico sobre la HDL-col, aumentándola, no aparece en sujetos sanos que reciben suplementos orales de zinc<sup>84</sup>.

Bustamante y cols.<sup>32,33</sup> han descrito en pacientes con arteriosclerosis la presencia de una hiperzincemia que se correlaciona con el nivel de lípidos circulantes, así como la existencia de una proporción Zn/Cu elevada en relación con el grupo control, acompañándose de cifras altas de colesterol, lípidos totales y triglicéridos. Estos hechos apoyan la hipótesis originalmente emitida por Klevay<sup>119</sup>, en el sentido de que el aumento en la proporción Zn/Cu interviene en la génesis de la arteriosclerosis por alterar el metabolismo de las grasas.

### 3.4. COBRE

El cobre es un nutriente esencial en todas las especies animales en que se ha estudiado. Se ha podido comprobar que cuando el suelo tiene un contenido extremadamente bajo de cobre o alto de molibdeno, aparece deficiencia del primero de estos metales en los animales habitantes del área<sup>175</sup>.

#### 3.4.1. GENERALIDADES

##### 3.4.1.1. Fuentes

Las fuentes principales de cobre son el hígado, los crustáceos y los frutos secos, mientras que los alimentos más pobres en este oligoelemento son los productos lácteos<sup>84</sup>.

##### 3.4.1.2. Requerimientos

Las recomendaciones de Aportes Dietarios de 1980 (Food and Nutrition Board. National Research Council; citado por O'Dell BL<sup>175</sup>) estiman que una ingesta diaria de 2 a 3 mg de cobre en adultos es adecuada y libre de riesgos. Ignorando las pérdidas por el sudor, el balance de cobre se puede mantener

en hombres adultos con una ingesta de 1.3 mg diarios<sup>121</sup>.

#### 3.4.1.3. Metabolismo

Se absorbe entre el 25 y 40% del cobre ingerido, dependiendo de la fuente dietaria y de la cantidad. Su homeostasis se regula por medio del control de la velocidad de absorción a nivel de la mucosa intestinal. La excreción se realiza principalmente por vía biliar y por el tracto gastrointestinal<sup>175</sup>.

El cobre se absorbe a nivel de la parte proximal del intestino delgado. Existe una competición de la absorción entre el cobre y el zinc como con el molibdeno y el cadmio. La absorción es en parte activa, asociada al transporte de los ácidos aminados, o facilitada por ligantes. En el enterocito, una parte del cobre está ligada a una metalotioneína, proteína rica en cisteína, de débil peso molecular, que interviene en la regulación de su absorción. La vitamina C, a grandes dosis, puede ser un antagonista de la absorción del cobre<sup>54</sup>.

Después de la absorción, el cobre sanguíneo es transportado al hígado, formando complejos con albúmina y aminoácidos libres. Esta fracción del cobre plasmático constituye habitualmente el 10% o menos del total de cobre plasmático. La fracción restante está firmemente unida a la ceruloplasmina. Aunque las funciones claves de esta proteína no se conocen, se sabe que cataliza las reacciones oxidativas y transporta cobre hacia los tejidos. La fracción proteica, apoceruloplasmina, se sintetiza en el hígado, donde se agrega el cobre para formar la holoproteína.

Se ha estudiado el papel de la ceruloplasmina tanto en la transferencia de cobre a otros tejidos como en las enzimas dependientes de este metal. Los tejidos tienden a captar el cobre de la ceruloplasmina en forma preferencial con respecto al ión cúprico, y para que la ceruloplasmina sirva como donante directo de cobre a las metaloenzimas debe de entrar intacta en la célula<sup>175</sup>.

El 80% del cobre absorbido es eliminado por la bilis, y el resto proviene de la descamación de

células intestinales. El 1% de cobre es eliminado por la orina<sup>54</sup>.

#### 3.4.1.4. Contenido y distribución corporal

El ser humano adulto contiene en su cuerpo aproximadamente 75 mg de cobre, de los cuales alrededor del 2% se recambia diariamente.

El hígado es el principal órgano de depósito de cobre, y el hígado fetal es especialmente rico en este elemento. Otros órganos con elevada concentración de cobre son el cerebro, el corazón y los riñones, llegando a ser de 10 a 12 µg en el cabello<sup>54,175</sup>.

#### 3.4.1.5. Funciones en el organismo

El cobre es necesario para la utilización del hierro en la síntesis de la hemoglobina. La deplección experimental de cobre hace que el hierro de la ferritina no sea utilizable, lo que es probablemente debido a un descenso en la actividad de la ceruloplasmina<sup>68</sup>.

La ceruloplasmina tiene una importante actividad ferroxidásica, oxidando el hierro ferroso en hierro férrico permitiendo así la incorporación del hierro previamente almacenado sobre la transferrina plasmática, y el transporte hacia la médula ósea<sup>54</sup>.

El hierro plasmático está unido a la transferrina solo como Fe<sup>3+</sup>. La reacción de oxidación del Fe<sup>2+</sup> por el oxígeno molecular es catalizada por una ferroxidasa.

Existen al menos dos ferroxidasas plasmáticas, la ferroxidasa I (ceruloplasmina) y la ferroxidasa II, aunque no está claro si la ceruloplasmina es la enzima clave en condiciones fisiológicas.

Los pacientes con enfermedad de Wilson tienen muy poca ceruloplasmina (o no detectable) y, sin embargo, no tienen anemia o problemas con el metabolismo del hierro. Podría suponerse que una ferroxidasa celular fuera un agente catalítico más efectivo<sup>175</sup>.

La lisil oxidasa es una metaloenzima cúprica, clave en la formación de los enlaces cruzados en el colágeno y elastina. Si no hay una adecuada cantidad de cobre, la actividad de la lisil oxidasa es baja y los enlaces cruzados no se forman, sufriendo el tejido conectivo cambios patológicos<sup>175</sup>.

La molécula de citocromo C oxidasa, último enzima de la cadena de óxido reducción contiene un átomo de cobre y otro de hierro. Este enzima desempeña un papel de gran importancia en el metabolismo energético, y su déficit altera el proceso de síntesis dependiente del ATP, como en la mielogénesis. La tiroxina oxidasa, esencial en la síntesis de la melanina, y la superoxidodismutasa, ocupan igualmente papeles muy importantes. La reducción en la actividad de la ácido ascórbico oxidasa explica en parte las anomalías pseudoescorbútica: observadas a nivel de los huesos cuando hay una carencia de cobre<sup>54</sup>.

### 3.4.2. DEFICIT DE COBRE

#### 3.4.2.1. Etiología

Diversas situaciones pueden ocasionar un déficit de cobre, como son los defectos de aporte o de absorción, regímenes inapropiados, malnutrición proteico-energética, estados prolongados de malabsorción intestinal, fugas exageradas (síndrome nefrótico), y anomalías del metabolismo, como en el síndrome de Menkes<sup>54</sup>.

#### 3.4.2.2. Manifestaciones clínicas

##### *Patología del déficit nutricional de cobre*

Comprende una serie de manifestaciones clínicas, como son anemia, anomalías en el tejido conectivo y alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC)<sup>175</sup>:

a) La anemia hipocroma es indistinguible de la generada por déficit de hierro.

b) Estructura defectuosa de las proteínas del tejido conectivo, por alteración del entrecruzamiento de colágeno y elastina. Dependiendo de la especie, esta alteración

provoca trastornos óseos (fragilidad ósea por falta de maduración del colágeno, más que por un fallo en la mineralización), defectos en el sistema cardiovascular (muerte súbita por ruptura de la aorta, en cerdos y pollos), o defectos en la estructura pulmonar (en ratas se ha observado una patología semejante a la del enfisema pulmonar).

c) Se observó inicialmente en corderos deficientes en cobre una ataxia neonatal o "espalda quebrada". La patología general es análoga a la observada en niños con la enfermedad de Menkes, los cuales tienen un daño neuronal difuso en el SNC. Los cambios en la sustancia blanca son propios de la degeneración axonal secundaria a muerte neuronal, aunque permanece aún sin esclarecer si la base de esta patología por déficit de cobre es la muerte celular o un defecto metabólico en la mielinización.

##### *Patología de la deficiencia genética de cobre*

Incluye la enfermedad de Menkes y la enfermedad de Wilson:

a) La enfermedad de Menkes se trata de una afección recesiva ligada al sexo, afectando solo a varones, y siendo portada la anomalía por el cromosoma X. Analíticamente se caracteriza por un descenso de la tasa de cobre en plasma, a pesar de que se ingieran dietas suplementadas con cobre. La anomalía parece ser debida a un defecto de la absorción del cobre, pues este penetra en el enterocito, pero allí permanece secuestrado. Suele manifestarse alrededor de los tres meses de edad, por una encefalopatía convulsivante. Este síndrome presenta las anomalías de la carencia de cobre pero sin la anemia ni la neutropenia. El cabello es seco, quebradizo y ensortijado. Hay anomalías óseas, lesiones vasculares, cerebrales, urológicas e hipotermia. Los niños suelen morir antes de los dos años<sup>54</sup>.

b) En la degeneración hepatolenticular de Wilson existe hipocupremia con hipoceruloplasminemia. Es una afección autosómica recesiva, ligada a una acumulación

de cobre en los tejidos (hígado, cerebro, riñón y córnea) y a un defecto de la excreción biliar del cobre. Se trata de una anomalía de la ceruloplasmina, con defecto de su síntesis, y trastorno de la incorporación del cobre a su nivel. La sintomatología asocia una afectación hepática con cirrosis, y una hemólisis intravascular. El anillo corneano de Kayser-Fleischer es más tardío. Analíticamente se puede detectar una cupremia inferior a  $9.9 \mu\text{mol/l}$ , una cupruria superior a  $100 \mu\text{gr}/24 \text{ h}$ , y una tasa de ceruloplasmina sanguínea inferior a  $200 \text{ mg/l}$ . El diagnóstico de certeza se basa en la punción biopsica hepática superior a  $250 \mu\text{g/g}$  de tejido fresco<sup>54,175</sup>.

### 3.4.3. EXCESO DE COBRE

La intoxicación por cobre es excepcional en el hombre, pero puede aparecer tras la ingestión masiva de sales cúpricas (recipientes culinarios de cobre) o en enfermos sometidos a un programa de hemodiálisis periódica.

Clínicamente se manifiesta por una gastroenteritis hemorrágica, con vómitos y diarreas, a veces de color verdoso, y por la aparición de un síndrome hemolítico y de alteraciones renales con hematuria<sup>87</sup>.

### 3.4.4 COBRE, SISTEMA CARDIOVASCULAR Y METABOLISMO LIPÍDICO

Klevay<sup>118</sup> ha propuesto que la deficiencia absoluta o relativa de cobre es un importante factor causante de enfermedad cardíaca coronaria. Se puede producir hipercolesterolemia en ratas, bien por privación de cobre o por incremento del cociente Zn/Cu en sus dietas. En animales deficientes en cobre, la síntesis de colesterol desde ácido mevalónico está incrementada, al mismo tiempo que hay una rápida liberación de colesterol desde el hígado al plasma<sup>11</sup>.

Se ha podido comprobar que el déficit de cobre en ratas provoca una disminución de la proporción de ácidos grasos monoinsaturados a saturados en las series  $C_{16}$  y  $C_{18}$  en el tejido adiposo subcutáneo<sup>231</sup>. El déficit de este metal eleva los niveles de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol séricos<sup>180</sup>.

Hay evidencias de que muchas dietas en Estados Unidos proporcionan considerablemente menos cobre que la Dieta Recomendada Permitida, de 2 mg para adultos (Klevay, 1982; citado por Saltman P<sup>206</sup>). No se ha encontrado una correlación directa entre los niveles de cobre y la presión arterial en la población humana.

INTRODUCCION

# **OBJETIVOS**

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

## OBJETIVOS

1. Evaluar en hipertensos, con y sin tratamiento, y en individuos sanos, las cifras tensionales, parámetros hematológicos, lipídicos, bioquímicos y niveles sanguíneos de selenio, magnesio, cobre y zinc.

2. Valorar la acción de los fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes y antagonistas del calcio) sobre estos parámetros en pacientes que llevarán un mínimo de 6 meses en tratamiento antihipertensivo.

3. Estudiar en hipertensos en "blanqueo farmacológico", al menos 20 días, la influencia de las citadas terapéuticas, a los 3 y 6 meses, sobre los parámetros señalados.

4. Investigar las posibles correlaciones entre los cambios (0 y 6 meses) de los distintos parámetros estudiados.

INTRODUCCION

OBJETIVOS

## **MATERIAL Y METODOS**

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. CASUÍSTICA

La casuística integrante de esta investigación está constituida por 90 individuos, distribuidos de la siguiente manera: 30 controles normotensos y 60 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial. A continuación se especifica el número de varones y de mujeres que forman parte de cada uno de los grupos, así como el rango de edad y los valores medios del índice de masa corporal (IMC) y de la edad, con sus respectivas desviaciones estándar (DS).

#### 1.1. GRUPO CONTROL

Está integrado por 30 individuos sanos (12 varones y 18 mujeres), de 30 a 65 años (edad media  $\pm$  DS:  $45.67 \pm 12.15$ ) e IMC  $\pm$  DS:  $25.86 \pm 2.41$ .

#### 1.2. GRUPO DE PACIENTES

Está constituido por 60 sujetos diagnosticados de hipertensión arterial esencial (29 varones y 31

mujeres). Dentro de este se distinguen 2 subgrupos, de 30 pacientes cada uno, según estuviesen o no recibiendo tratamiento farmacológico antihipertensivo. En todos los casos se ha valorado la antigüedad de la hipertensión arterial expresada en años (AHTA).

#### 1.2.1. HIPERTENSOS EN TRATAMIENTO

En este subgrupo se incluyen 30 sujetos en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con beta bloqueantes (BB) o con antagonistas del calcio (ACA):

IECA. 10 individuos (4 varones y 6 mujeres), de 30 a 63 años (edad media  $\pm$  DS:  $45.20 \pm 11.92$ ), IMC  $\pm$  DS:  $28.39 \pm 5.23$  y AHTA  $\pm$  DS:  $3.70 \pm 3.71$ ; captopril (50-150 mg/día), enalapril (5-40 mg/día).

BB. 10 hipertensos (8 varones y 2 mujeres) de 35 a 61 años (edad media  $\pm$  DS:  $47.80 \pm$

8.75), IMC  $\pm$  DS:  $30.12 \pm 4.20$  y AHTA  $\pm$  DS:  $5.70 \pm 3.16$ ; atenolol (50-100 mg/día), bisoprolol (10-20 mg/día).

ACA. 10 pacientes (3 varones y 7 mujeres), de 30 a 65 años (edad media  $\pm$  DS:  $50.90 \pm 13.19$ ), IMC  $\pm$  DS:  $30.53 \pm 4.34$  y AHTA  $\pm$  DS:  $5.70 \pm 4.35$ ; verapamil (240 mg/día), nifedipina (30-40 mg/día).

### 1.2.2. HIPERTENSOS SIN TRATAMIENTO

Dentro del grupo de pacientes, 30 individuos no se encontraban bajo terapéutica antihipertensiva alguna en el momento del inicio de la investigación, pero a lo largo de la misma controlaron sus cifras tensionales con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes o antagonistas del calcio. Las dosis fueron similares a las que utilizaron los enfermos integrantes del subgrupo anterior:

IECA. 10 individuos (2 varones y 8 mujeres), de 37 a 65 años (edad media  $\pm$  DS:  $54.90 \pm 9.29$ ), IMC  $\pm$  DS:  $30.24 \pm 5.72$  y AHTA  $\pm$  DS:  $7.90 \pm 5.24$ .

BB. 10 hipertensos (4 varones y 6 mujeres), de 30 a 65 años (edad media  $\pm$  DS:  $45.40 \pm 12.49$ ), IMC  $\pm$  DS:  $28.53 \pm 3.91$  y AHTA  $\pm$  DS:  $4.50 \pm 3.44$ .

ACA. 10 individuos (8 varones y 2 mujeres), de 36 a 64 años (edad media  $\pm$  DS:  $48.20 \pm 9.61$ ), IMC  $\pm$  DS:  $27.81 \pm 3.95$  y AHTA  $\pm$  DS de  $4.50 \pm 5.34$ .

## 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

### 2.1. GRUPO CONTROL

Los individuos integrantes de este grupo se prestaron voluntariamente a participar en el estudio, debiendo de reunir para ello las siguientes condiciones:

a) Sujetos sanos, varones y mujeres, de edades comprendidas entre 30 y 65 años.

b) No hipertensos (PAS  $\leq$  140 mm Hg y PAD  $\leq$  90 mm Hg).

c) Pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica y lípidos sanguíneos) dentro de la normalidad.

## 2.2. GRUPO DE PACIENTES

La mayoría de los enfermos fueron atendidos en la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de Granada, y otros en el Centro de Salud del Zaidín (Granada).

Todos los individuos se ofrecieron voluntariamente a participar en esta investigación, y los requisitos que debían de cumplir para ello fueron los siguientes:

a) Pacientes de ambos sexos afectos de HTA esencial leve (PAD: 95-104 mm Hg) o moderada (PAD: 105-114 mm Hg), y de edades comprendidas entre 30 y 65 años.

b) Un período de 20 días de "blanqueo farmacológico" antihipertensivo para los pacientes sin tratamiento.

c) Los hipertensos en tratamiento haber intentado controlar sus cifras tensionales durante un tiempo mínimo de 6 meses con el mismo fármaco antihipertensivo (IECA o BB o ACA), y sin asociaciones.

## 3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

### 3.1. GRUPO CONTROL

Se han excluido del estudio a los sujetos sanos que, pese a tener cifras tensionales dentro de la normalidad, presentaran alguna de las siguientes características:

a) Haber sufrido un proceso infeccioso en los tres meses anteriores al estudio.

- b) Hábitos tóxicos (alcohol y/o drogas).

### 3.2. GRUPO DE PACIENTES

Se han excluido a los hipertensos con alguna de las siguientes características:

- a) Pacientes afectos de hipertensión arterial severa (PAD  $\geq$  115 mm Hg), maligna, complicada, refractaria o hipertensión arterial secundaria.
- b) Retinopatía grados III ó IV de la clasificación de Keith-Wegener-Barker.
- c) Intolerancia conocida a los beta bloqueantes, antagonistas del calcio o a los inhibidores de la ECA.
- d) Mujeres embarazadas, en lactancia o en tratamiento con anticonceptivos orales.
- e) Pacientes que hayan padecido un infarto agudo de miocardio o un proceso cerebrovascular.
- f) Alcoholismo crónico, drogadicción o cualquier estado asociado a una obediencia inadecuada por parte del paciente.
- g) Pacientes en tratamiento con carbenoxolona, bicarbonato sódico, corticoides, insulina, hipoglucemiantes orales, o con fármacos cuya finalidad sea corregir la hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.
- h) Pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica  $>$  1.5 mg/dl), diabetes mellitus tipos I y II, hiperpotasemia ( $>$  5.0 mEq/l), proteinuria ( $>$  150 mg/dfa).

## 4. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 4.1. GRUPO CONTROL

A los sujetos integrantes de este grupo se les ha efectuado anamnesis, exploración física completa y pruebas de laboratorio:

Anamnesis. Antecedentes personales y familiares de hipertensión arterial, existencia de posibles enfermedades metabólicas, consumo de fármacos y hábitos tóxicos.

Exploración física. Recogida de cifras tensionales, peso y talla.

Pruebas analíticas en sangre. Comprenden hemograma (glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas), velocidad de sedimentación globular (VSG), bioquímica completa (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, bilirrubina directa e indirecta, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina y amilasa), lipidograma (colesterol total, HDL-col, LDL-col, VLDL, fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos libres, apoproteínas A-I y B), y determinación de los niveles séricos e intraeritrocitarios de zinc, cobre y magnesio, y los de selenio en suero.

### 4.2. GRUPO DE PACIENTES

A estos individuos se les ha realizado anamnesis detallada, exploración física, pruebas de laboratorio y otras exploraciones complementarias:

Anamnesis. Antecedentes familiares de HTA, existencia de enfermedades asociadas (hipercolesterolemia, diabetes, hiperuricemia), factores de riesgo individual (hábito tabáquico, consumo de café, etc.), evolución de la enfermedad, crisis hipertensivas, infarto de miocardio, accidentes vasculo cerebrales y, a las mujeres, padecimiento de hipertensión arterial en los embarazos. En la anamnesis por aparatos se considera, principalmente, la presencia o no de cefaleas, mareos, visión borrosa, pérdidas de conciencia, palpitaciones, taquicardia, disnea de esfuerzo, edemas, claudicación intermitente. Se indaga en la fecha de inicio de la enfermedad hipertensiva y en cómo se llegó al diagnóstico de la misma. Es importante tener en cuenta la medicación antihipertensiva utilizada con anterioridad y el fármaco con el que controla las cifras tensionales en el momento de realizar el estudio,

evaluando en ambos casos el tiempo de duración del tratamiento, dosis y efectos colaterales.

**Exploración física.** Recogida de cifras tensionales y datos de peso y talla, frecuencia cardíaca, pulsos periféricos, presencia de edemas, arritmias, exploración neurológica, del fondo de ojo y del aparato respiratorio.

**Pruebas analíticas en sangre.** Comprenden hemograma, bioquímica, lipidograma y determinación de magnesio y elementos traza.

**Pruebas analíticas en orina.** Incluyen determinación de la densidad, pH, sedimento, proteinuria, glucosuria y electrolitos en orina de 24 horas.

**Otras exploraciones complementarias.** Radiografía anteroposterior y lateral de tórax, electrocardiograma y ecografía renal.

A los 30 hipertensos que se encontraban durante 20 días como mínimo en "blanqueo farmacológico" antihipertensivo se les realizó un seguimiento, con 3 evaluaciones de la presión arterial y de las pruebas analíticas en sangre:

- a) En estado basal, sin estar bajo los efectos de la medicación.
- b) A los 3 meses de tomar el fármaco antihipertensivo que les fue prescrito (IECA o BB o ACA, en monoterapia) a raíz de la primera determinación.
- c) A los 6 meses de instaurar dicho tratamiento.

A los otros 30 pacientes que en el momento de acudir a la consulta llevaban al menos 6 meses en tratamiento con uno de estos tres fármacos, y sin asociaciones, solamente se les realizó una evaluación.

Tanto a los individuos del grupo control como a los hipertensos, se les realizó el estudio analítico tras un período de 12 horas de ayuno nocturno, entre las 8 y 10 a.m..

En cada extracción fue necesario el siguiente volumen sanguíneo: 5 ml para el hemograma, 3 ml para la VSG, 10 ml para las pruebas bioquímicas y lipídicas, y 20 ml para la determinación de magnesio y de elementos traza.

## 5. MÉTODOS ANALÍTICOS

### 5.1. HEMOGRAMA

Las determinaciones integrantes de esta prueba analítica se han realizado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Granada, siguiendo la técnica estándar utilizada por este laboratorio.

### 5.2. ESTUDIO BIOQUÍMICO Y LIPÍDICO

Ha sido llevado a cabo en el laboratorio del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Granada.

#### 5.2.1. OBTENCIÓN Y PROCESO DE LAS MUESTRAS

La muestra de elección para efectuar las determinaciones bioquímicas y lipídicas ha sido el suero recién obtenido de pacientes en ayunas, no aconsejándose que estuviera más de seis horas a temperatura ambiente, ni más de 24 horas en refrigeración (2°C a 8°C), antes de ser analizado. Si se deseaba analizar las muestras con posterioridad, debían de conservarse en estado de congelación.

#### 5.2.2. MATERIAL E INSTRUMENTAL

##### 5.2.2.1. Determinación de pruebas bioquímicas, colesterol total y triglicéridos

El estudio bioquímico, que comprende la determinación sérica de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, bilirrubina directa e indirecta, GOT, GPT, GGT,

fosfatasa alcalina y amilasa, ha sido llevado a cabo con la utilización de Technicon Dax 72, al igual que la determinación de colesterol total y de triglicéridos.

#### 5.2.2.2. Determinación de apoproteínas A-I y B

Las apoproteínas A-I y B se han determinado por Nefelometría (Nefelómetro Array Protein System, Beckman).

#### 5.2.2.3. Determinación de fosfolípidos, ácidos grasos libres, HDL-col, LDL-col y VLDL-col

Para determinar todos estos parámetros lipídicos, se ha empleado el siguiente instrumental de laboratorio:

- Centrífuga Mistral 3000 i, con refrigeración y posibilidad de alcanzar una velocidad de hasta 5000 rpm.
- Baño Termostatado "Selecta", con agitación y calefacción.
- Espectrofotómetro 4010, Boehringer Mannheim.

Por ser manual la determinación de todos ellos, estimamos oportuno especificar la composición de los siguientes reactivos:

Reactivo precipitante de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad.

Reactivo para la determinación de fosfolípidos.

Reactivo utilizado para la determinación de ácidos grasos libres.

Soluciones patrón.

*Reactivo para la determinación de fosfolípidos*

Tris . . . . . 20 mmol/l pH 7.8.

Surfactante . . . . . 3 mmol/l.  
Fenol . . . . . 10 mmol/l.  
Colinoxidasa . . . . . 200 UI/l.  
Fosfolipasa D . . . . . 600 UI/l.  
Peroxidasa . . . . . 1000 UI/l.  
Amino-4-antipirina . . . . . 0.5 mmol/l.

#### *Reactivo precipitante HDL*

Acido fosfotúngstico . . . . . 0.55 mmol/l.  
Cloruro de magnesio . . . . . 25 mmol/l.

#### *Reactivo para la determinación de colesterol en HDL (método Chod-Pap)*

Tampón de fosfato . . . 100 mmol/l pH 7.7.  
Colesterol oxidasa . . . . .  $\geq 80$  U/l.  
Colesterol éster hidrolasa . . . . .  $\geq 140$  U/l.  
Peroxidasa . . . . .  $\geq 500$  U/l.  
Fenol . . . . . 10 mmol/l.  
4-Aminofenazona . . . . . 0.5 mmol/l.  
Ferrocianuro potásico . . . . . 12  $\mu$ mol/l.  
Colato sódico . . . . . 3 mmol/l.  
Surfactantes . . . . . 6.4 g/l.

#### *Reactivo para la determinación de ácidos grasos libres*

Reactivo de color A compuesto por ACS, AOD, CoA, ATP y 4- aminoantipirina.

Disolvente para el reactivo de color A.

Reactivo de color B, compuesto por ACOD, POD y MEHA.

Disolvente para el reactivo de color B.

Ambas mezclas deben disolverse completamente y ser conservadas entre 2° y 10° C. Serán estables durante unos 5 días.

#### *Soluciones patrón*

HDL-col estándar . . . . . 50 mg/100 ml.

Ácidos grasos libres estándar,  
 ácido oleico . . . . . 1.0 mEq/l.  
 Fosfolípidos estándar . . . . 200 mg/100 ml.

### 5.2.3. MÉTODOS

#### 5.2.3.1. Determinación de pruebas bioquímicas, colesterol total, triglicéridos y apoproteínas A-I y B

Para la determinación de todos estos parámetros, se ha seguido la técnica estándar utilizada en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario de Granada.

#### 5.2.3.2. Determinación de HDL-col

Esta prueba está basada en la técnica de Lopes Virella y cols.<sup>136</sup>, modificada por Cano Parra<sup>40</sup>. Se fundamenta en la consecución de dos pasos, que son los siguientes:

- a) Precipitación de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad mediante la adición de ácido fosfotúngstico e iones de magnesio a la muestra. El sobrenadante obtenido después de centrifugar, contiene las HDL.
- b) Determinación de colesterol en el sobrenadante, por método enzimático.

En cuanto a la técnica seguida, las pruebas han sido realizadas por semimicrométodos, empleando 200  $\mu$ l de suero mezclándolos con 500  $\mu$ l de reactivo precipitante. Se deja reposar 10 minutos, procediéndose a centrifugar a 4000 rpm como mínimo durante 20 a 30 minutos. Seguidamente se mezcla 100  $\mu$ l del sobrenadante claro con 1000  $\mu$ l de reactivo de colesterol. El blanco se obtiene con 100  $\mu$ l de agua destilada junto con 1000  $\mu$ l de reactivo de colesterol. Paralelamente se hace un estándar con una concentración conocida de colesterol (50 mg/dl). La mezcla se incuba a 37° C durante 5 minutos y se realiza la lectura en el espectrofotómetro, en onda 546, frente a su blanco de reactivo y en estándar concentración<sup>10</sup>.

#### 5.2.3.3. Determinación de LDL-col

Se aplica la fórmula de Friedewald y cols.<sup>70</sup>:  
 $LDL\text{-col} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-col} + \text{triglicéridos}/5)$ .

#### 5.2.3.4. Determinación de VLDL-col

Su determinación es fácil, conocida la correlación que establecieron Friedewald y cols.<sup>70</sup>. Se obtiene del siguiente cociente:  $\text{triglicéridos}/5$ , siempre y cuando los valores de triglicéridos en las muestras no superen los 500 mg/dl.

#### 5.2.3.5. Determinación de fosfolípidos

Se utiliza el método enzimático colorimétrico, y el fundamento de esta determinación consiste en lo siguiente<sup>218</sup>: los fosfolípidos de la prueba (lecitina, lisolecitina y esfingomielina) son hidrolizados por la acción de la fosfolipasa D, originando colina libre que se determina por la reacción de Trinder. La técnica seguida consiste en mezclar 10  $\mu$ l de suero problema con 1000  $\mu$ l de la solución de trabajo. El blanco lo constituye 10  $\mu$ l de agua destilada y 1000  $\mu$ l de solución de trabajo. El tubo patrón contiene 10  $\mu$ l de reactivo estándar de concentración conocida (310 mg/dl) y 1000  $\mu$ l de solución de trabajo. La intensidad de coloración, debida a la quinonimina, es proporcional al contenido de fosfolípidos. Se miden en espectrofotómetro, en onda 546, frente a su blanco y en estándar concentración.

#### 5.2.3.6. Determinación de ácidos grasos libres

Para efectuar dicha determinación se aplica una técnica colorimétrica enzimática. La prueba se fundamenta en que los ácidos grasos son transformados en sus sales de cobre, las cuales son extraídas de los solventes orgánicos. Dichas sales son completadas con un colorante para su determinación. Alternativamente, los extractos de ácidos grasos libres son tratados con un álcali estándar como indicador ácido-base. Los ácidos grasos libres presentes en el suero, al ser tratados con acetil-CoA sintetasa (ACS), en presencia de CoA y ATP, liberan Acil-CoA, AMP y pirofosfato

(PPI) que, por oxidación producida por la Acil-CoA oxidasa, se transforman en 2,3-Trans-Enoil-CoA y peróxido de hidrógeno. La condensación oxidativa del 2-Metil-N-Etil-(13-hidroxietil)-Anilina (MEHA) con 4-amino-antipirina y en presencia de peroxidasa (POD) produce un cromógeno rojo, cuya intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de ácidos grasos contenida en la muestra.

La técnica semimicrométrica seguida consiste en: a) preparación de un blanco conteniendo 25  $\mu$ l de agua destilada, añadiéndole 0.5 ml de reactivo A; b) adición 0.5 ml de reactivo A a 25  $\mu$ l de la muestra, o suero problema; c) preparación del patrón estándar (25  $\mu$ l) añadiéndole 0.5 ml de reactivo A. Se incuban 10 minutos a 37° C. A continuación se añade a los tres tubos 1 ml de reactivo B. Se deja incubar otros 10 minutos a la misma temperatura. El total de ácidos grasos libres en la muestra se determina midiendo la extensión del color en el espectrofotómetro, en longitud de onda 546, tras ajustar a cero con el blanco y frente a su estándar.

### 5.3. ESTUDIO DE MAGNESIO Y ELEMENTOS TRAZA

Se ha realizado en el laboratorio del Departamento de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de Granada.

#### 5.3.1. OBTENCIÓN Y PROCESO DE LAS MUESTRAS

Un volumen total de 20 ml de sangre se distribuía en dos tubos de ensayo de cristal, uno de ellos con dos gotas de heparina sódica y el otro sin anticoagulante, dejándolos en reposo durante 30 minutos. A continuación se procedía a su centrifugación a 4000 rpm durante 5 minutos, extrayendo con posterioridad el plasma y el suero sobrenadante, respectivamente.

Los hematíes que quedaron después de separar el plasma se sometieron a tres lavados con suero fisiológico (ClNa 0.9%), centrifugando igualmente a 4000 rpm durante 5 minutos en las tres ocasiones. Una vez obtenidos el suero y las células

sanguíneas se conservaron por separado, a una temperatura de -40°C, hasta su posterior análisis. Se descartaron todas las muestras de suero con signos mínimos de hemólisis.

El procedimiento seguido para descontaminar los tubos de cristal consistió en mantenerlos sumergidos en una solución con ácido nítrico al 5% (v/v) durante 24 horas. Con la finalidad de aclararlos, se sometieron a abundantes lavados con agua desionizada, y finalmente a tres lavados con agua suprapura (sistema Milli-Q).

#### 5.3.2. MATERIAL E INSTRUMENTAL

Varía según se determinen los niveles séricos e intraeritrocitarios de zinc, cobre y magnesio, o los valores de selenio en suero:

##### 5.3.2.1. Determinación de cobre, zinc y magnesio en hematíes y en suero

Se ha requerido el siguiente instrumental:

- a) Centrifuga Megafuge 1.0, Heraeus Sepatech.
- b) Vortex.
- c) Espectrofotómetro de Absorción Atómica Perkin-Elmer, modelo 560, equipado con llama.
- d) Lámparas de cátodo hueco.
- e) Reactivos. Están compuestos por:

Diluyente. 3.8 g de cloruro de estroncio hexahidrato (Merck) se disuelven en 500 ml de agua desionizada; se añaden 9 ml de ácido perclórico al 70% y se completa hasta un litro de agua desionizada.

Soluciones madre. Soluciones comerciales del Laboratorio Carlo Erba, que contiene, cada una, una concentración de 1 mg/ml del metal correspondiente.

Patrones de trabajo. Se preparan a partir de la solución madre correspondiente, dos para cada metal, a una concentración de 50 y 100 µg/dl para el magnesio y el cobre, y de 25 y 50 µg/dl para el zinc.

### 5.3.2.2. Determinación de selenio en suero

El instrumental utilizado ha sido el siguiente:

- Horno de grafito, HG-400 Perkin-Elmer.
- Lámpara de descarga sin electrodos.
- Reactivos. Están constituidos por:

Diluyente. Agua suprapura y modificador de matriz (nitrato de níquel).

Solución madre. Titrisol Merk de selenio de 1 mg/ml.

Patrones de trabajo. Se preparan de la solución correspondiente, empleando finalmente la solución hija 0.6 µg/ml.

### 5.3.3. MÉTODOS

La metodología empleada ha sido distinta, según se determinaran los niveles séricos o intraeritrocitarios de zinc, cobre y magnesio, o los de selenio en suero.

#### 5.3.3.1. Determinación de zinc en suero

Se hizo una dilución a 1/5 (0.5 ml de suero más 2 ml de agua desionizada), mezclándolo bien con la ayuda de un agitador mecánico.

A continuación se procedió a la lectura de la cantidad de zinc, en el Espectrofotómetro de Absorción Atómica (EAA) con llama, con las

siguientes condiciones de lectura: longitud de onda 213.9 nm; rendija 0.7 nm; llama oxidante: aire/acetileno.

#### 5.3.3.2. Determinación de cobre en suero

Se diluyó la muestra a 1/5, igual que para el zinc. La lectura se realizó en el EAA con llama. Condiciones de lectura: longitud de onda 324.7 nm; rendija 0.7 nm; llama oxidante: aire/acetileno.

#### 5.3.3.3. Determinación de magnesio en suero

En un matraz, a 0.125 ml de suero se le adicionó agua desionizada hasta completar 25 ml de disolución. Lectura en el EAA con llama, con las siguientes condiciones: longitud de onda 285.2 nm; rendija 0.7 nm; llama oxidante: aire/acetileno.

#### 5.3.3.4. Determinación de zinc, cobre y magnesio en hematíes

Los hematíes se lisaron con cloruro de estroncio: 0.1 ml de muestra más 9.9 ml de cloruro de estroncio. A continuación se centrifugó esta mezcla durante 5 minutos a 4000 rpm. En el sobrenadante se determinaron los distintos metales por EAA con llama, con las condiciones de lectura descritas anteriormente para cada uno de los metales.

Para interpolar los valores séricos e intraeritrocitarios de zinc, cobre y magnesio de las muestras con los valores obtenidos en la lectura de los patrones, se aplicó la siguiente fórmula matemática:

$$X = 1/\text{tg} [\text{atg} (Y_1/X_1) + \text{atg} (Y_2/X_2)/2] * Y * M$$

tg = tangente

atg = arco tangente

$X_1$  = concentraciones de los patrones de trabajo: 50 µg/dl para el magnesio y cobre; 25 µg/dl para el zinc.

$X_2$  = concentraciones de los patrones de trabajo: 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$  para el magnesio y cobre; 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$  para el zinc.

$Y_1$  = absorbancia de los patrones de trabajo ( $X_1$ ) tras la lectura en el EAA.

$Y_2$  = absorbancia de los patrones de trabajo ( $X_2$ ) tras la lectura en el EAA.

$Y$  = absorbancia obtenida tras la lectura de las muestras por EAA.

$X$  = concentraciones de zinc, cobre y magnesio de las muestras después de efectuar la interpolación. Las unidades en que se expresan los niveles de zinc y cobre, tanto séricos como intraeritrocitarios, son  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y las del magnesio  $\text{mg}/\text{dl}$ .

$M$  = valor constante que marca la pendiente de la recta, que en el caso del zinc y cobre séricos es de 5, para el zinc y cobre intraeritrocitario de 100, si se trata de magnesio sérico es de 0.2 y si es magnesio intraeritrocitario de 0.1.

#### 5.3.3.5. Determinación de selenio en suero

Se efectuó por EAA con horno de grafito mediante la técnica de adición, empleando como modificador de matriz nitrato de níquel.

En tres tubos eppendorf se dispusieron las cantidades de 0, 25 y 50  $\mu\text{l}$  de una solución hija de selenio de 0.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Igualmente se agregaron a cada uno de ellos 15  $\mu\text{l}$  del modificador de matriz y 200  $\mu\text{l}$  de suero. Después se adicionó 100, 75 y 50  $\mu\text{l}$  de agua suprapura, respectivamente. Se inyectaron finalmente 10  $\mu\text{l}$  en la cámara de grafito.

Las concentraciones en cada uno de los patrones fue de: 0.0476, 0.0952 y 0.1429  $\mu\text{g}/\text{ml}$  respectivamente.

## 6. MÉTODO ESTADÍSTICO

Con objeto de comparar el grupo control con el de hipertensos en tratamiento y con el de pacientes no tratados, respecto a las variables estudiadas, se realizaron los análisis de la varianza de una vía para cada una de ellas y, si estos fueron significativos, las comparaciones por parejas, siguiendo el esquema de Newmann-Keuls.

Se realizó un ANOVA 1 como el anterior para los 30 pacientes que en el momento de efectuar el estudio controlaban sus cifras tensionales con algún fármaco antihipertensivo del grupo de los IECA, beta bloqueantes o antagonistas del calcio.

Con la finalidad de comparar las diferencias en cuanto a la evolución entre grupos se realizó el análisis de un diseño anidado, con los siguientes factores:

- a) Factor grupo. Tiene 3 niveles (IECA, BB, ACA) y es un factor de efectos fijos.
- b) Factor individuo. Tiene 10 niveles y es un factor de efectos aleatorios que está anidado en el tratamiento.
- c) Factor tiempo. Tiene 3 niveles (basal, tres y seis meses) y es un factor de efectos fijos, cruzado con el factor tratamiento.

En los análisis que dieron significativos se estudiaron las diferencias por parejas por el método de Newmann-Keuls, con el estimador apropiado de la varianza.

En una última fase, y con objeto de poder explicar mejor las variaciones entre tiempos de las distintas variables, se calculó el coeficiente de correlación entre los incrementos de las variables que dieron significativos en el diseño anidado.

INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

# RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

## RESULTADOS

Se han evaluado los siguientes parámetros: cifras medias de presión arterial sistólica y diastólica; valores medios sanguíneos de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, bilirrubina directa e indirecta, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, amilasa, HDL-col, LDL-col, VLDL, fosfolípidos, ácidos grasos libres, apoproteínas A-I y B, colesterol total, triglicéridos; valores medios séricos e intraeritrocitarios de zinc, cobre y magnesio, y niveles de selenio en suero.

Con las variables mencionadas anteriormente se han efectuado una serie comparaciones entre los siguientes grupos de individuos:

1. 30 sujetos controles, 30 hipertensos esenciales en tratamiento al menos durante 6 meses con IECA, BB o ACA, y 30 hipertensos sin tratamiento, los cuales tuvieron un período

de "blanqueo farmacológico" de 20 días como mínimo.

2. 10 hipertensos en tratamiento farmacológico con IECA, 10 con BB y 10 con antagonistas del calcio, por lo menos durante los 6 meses previos al estudio.

3. 10 hipertensos a los que se instaura un tratamiento con IECA, 10 con BB y 10 con ACA, después de un período de "blanqueo farmacológico" de al menos 20 días, y a los que se efectúa un seguimiento temporal: en estado basal (sin terapéutica farmacológica), a los 3 y a los 6 meses de tratamiento.

4. Correlación de las diferencias halladas en los niveles medios de los citados parámetros entre el estado basal y los seis meses de tratamiento, en los 30 hipertensos esenciales a los que se les efectuó el seguimiento temporal.

1. **Controles y pacientes con hipertensión arterial esencial, con terapéutica antihipertensiva (HTA + Fárm) y sin tratamiento (HTA).**

1.1. En la tabla 1 y en la figura 1 se recogen los valores medios de presión arterial en sujetos sanos y en hipertensos. Como era de esperar, son más altos significativamente ( $P < 0.01$ ) en los pacientes que en los controles.

Tabla 1.  
Presión arterial media en los grupos de estudio.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
PAS (mm Hg)	114.17±9.10	161.00±22.64 <sup>1</sup>	156.50±24.84
PAD (mm Hg)	74.50±8.74	95.67±10.73 <sup>1</sup>	96.83±10.94 <sup>1</sup>

HTA : Hipertensos sin tratamiento antihipertensivo

HTA + Fárm : Hipertensos en tratamiento antihipertensivo (IECA, BB, ACA)

1 =  $P < 0.01$  vs controles

- 1.2. De los datos hematológicos solo hay que destacar que las cifras medias de leucocitos presentan valores significativamente superiores

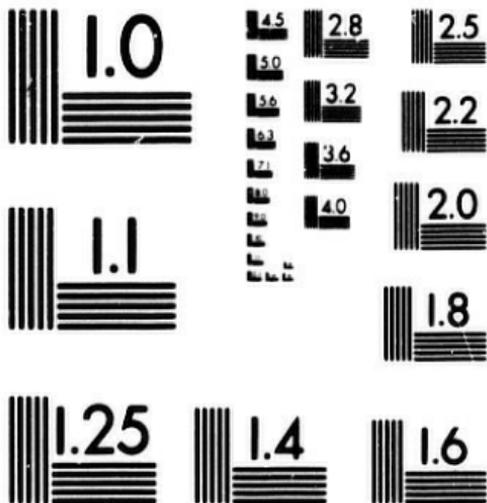
( $P < 0.01$ ) en los hipertensos no tratados con respecto a los individuos sanos y con respecto a los pacientes en tratamiento (tabla 2 y fig. 2).

Tabla 2.  
Valores medios del hemograma en sanos y en pacientes.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
GR ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4.80±0.35	4.95±0.41	4.89±0.52
HGB (g/dl)	14.63±1.16	15.13±1.30	15.00±1.57
HCT (%)	43.09±2.92	44.45±3.64	43.53±4.02
GB ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	6.11±0.99	7.68±1.94 <sup>1</sup>	6.29±1.59 <sup>2</sup>
PLAQ ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	244±56	262±56	260±57

1 =  $P < 0.01$  vs controles

2 =  $P < 0.01$  vs HTA



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART  
 NATIONAL BUREAU OF STANDARDS  
 STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a  
 (ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

1. Controles y pacientes con hipertensión arterial esencial, con terapéutica antihipertensiva (HTA + Fárm) y sin tratamiento (HTA).

1.1. En la tabla 1 y en la figura 1 se recogen los valores medios de presión arterial en sujetos sanos y en hipertensos. Como era de esperar, son más altos significativamente ( $P < 0.01$ ) en los pacientes que en los controles.

Tabla 1.  
Presión arterial media en los grupos de estudio.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
PAS (mm Hg)	114.17±9.10	161.00±22.64 <sup>1</sup>	156.50±24.88 <sup>1</sup>
PAD (mm Hg)	74.50±8.74	95.67±10.73 <sup>1</sup>	96.83±10.94 <sup>1</sup>

HTA : Hipertensos sin tratamiento antihipertensivo

HTA + Fárm : Hipertensos en tratamiento antihipertensivo (IECA, BB, ACA)

<sup>1</sup> =  $P < 0.01$  vs controles

1.2. De los datos hematológicos solo hay que destacar que las cifras medias de leucocitos presentan valores significativamente superiores

( $P < 0.01$ ) en los hipertensos no tratados con respecto a los individuos sanos y con respecto a los pacientes en tratamiento (tabla 2 y fig. 2).

Tabla 2.  
Valores medios del hemograma en sanos y en pacientes.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
GR ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4.30±0.35	4.95±0.41	4.89±0.52
HGB (g/dl)	14.63±1.16	15.13±1.30	15.00±1.57
HCT (%)	43.09±2.92	44.45±3.64	43.53±4.02
GB ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	6.11±0.99	7.68±1.94 <sup>1</sup>	6.29±1.59 <sup>2</sup>
PLAQ ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	244±56	262±56	260±57

<sup>1</sup> =  $P < 0.01$  vs controles

<sup>2</sup> =  $P < 0.01$  vs HTA

1.3. Se han hallado diferencias significativas, y todas ellas en relación con el grupo control, en la comparación de los siguientes parámetros bioquímicos (tabla 3 y figs. 3 a 5): a) cifras medias de glucemia superiores en los hipertensos en tratamiento y niveles más altos de creatinina en los

no tratados ( $P < 0.05$  en ambos casos); b) valores medios de ácido úrico mayores ( $P < 0.01$ ) en todos los hipertensos; y c) cifras más bajas de cloro sérico ( $P < 0.01$ ) en los hipertensos sin tratamiento farmacológico.

Tabla 3.  
Parámetros bioquímicos en los grupos de estudio.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
Glucosa (mg/dl)	91.73±8.20	103.53±17.85	105.07±29.54 <sup>1</sup>
Urea (mg/dl)	34.47±5.79	38.90±11.10	39.10±9.09
Creatinina (mg/dl)	0.91±0.12	1.02±0.19 <sup>1</sup>	0.99±0.14
Ac. úrico (mg/dl)	4.87±0.95	6.20±1.29 <sup>2</sup>	5.86±1.47 <sup>2</sup>
Sodio (mEq/l)	141.93±1.66	141.87±2.19	142.50±2.43
Potasio (mEq/l)	4.36±0.27	4.53±0.28	4.47±0.27
Cloro (mEq/l)	105.97±3.35	103.13±2.22 <sup>2</sup>	104.43±3.02
Calcio (mg/dl)	9.45±0.34	9.62±0.65	9.63±0.42
Fósforo (mg/dl)	3.21±0.48	3.11±0.52	3.05±0.60

1 =  $P < 0.05$  vs controles

2 =  $P < 0.01$  vs controles

1.4. Las pruebas de funcionamiento hepático revelan, y en relación con los controles, que las cifras medias de GPT y de fosfatasa alcalina son más altas de manera significativa ( $P < 0.01$  y  $P < 0.05$  respectivamente) en los hipertensos sin tratamiento, mientras que las de GGT son superiores en toda la población de hipertensos integrantes de la muestra, con significación  $P < 0.05$  (tabla 4; figs. 6 y 7).

1.5. El estudio lipídico (tabla 5 y figs. 8 a 11) pone de manifiesto que los niveles medios de triglicéridos son superiores significativamente ( $P < 0.01$ ), así como los de VLDL ( $P < 0.01$ ) y ácidos grasos libres ( $P < 0.05$ ), en todos los

hipertensos frente a los controles (figs. 8,9 y 11), mientras que los de HDL-col se comportan en sentido inverso,  $P < 0.01$  (fig. 9).

Se han hallado cifras más elevadas de apoproteína A-I en los hipertensos en tratamiento que en los no tratados, aunque inferiores en estos últimos con respecto a los controles, en ambos casos con significación  $P < 0.01$  (fig. 10).

1.6. En la tabla 6 y en las figuras 12 a 17 se recogen los niveles medios de magnesio y de elementos traza. El único hallazgo de relevancia es que las cifras de magnesio sérico e intraeritrocitario son inferiores significativamente ( $P < 0.01$  en ambos casos) en todos los hipertensos,

en relación con los sujetos sanos, y que los niveles intraeritrocitarios de este metal son más altos

( $P < 0.05$ ) en los pacientes en tratamiento que en los no tratados (figs. 13 y 16).

Tabla 4.  
Parámetros de funcionamiento hepático y amilasa en los grupos de estudio.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
Bil. D (mg/dl)	0.20±0.09	0.28±0.21	0.25±0.21
Bil. I (mg/dl)	0.39±0.13	0.53±0.35	0.56±0.37
GOT (U/L)	17.97±3.28	26.33±15.94	25.70±17.74
GPT (U/L)	17.77±6.79	36.13±27.06 <sup>1</sup>	31.17±24.84
GGT (U/L)	15.77±6.79	29.43±23.48 <sup>2</sup>	29.10±20.96 <sup>2</sup>
FA (U/L)	149.87±36.23	177.67±49.00 <sup>2</sup>	171.17±45.98
Amilasa (U/L)	132.93±35.79	139.80±54.03	130.60±40.26

1 =  $P < 0.01$  vs controles

2 =  $P < 0.05$  vs controles

Tabla 5.  
Niveles medios de lípidos séricos en controles e hipertensos.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
HDL-col (mg/dl)	62.63±12.55	49.77±9.80 <sup>1</sup>	52.70±11.31 <sup>1</sup>
LDL-col (mg/dl)	125.90±23.81	130.57±29.65	137.67±36.44
VLDL-col (mg/dl)	16.33±4.72	28.47±11.86 <sup>1</sup>	27.07±17.05 <sup>1</sup>
FL (mg/dl)	215.80±24.15	225.23±44.36	233.03±44.58
AGL (mEq/l)	0.48±0.13	0.61±0.21 <sup>2</sup>	0.60±0.21 <sup>2</sup>
Apo A-I (mg/dl)	180.80±32.69	140.69±37.88 <sup>1</sup>	177.22±43.31 <sup>3</sup>
Apo B (mg/dl)	93.49±19.07	108.40±25.98	95.81±30.53
Col Total (mg/dl)	204.87±26.44	208.80±32.34	217.43±47.43
TG (mg/dl)	81.27±23.57	142.40±59.22 <sup>1</sup>	135.47±85.47 <sup>1</sup>

1 =  $P < 0.01$  vs controles

2 =  $P < 0.05$  vs controles

3 =  $P < 0.01$  vs HTA

Tabla 6.  
Niveles medios de magnesio y de elementos traza en sanos e hipertensos.

	Controles n:30	HTA n:30	HTA + Fárm n:30
Zn sérico ( $\mu\text{g/dl}$ )	107.11 $\pm$ 20.88	113.17 $\pm$ 23.98	108.31 $\pm$ 24.75
Cu sérico ( $\mu\text{g/dl}$ )	148.25 $\pm$ 24.49	143.61 $\pm$ 36.23	136.67 $\pm$ 29.37
Mg sérico (mg/dl)	3.29 $\pm$ 0.22	2.54 $\pm$ 0.26 <sup>1</sup>	2.48 $\pm$ 0.20 <sup>1</sup>
Zn IE ( $\mu\text{g/dl}$ )	950.24 $\pm$ 127.11	956.31 $\pm$ 152.62	983.94 $\pm$ 144.34
Cu IE ( $\mu\text{g/dl}$ )	232.63 $\pm$ 12.39	233.18 $\pm$ 11.55	232.75 $\pm$ 9.02
Mg IE (mg/dl)	4.51 $\pm$ 0.38	3.58 $\pm$ 0.50 <sup>1</sup>	3.91 $\pm$ 0.53 <sup>1,2</sup>
Se sérico ( $\mu\text{g/l}$ )	80.93 $\pm$ 29.90	76.50 $\pm$ 20.08	68.99 $\pm$ 20.76

IE: intraeritrocitario

1 = P < 0.01 vs controles

2 = P < 0.05 vs HTA

2. Hipertensos esenciales en tratamiento farmacológico durante los 6 meses previos al estudio: 10 con IECA, 10 con BB y 10 con ACA.

2.1. En la tabla 7 y en la figura 18 se recogen las cifras medias de presión arterial, las cuales no muestran diferencias significativas en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tabla 7.  
Cifras tensionales medias en 30 hipertensos según tratamiento antihipertensivo.

	IECA n:10	BB n:10	ACA n:10
PAS (mm Hg)	162.00 $\pm$ 30.11	154.50 $\pm$ 21.40	153.00 $\pm$ 24.06
\ PAD (mm Hg)	101.50 $\pm$ 13.95	99.50 $\pm$ 6.85	89.50 $\pm$ 7.25

2.2. En el hemograma únicamente cabe reseñar unas cifras medias de hemáties y de hematocrito más bajas significativamente (P < 0.05)

en los hipertensos que controlan sus cifras tensionales con ACA frente a aquellos que lo hacen con BB (tabla 8; figs. 19 y 20).

Tabla 8.  
Hallazgos hematológicos en hipertensos por grupos de tratamiento.

	IECA n:10	BB n:10	ACA n:10
GR ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4.77 $\pm$ 0.48	5.24 $\pm$ 0.54	4.65 $\pm$ 0.38 <sup>1</sup>
HGB (g/dl)	14.55 $\pm$ 1.59	16.09 $\pm$ 1.51	14.35 $\pm$ 1.06
HCT (%)	42.62 $\pm$ 3.71	46.47 $\pm$ 3.97	41.51 $\pm$ 2.75 <sup>1</sup>
GB ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	7.11 $\pm$ 1.65	5.67 $\pm$ 0.83	6.09 $\pm$ 1.89
PLAQ ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	271 $\pm$ 76	238 $\pm$ 51	273 $\pm$ 35

1 = P < 0.05 vs BB

2.3. No se han hallado diferencias significativas en los valores medios de los parámetros investigados en las pruebas bioquímicas (tabla 9), de funcionamiento hepático y amilasa (tabla 10),

en las determinaciones lipídicas (tabla 11 y figs. 21 a 24), ni tampoco en los niveles medios de magnesio y de elementos traza (tabla 12 y figs. 25 a 30).

Tabla 9.  
Parámetros bioquímicos en 30 hipertensos por grupos de tratamiento.

	IECA n:10	BB n:10	ACA n:10
Glucosa (mg/dl)	106.60 $\pm$ 45.49	103.80 $\pm$ 16.16	104.80 $\pm$ 21.85
Urea (mg/dl)	44.10 $\pm$ 8.42	32.40 $\pm$ 5.56	40.80 $\pm$ 9.14
Creatinina (mg/dl)	1.00 $\pm$ 0.11	0.98 $\pm$ 0.17	0.98 $\pm$ 0.16
Ac. úrico (mg/dl)	6.17 $\pm$ 1.97	6.16 $\pm$ 1.18	5.24 $\pm$ 1.05
Sodio (mEq/l)	143.40 $\pm$ 3.27	142.00 $\pm$ 2.11	142.10 $\pm$ 1.59
Potasio (mEq/l)	4.48 $\pm$ 0.28	4.51 $\pm$ 0.29	4.41 $\pm$ 0.25
Cloro (mEq/l)	105.60 $\pm$ 3.75	103.50 $\pm$ 2.72	104.20 $\pm$ 2.35
Calcio (mg/dl)	9.76 $\pm$ 0.36	9.66 $\pm$ 0.48	9.47 $\pm$ 0.41
Fósforo (mg/dl)	3.25 $\pm$ 0.54	3.00 $\pm$ 0.65	2.89 $\pm$ 0.62

**Tabla 10.**  
Pruebas séricas de funcionalismo hepático y amilasa en hipertensos en tratamiento.

	IECA n:10	BB n:10	ACA n:10
Bil. D (mg/dl)	0.22±0.13	0.33±0.33	0.19±0.08
Bil. I (mg/dl)	0.46±0.23	0.73±0.58	0.51±0.14
GOT (U/L)	19.80±3.88	27.70±8.54	29.60±29.44
GPT (U/L)	24.70±12.38	34.90±17.44	33.90±38.22
GGT (U/L)	27.70±16.57	31.90±23.90	27.70±23.59
FA (U/L)	167.50±44.78	150.20±40.55	195.80±44.55
Amilasa (U/L)	139.40±43.85	116.30±26.04	136.10±47.68

**Tabla 11.**  
Niveles medios de lípidos séricos en hipertensos según tratamiento.

	IECA n:10	BB n:10	ACA n:10
HDL-col (mg/dl)	54.20±12.67	47.30±8.73	56.60±11.12
LDL-col (mg/dl)	140.00±34.84	144.10±50.08	128.90±20.49
VLDL-col (mg/dl)	25.90±21.20	31.10±20.03	24.20±7.55
FL (mg/dl)	234.00±36.63	228.40±62.41	236.70±33.58
AGL (mEq/l)	0.53±0.19	0.62±0.21	0.66±0.21
Apo A-I (mg/dl)	191.90±51.51	156.67±39.23	183.10±33.23
Apo B (mg/dl)	92.82±27.09	105.95±44.85	88.67±8.82
Col Total (mg/dl)	220.10±45.10	222.50±67.01	209.70±24.90
TG (mg/dl)	130.00±106.29	155.50±100.30	120.90±38.30

Tabla 12.  
Magnesio y elementos traza en 30 hipertensos por grupos de tratamiento.

	IECA n:10	BB n:10	ACA n:10
Zn sérico ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	105.34 $\pm$ 26.43	115.41 $\pm$ 29.69	104.19 $\pm$ 17.60
Cu sérico ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	143.54 $\pm$ 31.03	126.64 $\pm$ 26.82	139.82 $\pm$ 30.37
Mg sérico (mg/ol)	2.54 $\pm$ 0.18	2.51 $\pm$ 0.25	2.40 $\pm$ 0.16
Zn IE ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	957.13 $\pm$ 87.68	963.18 $\pm$ 152.50	1031.50 $\pm$ 179.99
Cu IE ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	232.16 $\pm$ 11.80	231.87 $\pm$ 8.20	234.22 $\pm$ 7.20
Mg IE (mg/dl)	3.76 $\pm$ 0.47	3.75 $\pm$ 0.55	4.21 $\pm$ 0.49
Se sérico ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )	65.42 $\pm$ 22.08	75.59 $\pm$ 21.26	65.96 $\pm$ 19.40

IE : Intraeritrocitario

3. Seguimiento temporal (basal, y a 3 y 6 meses de instaurar el tratamiento) de hipertensos esenciales que estuvieron en "blanqueo farmacológico" al menos durante 20 días.

3.1. Las cifras medias de presión arterial experimentan un descenso significativo ( $P < 0.001$ ) a los 3 y 6 meses de tratamiento con respecto a los niveles hallados en estado basal, y sin diferencias entre grupos farmacológicos (tabla 13; figs. 31 y 32).

Tabla 13.  
Evolución de las cifras tensionales en hipertensos por grupos de tratamiento.

		Basal	3 meses	6 meses
PAS (mm Hg)	IECA	154 $\pm$ 17.13	150.50 $\pm$ 16.41 <sup>1</sup>	149.50 $\pm$ 16.06 <sup>1</sup>
	BB	161 $\pm$ 17.92	148.00 $\pm$ 10.59 <sup>1</sup>	149.00 $\pm$ 12.20 <sup>1</sup>
	ACA	168 $\pm$ 30.48	140.00 $\pm$ 18.86 <sup>1</sup>	147.00 $\pm$ 17.51 <sup>1</sup>
PAD (mm Hg)	IECA	95.50 $\pm$ 4.38	92.50 $\pm$ 8.58 <sup>1</sup>	91.50 $\pm$ 5.30 <sup>1</sup>
	BB	94.00 $\pm$ 10.75	89.00 $\pm$ 7.75 <sup>1</sup>	88.00 $\pm$ 6.75 <sup>1</sup>
	ACA	97.50 $\pm$ 15.14	82.50 $\pm$ 11.36 <sup>1</sup>	86.50 $\pm$ 7.09 <sup>1</sup>

IECA n:10

BB n:10

ACA n:10

1 =  $P < 0.001$  vs basal

3.2. En la tabla 14, correspondiente al hemograma, se puede observar como los valores medios de hematíes y de hematocrito descienden significativamente ( $P < 0.05$ ) a los 6 meses de

tratamiento antihipertensivo respecto a los niveles hallados en estado basal, y sin diferencias entre grupos farmacológicos (figs. 33 y 34).

Tabla 14.  
Evolución temporal de los parámetros hematológicos en hipertensos según tratamiento.

		Basal	3 meses	6 meses
GR ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	IECA	5.02 $\pm$ 0.37	4.90 $\pm$ 0.43	4.84 $\pm$ 0.46 <sup>1</sup>
	BB	5.03 $\pm$ 0.31	4.85 $\pm$ 0.34	4.81 $\pm$ 0.42 <sup>1</sup>
	ACA	4.82 $\pm$ 0.52	4.76 $\pm$ 0.50	4.81 $\pm$ 0.52 <sup>1</sup>
HGB (g/dl)	IECA	15.02 $\pm$ 1.34	14.35 $\pm$ 1.33	14.61 $\pm$ 1.30
	BB	15.41 $\pm$ 1.25	14.87 $\pm$ 1.49	14.80 $\pm$ 1.77
	ACA	14.96 $\pm$ 1.39	14.87 $\pm$ 1.21	14.99 $\pm$ 1.97
HCT (%)	ECA	44.58 $\pm$ 3.71	43.26 $\pm$ 3.77	42.51 $\pm$ 3.22 <sup>1</sup>
	BB	44.88 $\pm$ 3.38	43.62 $\pm$ 3.98	43.36 $\pm$ 4.97 <sup>1</sup>
	ACA	43.89 $\pm$ 4.10	43.14 $\pm$ 3.87	43.42 $\pm$ 4.03 <sup>1</sup>
GB ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	IECA	8.27 $\pm$ 1.95	8.60 $\pm$ 3.68	7.82 $\pm$ 2.63
	BB	6.65 $\pm$ 1.26	6.23 $\pm$ 1.07	6.44 $\pm$ 1.14
	ACA	8.12 $\pm$ 2.22	6.66 $\pm$ 1.12	6.88 $\pm$ 1.38
PLAQ ( $10^3/\mu\text{l}$ )	IECA	280 $\pm$ 47	279 $\pm$ 25	277 $\pm$ 31
	BB	263 $\pm$ 40	262 $\pm$ 61	264 $\pm$ 48
	ACA	242 $\pm$ 73	244 $\pm$ 51	243 $\pm$ 47
IECA n:10		BB n:10	ACA n:10	
1 = $P < 0.05$ vs basal				

3.3. El estudio bioquímico (tabla 15 y figs. 35 a 39) pone de manifiesto que a los 6 meses de tratamiento, sea cual fuera el fármaco antihipertensivo, y respecto a las cifras medias halladas en estado basal, la glucemia desciende significativamente,  $P < 0.01$  (fig. 35), mientras que los niveles de sodio y de cloro se comportan en sentido inverso, con significación  $P < 0.05$  y

$P < 0.01$  respectivamente (figs. 38 y 39).

Las cifras medias de creatinina (fig. 36) sufren un descenso tanto al tercer como al sexto mes de tratamiento ( $P < 0.05$  en ambos casos) con respecto a los datos basales, y sin distinción en cuanto a grupos terapéuticos. Igual ocurre con los valores de ácido úrico, pero solo al tercer mes (fig. 37).

Tabla 15.  
Evolución temporal de los parámetros bioquímicos en 30 hipertensos por grupos de tratamiento.

		Basal	3 meses	6 meses
Glucosa (mg/dl)	IECA	110.30±26.18	106.80±24.65	100.40±20.23 <sup>1</sup>
	BB	97.20±8.71	95.50±8.86	95.40±6.11 <sup>1</sup>
	ACA	103.10±13.00	97.90±8.99	97.10±10.65 <sup>1</sup>
Urea (mg/dl)	IECA	37.40±14.01	36.90±10.46	36.40±11.58
	BB	39.20±9.74	39.60±9.69	38.50±10.88
	ACA	40.10±10.08	36.00±6.99	35.60±6.87
Creatinina (mg/dl)	IECA	1.00±0.20	0.94±0.13 <sup>2</sup>	0.95±0.15 <sup>2</sup>
	BB	1.01±0.12	1.00±0.11 <sup>2</sup>	0.98±0.11 <sup>2</sup>
	ACA	1.07±0.24	1.02±0.23 <sup>2</sup>	1.03±0.24 <sup>2</sup>
Ac. úrico (mg/dl)	IECA	6.17±0.86	5.13±1.18 <sup>2</sup>	5.63±0.78
	BB	6.28±1.73	5.83±1.55 <sup>2</sup>	6.17±1.39
	ACA	6.14±1.26	5.30±1.55 <sup>2</sup>	5.75±1.29
Sodio (mEq/l)	IECA	142.10±1.97	144.80±2.90	144.80±3.85 <sup>2</sup>
	BB	142.50±2.88	142.40±2.80	143.10±1.79 <sup>2</sup>
	ACA	141.00±1.41	142.70±2.91	143.20±4.29 <sup>2</sup>
Potasio (mEq/l)	IECA	4.68±0.27	4.70±0.29	4.73±0.38
	BB	4.57±0.25	4.59±0.24	4.50±0.27
	ACA	4.34±0.22	4.44±0.35	4.56±0.29
Cloro (mEq/l)	IECA	102.30±1.95	105.20±2.90	104.70±3.20 <sup>1</sup>
	BB	104.50±2.37	105.00±4.16	105.70±2.41 <sup>1</sup>
	ACA	102.60±1.84	104.60±4.69	106.90±4.84 <sup>1</sup>
Calcio (mg/dl)	IECA	9.65±0.27	9.27±0.46	9.43±0.31
	BB	9.77±0.44	9.55±0.59	9.56±0.35
	ACA	9.44±1.01	9.40±0.24	9.51±0.23
Fósforo (mg/dl)	IECA	3.09±0.30	3.20±0.37	3.14±0.32
	BB	3.11±0.57	3.30±0.54	3.38±0.60
	ACA	3.13±0.67	3.11±0.40	3.13±0.56

IECA n:10      BB n:10      ACA n:10  
1 = P<0.01 vs basal      2 = P<0.05 vs basal

3.4. En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático y amilasa (tabla 16 y figs. 40 a 45), se ha observado que en los sujetos en tratamiento con BB, y sin diferencias en el seguimiento temporal, los valores medios

de bilirrubina directa, GPT, bilirrubina indirecta y GOT son superiores significativamente ( $P < 0.05$  para los dos primeros y  $P < 0.01$  para los dos últimos) con respecto a los hallados en hipertensos en tratamiento con IECA (figs. 40, 43, 41 y 42).

Tabla 16.  
Seguimiento temporal de las pruebas de funcionamiento hepático y de amilasa en hipertensos de acuerdo con la terapéutica prescrita.

		Basal	3 meses	6 meses
Bil. D (mg/dl)	IECA	0.18±0.06	0.13±0.06	0.15±0.06
	BB	0.39±0.34 <sup>1</sup>	0.37±0.31 <sup>1</sup>	0.33±0.27 <sup>1</sup>
	ACA	0.26±0.05	0.21±0.13	0.19±0.06
Bil. I (mg/dl)	IECA	0.31±0.12	0.30±0.07	0.33±0.11
	BB	0.71±0.50 <sup>2</sup>	0.79±0.64 <sup>2</sup>	0.66±0.42 <sup>2</sup>
	ACA	0.57±0.20	0.64±0.15	0.51±0.15
GOT (U/L)	IECA	17.40±3.56	19.50±2.17	18.40±3.53
	BB	33.70±15.63 <sup>2</sup>	29.90±11.56 <sup>2</sup>	29.10±9.62 <sup>2</sup>
	ACA	27.90±20.24	25.90±6.40	26.40±6.96
GPT (U/L)	IECA	20.20±8.64	22.70±6.15	21.20±7.27
	BB	50.90±35.20 <sup>1</sup>	37.20±20.49 <sup>1</sup>	37.70±20.06 <sup>1</sup>
	ACA	37.30±22.82	31.60±25.16	30.10±16.92
GGT (U/L)	IECA	20.00±7.77	21.10±8.67	20.30±6.80
	BB	36.10±34.55	28.50±13.53	30.00±15.12
	ACA	32.20±19.14	29.50±13.20	26.80±11.82
FA (U/L)	IECA	203.10±54.52	198.50±52.38 <sup>3</sup>	193.90±43.36 <sup>3</sup>
	BB	171.80±51.28	154.90±48.33 <sup>3</sup>	159.20±52.73 <sup>3</sup>
	ACA	158.10±30.90	147.60±34.58 <sup>3</sup>	151.60±43.46 <sup>3</sup>
Amilasa (U/L)	IECA	148.50±64.98	149.30±60.21	131.70±51.57 <sup>3</sup>
	BB	143.90±54.46	142.70±52.20	137.20±49.29 <sup>3</sup>
	ACA	127.00±43.97	105.40±31.32	113.30±36.84 <sup>3</sup>

IECA n:10

BB n:10

ACA n:10

1 =  $P < 0.05$  vs IECA2 =  $P < 0.01$  vs IECA3 =  $P < 0.05$  vs basal

Las cifras medias de fosfatasa alcalina disminuyen significativamente ( $P < 0.05$ ) al tercer y sexto mes de tratamiento, mientras que las de amilasa experimentan un descenso significativo ( $P < 0.05$ ) solo a los 6 meses, en ambos casos con respecto a los niveles basales y sin diferencias entre grupos farmacológicos (figs. 44 y 45).

3.5. En la tabla 17 y en las figuras 46 a 54 se recogen los resultados procedentes del estudio lipídico. Los valores medios de LDL-col, apoproteína B y colesterol total (figs. 47, 52, y 53) descienden de manera significativa, y para todos los grupos farmacológicos, a los 3 meses ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$  y  $P < 0.05$  respectivamente) y a los 6 meses de tratamiento ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$  y  $P < 0.01$  respectivamente) en comparación con los valores hallados en estado basal.

El comportamiento de los niveles medios de apoproteína A-I es distinto (fig. 51), pues aumentan significativamente ( $P < 0.05$ ) al tercer mes con respecto a los niveles basales, y para los tres grupos terapéuticos. En los hipertensos que controlan sus cifras tensionales con ACA se observa una disminución ( $P < 0.01$ ) de los niveles medios de ácidos grasos libres a los 3 y a los 6 meses de tratamiento, con respecto a los valores hallados antes de instaurar la terapia (fig. 50).

Al comparar las cifras medias de HDL-col, VLDL, fosfolípidos y triglicéridos (figs. 46, 48, 49 y 54 respectivamente) no se han encontrado diferencias significativas, ni en el seguimiento temporal de los enfermos ni teniendo en cuenta el tratamiento antihipertensivo recibido.

3.6. En lo referente al estudio de elementos traza y magnesio (tabla 18 y figs. 55 a 61), se ha podido observar que, con respecto a los niveles basales, hay un descenso significativo del zinc sérico a los 3 y 6 meses de tratamiento ( $P < 0.01$  y  $P < 0.001$ , respectivamente) para los tres grupos farmacológicos en estudio (fig. 55).

Las cifras medias de cobre sérico son inferiores significativamente ( $P < 0.01$ ) en los individuos tratados con BB frente a los tratados con IECA, y

en todas las determinaciones sanguíneas efectuadas durante el seguimiento temporal (fig. 56).

El comportamiento del magnesio sérico es distinto (fig. 57): por una parte, en los pacientes en tratamiento con IECA se observa un ascenso ( $P < 0.01$ ) de los valores medios de este metal al tercer mes en comparación con los niveles hallados en estado basal, mientras que al sexto mes aquellos experimentan un descenso ( $P < 0.05$ ), pero en relación a los tres meses de tratamiento; por otra parte, en los hipertensos en tratamiento con ACA los valores medios de magnesio sérico descienden a los 3 meses ( $P < 0.05$ ) y a los 6 meses ( $P < 0.01$ ) de terapia antihipertensiva, en relación con las cifras séricas de este metal previas al tratamiento farmacológico.

No se han hallado diferencias significativas, ni en el seguimiento temporal ni entre los diferentes grupos de tratamiento, en las determinaciones intraeritrocitarias de zinc, cobre y magnesio, ni tampoco en las cifras séricas de selenio (figs. 58, 59, 60 y 61 respectivamente).

#### 4. Correlación de las modificaciones de las variables estudiadas en 30 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial, antes de instaurarles un tratamiento antihipertensivo y 6 meses después del mismo.

Existe una correlación negativa entre el zinc sérico y la HDL-col,  $r = -0.4779$  y  $P < 0.05$  (fig. 62).

Por el contrario, se ha hallado una correlación positiva entre los siguientes parámetros:

a) Zinc sérico tanto con la fosfatasa alcalina,  $r = 0.4952$  y  $P < 0.05$  (fig. 63), como con la amilasa,  $r = 0.5515$  y  $P < 0.05$  (fig. 64).

b) Magnesio en suero tanto con la HDL-col,  $r = 0.4043$  y  $P < 0.05$  (fig. 65), como con los fosfolípidos,  $r = 0.4670$  y  $P < 0.05$  (fig. 66).

Tabla 17.  
Evolución de los niveles séricos de lípidos en hipertensos según tratamiento.

		Basal	3 meses	6 meses
HDL-col (mg/dl)	IECA	48.30±9.48	52.60±7.28	53.40±15.75
	BB	52.40±11.86	52.20±13.31	52.40±10.77
	ACA	48.60±8.19	57.10±18.42	52.70±14.39
LDL-col (mg/dl)	IECA	126.30±24.50	106.00±22.30 <sup>1</sup>	114.80±20.43 <sup>2</sup>
	BB	133.40±36.98	121.40±38.80 <sup>1</sup>	118.20±34.59 <sup>2</sup>
	ACA	132.00±28.87	115.70±26.23 <sup>1</sup>	117.90±24.43 <sup>2</sup>
VLDL-col (mg/dl)	IECA	31.90±12.53	31.50±10.86	30.10±15.81
	BB	20.30±4.57	23.70±8.91	20.70±12.39
	ACA	33.20±12.79	32.70±15.48	27.60±12.28
FL (mg/dl)	IECA	223.90±31.81	210.90±18.16	228.80±41.79
	BB	225.80±50.29	201.80±35.66	204.40±45.13
	ACA	226.00±41.11	227.10±33.49	206.00±56.38
AGL (mEq/l)	IECA	0.67±0.18	0.57±0.19	0.55±0.13
	BB	0.51±0.27	0.50±0.23	0.50±0.18
	ACA	0.66±0.15	0.52±0.22 <sup>2</sup>	0.49±0.23 <sup>2</sup>
Apo A-I (mg/dl)	IECA	128.72±52.71	149.72±32.31 <sup>3</sup>	137.50±42.01
	BB	147.49±18.39	156.94±29.26 <sup>3</sup>	159.80±28.80
	ACA	145.87±35.60	179.50±35.68 <sup>3</sup>	173.00±38.39
Apo B (mg/dl)	IECA	108.76±20.01	93.99±25.04 <sup>2</sup>	88.18±15.75 <sup>1</sup>
	BB	105.01±34.12	101.36±35.54 <sup>2</sup>	85.92±24.20 <sup>1</sup>
	ACA	111.44±24.24	93.88±16.70 <sup>2</sup>	88.67±17.68 <sup>1</sup>
Col Total (mg/dl)	IECA	206.50±28.47	190.10±26.70 <sup>3</sup>	198.30±18.81 <sup>2</sup>
	BB	206.10±41.44	197.30±43.46 <sup>3</sup>	191.30±43.33 <sup>2</sup>
	ACA	213.80±28.29	205.50±27.34 <sup>3</sup>	198.20±27.23 <sup>2</sup>
TG (mg/dl)	IECA	159.00±63.30	157.70±54.73	150.00±79.20
	BB	102.00±23.26	118.70±44.40	104.10±62.49
	ACA	166.20±63.27	163.70±77.25	138.20±60.96

IECA n:10

BB n:10

ACA n:10

1 = P&lt;0.001 vs basal

2 = P&lt;0.01 vs basal

3 = P&lt;0.05 vs basal

Tabla 18.  
Evolución de los niveles séricos e intraeritrocitarios de magnesio y de elementos traza en hipertensos según grupos farmacológicos

		Basal	3 meses	6 meses
Zn sérico (µg/dl)	IECA	116.63±13.05	102.40±29.75 <sup>1</sup>	101.52±20.58 <sup>2</sup>
	BB	114.76±19.67	102.66±29.22 <sup>1</sup>	102.09±21.95 <sup>2</sup>
	ACA	108.12±35.37	103.31±26.74 <sup>1</sup>	94.43±24.84 <sup>2</sup>
Cu sérico (µg/dl)	IECA	158.41±38.81	158.17±42.09	154.91±25.44
	BB	133.49±36.96 <sup>3</sup>	109.73±18.96 <sup>3</sup>	118.59±22.59 <sup>3</sup>
	ACA	138.93±31.23	136.99±24.17	134.30±24.18
Mg sérico (mg/dl)	IECA	2.35±0.14	2.53±0.23 <sup>1</sup>	2.40±0.20 <sup>4</sup>
	BB	2.62±0.22	2.67±0.28	2.54±0.2 <sup>4</sup>
	ACA	2.64±0.29	2.52±0.16 <sup>5</sup>	2.46±0.18 <sup>1</sup>
Zn IE (µg/dl)	IECA	984.65±203.35	960.47±190.28	925.63±200.88
	BB	947.02±100.90	983.26±131.35	915.82±112.24
	ACA	937.25±148.76	997.27±119.79	990.32±115.57
Cu IE (µg/dl)	IECA	234.50±10.48	235.25±10.50	232.45±8.50
	BB	227.78±9.21	228.80±9.50	226.55±8.20
	ACA	237.26±13.49	238.22±12.50	236.24±11.40
Mg IE (mg/dl)	IECA	3.57±0.59	3.32±0.39	3.44±0.45
	BB	3.72±0.52	3.69±0.59	3.63±0.58
	ACA	3.46±0.37	3.51±0.40	3.55±0.31
Se sérico (µg/l)	IECA	76.01±20.67	70.12±11.17	79.77±13.69
	BB	76.25±20.67	74.28±18.90	71.58±17.91
	ACA	77.24±21.06	78.26±10.01	76.32±21.59

IE : Intraeritrocitario IECA n:10 BB n:10 ACA n:10

1 = P<0.01 vs basal 2 = P<0.001 vs basal 3 = P<0.01 vs IECA

4 = P<0.05 vs 3 meses 5 = P<0.05 vs basal

INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

# DISCUSION

CONCLUSIONES

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

## DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es, junto con la hipercolesterolemia y el hábito tabáquico, uno de los tres principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica y el principal factor de riesgo de los episodios vasculares cerebrales tanto hemorrágicos como aterotrombóticos.

La dieta española es rica y variada. Se caracteriza por un alto consumo de verduras, frutas, pescado y aceites vegetales, todas ellas características positivas que deben mantenerse. Sin embargo, distintos estudios epidemiológicos han mostrado que tanto la obesidad como el exceso de peso son excesivamente frecuentes en la población adulta española, especialmente entre las mujeres en la edad media de la vida y también entre niños y adolescentes. La prevalencia de obesidad es desigual entre las distintas regiones españolas, coincidiendo generalmente con las regiones donde existe una ingesta calórica media desproporcionadamente alta con relación al ejercicio físico que se realiza. La obesidad es un factor principal causante de la elevación de la presión arterial, además de contribuir de forma negativa en otras muchas enfermedades. Existe una relación directa entre el

peso y la tensión arterial, por lo que desde el punto de vista terapéutico es fundamental conseguir una reducción del peso (en base a la aplicación de dietas hipocalóricas equilibradas más la práctica de ejercicios físicos aeróbicos regulares) para alcanzar un correcto control de la presión arterial. Por todo ello, se recomienda la reducción de la ingesta media de grasa total al 30-35% de la energía total, con una contribución de grasa saturadas inferior al 10% y de preferencia alrededor del 7%; la contribución de las grasas poliinsaturadas no debe sobrepasar el 10%; el resto corresponderá a las monoinsaturadas (10-15%).

La hipertensión arterial y la hipercolesterolemia están frecuentemente relacionadas, siendo la prevalencia de esta mayor en la población hipertensa que en la normotensa. En el tratamiento del hipertenso hipercolesterolémico es fundamental insistir en las medidas no farmacológicas como elementos básicos para el control de ambos factores. Farmacológicamente debe evitarse el empleo de altas dosis de diuréticos, así como tener en cuenta los efectos negativos del bloqueo beta-2 sobre el metabolismo lipídico. Los

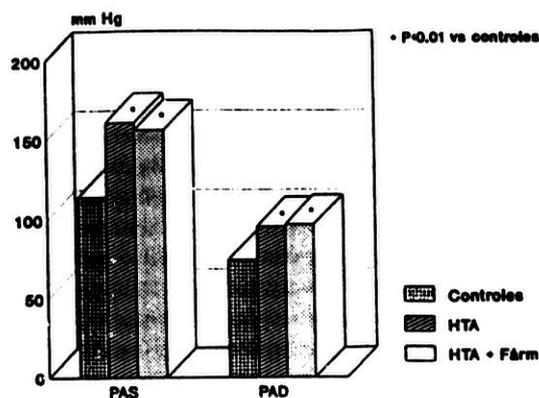
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del calcio no presentan efectos adversos sobre el perfil lipídico.

De todo esto se deduce que la hipertensión arterial, como factor de riesgo, se halla estrechamente interrelacionada etiopatogénica y terapéuticamente con otros factores, como diabetes, obesidad o hipercolesterolemia. Por ello es necesario ampliar tanto el enfoque terapéutico como el seguimiento del hipertenso a fin de realizar una valoración multifactorial periódica de su nivel de riesgo vascular. Esta debe implicar no solo el control de la tensión arterial, sino también el de otros posibles factores de riesgo asociados, ya que el objeto básico es reducir el riesgo vascular global del paciente<sup>153</sup>.

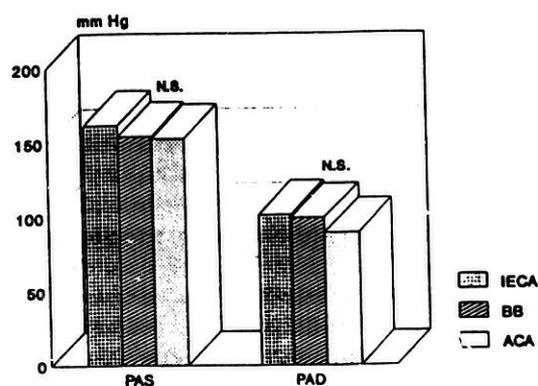
El déficit de magnesio se ha correlacionado con una mayor incidencia o predisposición de padecer ciertas enfermedades cardiovasculares, entre las que figura la hipertensión arterial. Elementos traza esenciales como zinc, hierro y cobre, participan en varias reacciones enzimáticas directamente relacionadas con la regulación de la presión arterial, e indirectamente relacionadas con la formación de energía por el metabolismo oxidativo, alteraciones de los niveles lipídicos sanguíneos y en la percepción del gusto<sup>206</sup>.

Dada la importancia de las repercusiones que sobre la hipertensión arterial pueden tener tanto las modificaciones séricas de lípidos como las de magnesio y elementos traza, nos planteamos el estudio del perfil lipídico y de los niveles séricos e intraeritrocitarios de algunos elementos como zinc, cobre, selenio y magnesio en hipertensos esenciales de nuestro medio, en relación con el tratamiento antihipertensivo recibido (IECA, BB, ACA).

Como era de esperar, las cifras medias de presión arterial sistólica y diastólica son superiores significativamente en todos los hipertensos que integran la casuística, en relación con los individuos sanos (gráfica 1), aunque no se hayan apreciado diferencias tensionales significativas en aquellos hipertensos que en el momento de realizar el estudio ya estaban en tratamiento farmacológico con IECA, BB o ACA (gráfica 2). En el seguimiento temporal de los



Gráfica 1. Valores medios de PA en los grupos de estudio.



Gráfica 2. Valores medios de PA por grupos de tratamiento.

pacientes que estuvieron en "blanqueo farmacológico", los valores medios de presión arterial experimentan un descenso tanto a los 3 como a los 6 meses de instaurar la terapia antihipertensiva, respecto a los hallados en estado basal, y sin diferencias en cuanto al grupo farmacológico prescrito (gráficas 3 y 4).

En el hemograma, al comparar los hipertensos en tratamiento con los no tratados y con los sujetos

• P<0.001 vs basal

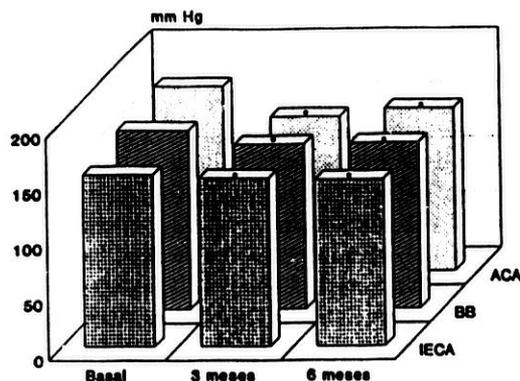


Gráfico 3. Evolución de la PAS en 6 meses de tratamiento.

• P<0.001 vs basal

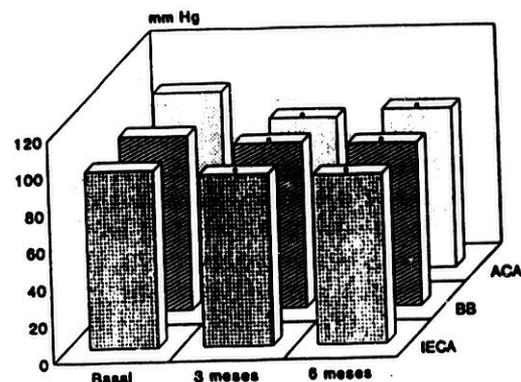


Gráfico 4. Comportamiento de la PAD durante el seguimiento.

integrantes del grupo control, tanto las cifras de glóbulos rojos como las de hemoglobina, hematocrito y plaquetas están dentro de la normalidad, sin hallarse diferencias significativas entre los citados grupos de estudio. No obstante, los hipertensos no tratados presentan unos niveles leucocitarios más elevados significativamente que los restantes individuos integrantes de la casuística. En las distintas aportaciones bibliográficas revisadas no hemos encontrado hallazgos similares. Podría tratarse de un hecho meramente casual que no reviste mayor importancia, pues no se trata de una leucocitosis franca sino de una simple

elevación de sus niveles medios, aunque dentro del rango de la normalidad.

Al comparar los distintos parámetros hematológicos entre los hipertensos en tratamiento con alguno de los tres fármacos en estudio, se hallan cifras significativamente más bajas de hematíes y de hematocrito en hipertensos en tratamiento con ACA con respecto a los que controlaban sus cifras tensionales con BB (gráficas 5 y 6).

En el seguimiento temporal<sup>1</sup>, según grupos

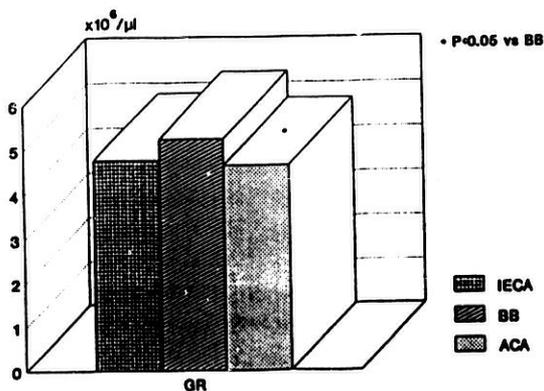


Gráfico 5. Niveles medios de glóbulos rojos según tratamiento.

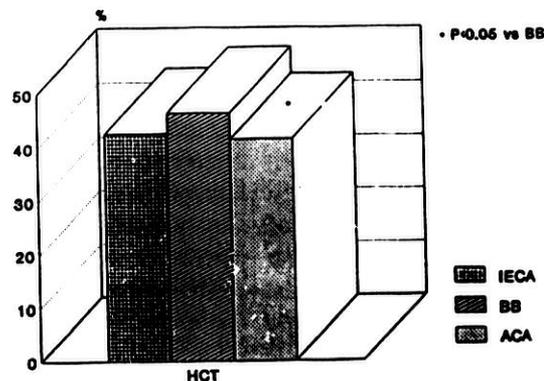
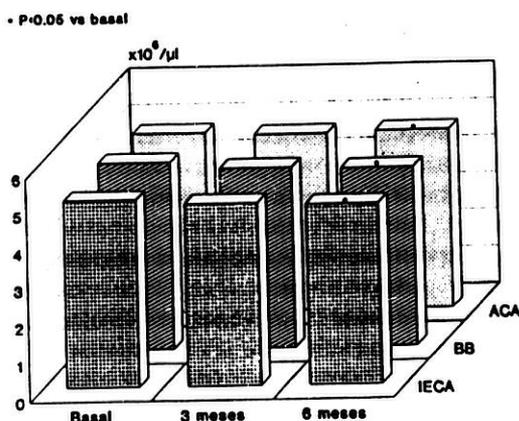
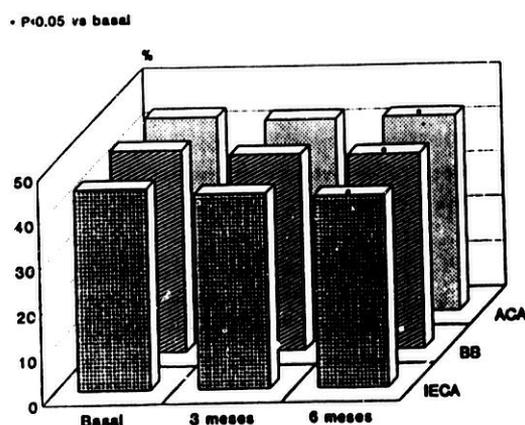


Gráfico 6. Hematocrito: comparación por grupos terapéuticos.

terapéuticos, de los pacientes a los que se prescribió un tratamiento antihipertensivo después del período de "blanqueo farmacológico", se observa que los valores medios de glóbulos rojos y de hematocrito descienden de manera no significativa, con respecto a los niveles basales, a los 3 meses de tratamiento tanto con IECA como con BB o ACA, adquiriendo este descenso significación estadística a los 6 meses (gráficas 7 y 8). Posiblemente, la terapéutica farmacológica ejerza un papel beneficioso sobre la viscosidad sanguínea, en el sentido de disminuirla.



Gráfica 7. Evolución de los niveles medios de glóbulos rojos.



Gráfica 8. Hematocrito por grupos de tratamiento y tiempo.

La viscosidad sanguínea depende de factores tales como el número de glóbulos rojos, hematocrito, tasa de hemoglobina y deformabilidad eritrocitaria. El aumento de la viscosidad sanguínea conlleva una deficiente oxigenación hística y un enlentecimiento circulatorio, con lo cual los tejidos obtienen energía por medio de la activación del metabolismo anaerobio, lo que llevaría a los mismos a una situación de hiperosmolaridad y acidosis debido al aumento de las concentraciones de lactato, piruvato e iones potasio<sup>18</sup>. Una disminución del pH conduce a un descenso de la afinidad por el oxígeno (desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina con el oxígeno) y a un aumento en la liberación del mismo, siendo la saturación de la hemoglobina menor. En esta situación de hipoxia y acidosis aumenta la rigidez del hematíe, y por tanto la viscosidad sanguínea.

Para Brain<sup>28</sup>, el aumento de la presión arterial posee un doble efecto: por una parte, aumentaría la permeabilidad de los pequeños vasos al fibrinógeno, incrementándose así tanto la fuga de agua plasmática al espacio extravascular como el hematocrito, y, por otra parte, dañaría las paredes vasculares depositándose fibrinógeno en las mismas, con la consiguiente fragmentación de los hematíes y hemólisis. Todo esto conduciría a un incremento de la viscosidad sanguínea favoreciéndose la formación de microtrombos.

Los efectos del tratamiento beta bloqueante sobre la viscosidad sanguínea es en la actualidad objeto de controversia. Ernst<sup>24</sup>, en pacientes tratados con metoprolol (BB cardioselectivo sin ASI), detectó una disminución de la viscosidad sanguínea, mientras que Caimi<sup>26</sup> no observó tal efecto al utilizar este fármaco. El atenolol y el bisoprolol, BB utilizados en nuestro estudio, bloquean los receptores beta adrenérgicos, con acción preferente sobre los beta 1, y carecen de ASI, al igual que el metoprolol, aunque no disponemos de datos bibliográficos que nos permitan afirmar ese mismo efecto sobre la viscosidad sanguínea.

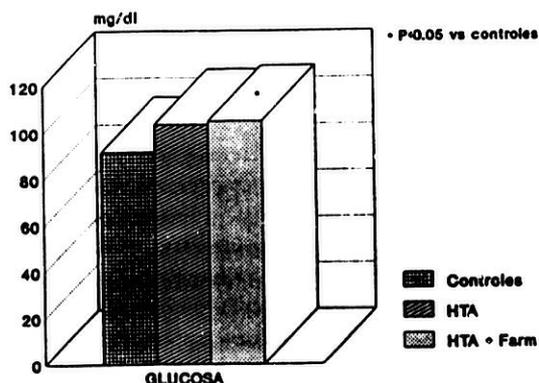
En cuanto a los calcioantagonistas, se ha postulado que tanto la nifedipina como el verapamil son efectivos para conseguir una disminución de la viscosidad sanguínea, probablemente a expensas de

mejorar la deformabilidad del hematíe hipóxico, pues el incremento de la concentración intracelular de calcio aumenta la rigidez de la membrana del hematíe<sup>225,232,234</sup>.

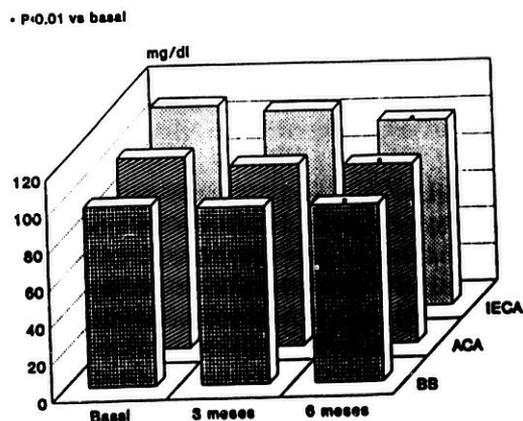
Con respecto a los parámetros bioquímicos, los niveles de glucemia son superiores en los hipertensos que en los sujetos sanos, pero de manera significativa solamente en aquellos que estaban en tratamiento farmacológico al realizar el estudio (gráfica 9). Hay que destacar que ninguno de los pacientes integrantes de la casuística era diabético. Este hallazgo induciría a pensar que es la terapéutica antihipertensiva la responsable de que las cifras séricas de glucosa sean más elevadas en los hipertensos tratados, sin embargo, al separarlos por grupos, según recibieran IECA, BB o ACA, no se observan diferencias significativas. Aunque este hecho era de esperar en el caso de los IECA y de los ACA, pues ninguno de estos fármacos inducen modificaciones negativas sobre el perfil glucídico<sup>15</sup>, no está tan claro en el caso de los BB. A pesar de ser un hecho suficientemente constatado que estos últimos fármacos pueden alterar el metabolismo hidrocabonado en el sentido de producir una elevación de la glucemia<sup>40</sup>, en nuestra experiencia esto no ha sido así, probablemente debido a que el atenolol y el bisoprolol bloquean los receptores beta adrenérgicos con acción preferente sobre los receptores  $\beta_1$ . Es posible que estos resultados estén en concordancia con el

seguimiento de una dieta inadecuada por parte de los enfermos que se encontraban en tratamiento farmacológico en comparación con los sujetos sanos. En el seguimiento temporal se comprueba que la glucemia sufre un descenso significativo a los 6 meses de seguir una terapéutica con BB. Un comportamiento similar se observa en aquellos pacientes que empezaron a controlar sus cifras tensionales con IECA o con ACA (gráfica 10). Pudiera ser que haya existido una buena adherencia a ciertas medidas dietéticas por parte de los hipertensos a los que controlamos tras el período de "blanqueo farmacológico".

En los hipertensos no tratados los niveles séricos de creatinina son superiores de manera significativa con respecto a los sujetos sanos (gráfica 11). Al realizar el seguimiento temporal en este grupo de enfermos se observa que los niveles del citado parámetro experimentan, con respecto a las cifras halladas en estado basal, un descenso significativo a los tres meses de tratamiento que se mantiene a los seis meses, sin diferencias entre los distintos grupos farmacológicos (gráfica 12). Este hallazgo podría inducir a pensar que los fármacos antihipertensivos utilizados no afectan negativamente el funcionamiento renal, y que incluso podrían mejorarlo. No hay que olvidar que la hipertensión arterial es uno de los factores que contribuye de forma más decisiva al deterioro de la función de este órgano.



Gráfica 9. Glucemia en hipertensos y en normotensos.



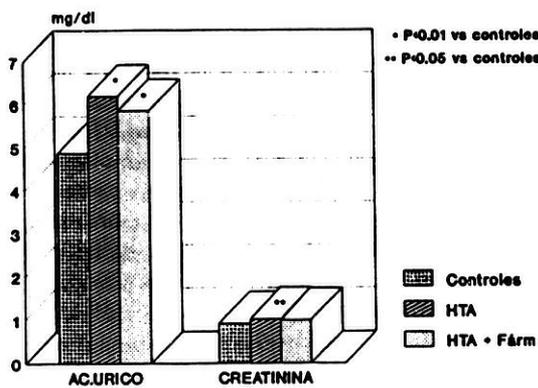
Gráfica 10. Evolución temporal de la glucemia.

Las cifras medias de ácido úrico son superiores significativamente en los hipertensos tanto en tratamiento como en los no tratados, con respecto a los sujetos integrantes del grupo control (gráfica 11). La enfermedad hipertensiva y los niveles séricos de ácido úrico están relacionados entre sí, pues los hipertensos padecen de hiperuricemia (con o sin gota) con más frecuencia que el resto de la población, y la prevalencia de hipertensión en los sujetos afectados de gota primaria es muy elevada<sup>17</sup>. Cannon y cols.<sup>39</sup>, en 1966, encontraron hiperuricemia en un elevado porcentaje de hipertensos sin insuficiencia renal. Los resultados

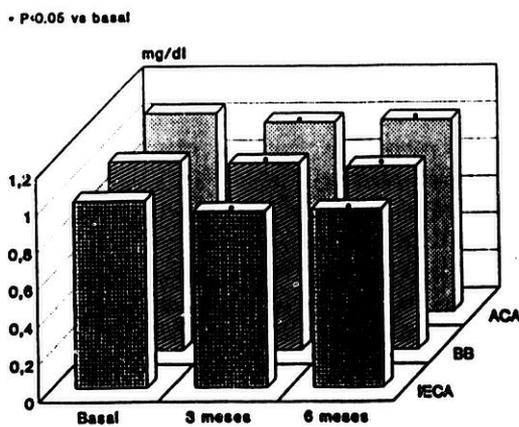
de su investigación pusieron de manifiesto, por una parte, que independientemente de los fármacos utilizados (diuréticos fundamentalmente), el tratamiento de la hipertensión aumentaba la prevalencia de hiperuricemia y, por otra parte, que este hallazgo era más frecuente también en los hipertensos no tratados. La hipertensión por sí misma tiende a aumentar la frecuencia de hiperuricemia, independientemente del tratamiento.

En nuestro estudio, al separar los hipertensos que estaban en tratamiento por grupos farmacológicos no se observan diferencias significativas en los niveles medios de ácido úrico.

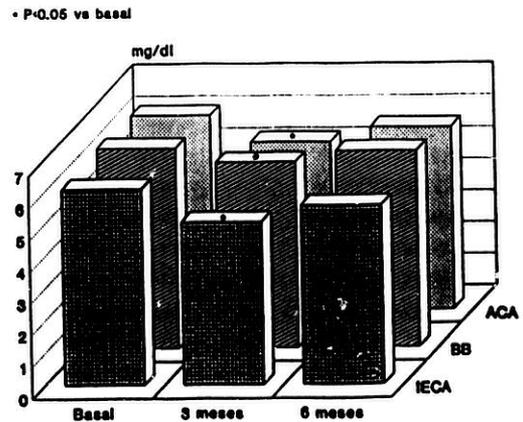
En el seguimiento temporal se comprueba, y para todos los grupos farmacológicos, que a los tres meses hay un descenso significativo de las cifras medias de ácido úrico en relación con las basales, pero que no se mantiene a los seis meses de tratamiento antihipertensivo, pues aunque los citados niveles continúan descendidos con respecto a los basales esta diferencia carece de significación estadística (gráfica 13). Una posible explicación a este hallazgo es que durante los primeros meses de tratamiento los enfermos siguieran de forma más estricta recomendaciones dietéticas tales como evitar la ingesta de alimentos grasos (carne de cerdo, carnes de caza, embutidos) o vísceras de animales (hígado, riñones, sesos, mollejas, callos), pero conforme avanzaba el tiempo fuesen



Gráfica 11. Acido úrico y creatinina en los grupos de estudio.



Gráfica 12. Evolución de los niveles medios de creatinina.



Gráfica 13. Evolución de los niveles medios de ácido úrico.

relajando la práctica de estas medidas. Ese descenso significativo de los niveles séricos de ácido úrico al tercer mes de tratamiento farmacológico también podría explicarse por una mejora del flujo plasmático renal, con un aumento de su secreción tubular. Aquellos hipertensos que estaban en tratamiento al menos durante los 6 meses previos al estudio presentan niveles séricos de ácido úrico significativamente más altos que los sujetos sanos, aunque dentro de la normalidad. En estos últimos pacientes, las cifras medias de dicho parámetro son inferiores que en los no tratados, aunque sin significación estadística (gráfica 11).

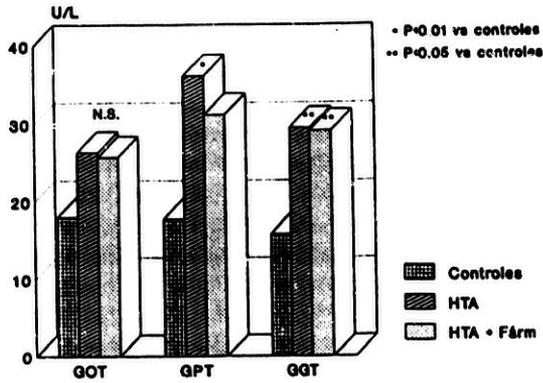
Parece ser que el factor fundamental que ocasiona la hiperuricemia en los hipertensos es la reducción del flujo plasmático renal motivado por el cierto grado de nefroangioesclerosis que tienen estos enfermos, aunque su hipertensión sea ligera. Al descender el flujo plasmático renal llega menos ácido úrico a los túbulos renales, lugar donde ha de ser excretado. En condiciones normales, el ácido úrico parece filtrarse completamente en el glomérulo y ser reabsorbido en el túbulo proximal (reabsorción presecretoria). La secreción de ácido úrico se produce en un segmento subsecuente del túbulo proximal, y la reabsorción parcial tiene lugar en la porción distal del túbulo proximal (reabsorción postsecretoria). En pacientes hipertensos, la disminución de la secreción tubular de esta sustancia inducirá una reducción de su eliminación urinaria y un aumento de su nivel en sangre. También se ha propuesto que la hiperuricemia de los hipertensos puede ser debida a la reducción del volumen de líquidos extracelulares, frecuentemente encontrada en estos pacientes como consecuencia de dietas pobres en sodio, o de tratamientos anteriores con diuréticos<sup>173</sup>.

La deplección de volumen inducida por diuréticos conduce a un aumento de la reabsorción tubular de ácido úrico, así como a una disminución de su filtración. Se ha sugerido también que la secreción disminuida de ácido úrico sea un posible mecanismo de hiperuricemia inducida por diuréticos. No obstante, para Del Río y cols.<sup>59</sup> este mecanismo no debe ser muy importante pues, a igualdad de estado de hidratación, los hipertensos tienen niveles más elevados de ácido úrico que los controles.

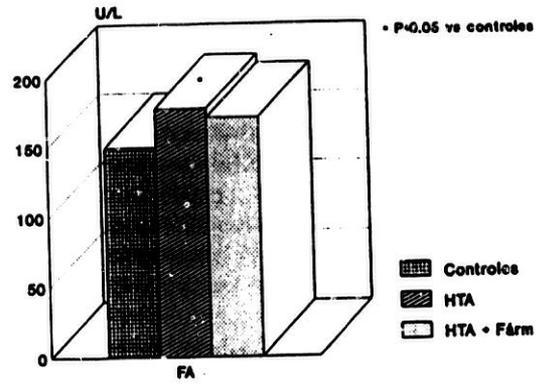
Las cifras medias de natremia no han mostrado cambios significativos ni en la comparación de sujetos sanos con hipertensos no tratados y con pacientes en tratamiento, ni al separar estos últimos por grupos farmacológicos. Únicamente al evaluar el comportamiento temporal del citado parámetro en los hipertensos que al comienzo del estudio no controlaban sus cifras tensionales farmacológicamente, se observa un ascenso significativo del mismo a los seis meses de instaurar la terapia antihipertensiva, bien sea con IECA o con BB o con ACA. Este hallazgo no concuerda con los datos encontrados al respecto en la revisión bibliográfica efectuada, pues ninguno de estos fármacos alteran el equilibrio hidroelectrolítico en el sentido de producir una hipo o hipernatremia<sup>15</sup>. Para nosotros, este incremento significativo de sodio a los seis meses carece de relevancia, pues las cifras medias se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad, aunque podríamos atribuirlo a variaciones dietéticas por parte de los enfermos, en el sentido de que hubiesen efectuado un consumo variable de sal.

Los niveles medios de cloro sérico son significativamente más bajos en hipertensos sin tratamiento farmacológico que en sujetos sanos, sin embargo, a los seis meses de instaurarles una terapéutica antihipertensiva los valores de este parámetro experimentan un ascenso con respecto a los niveles basales del mismo, y sin distinción en cuanto a grupos farmacológicos. A pesar de que estas variaciones hayan resultado significativas, las cifras medias se mantienen en todo momento dentro del rango de la normalidad. En la literatura no hemos encontrado aportación alguna que permita dar una explicación a este fenómeno. Podría tratarse de un hallazgo fortuito o ser debido a un aumento en la ingesta de cloruro sódico por los pacientes.

Las cifras medias de los distintos parámetros integrantes de las pruebas de funcionamiento hepático y amilasa no varían de manera significativa en la separación por grupos farmacológicos de hipertensos en tratamiento. Los niveles medios de GPT y de fosfatasa alcalina están más elevados significativamente en hipertensos no tratados con respecto a los controles (gráficas 14 y 15), mientras que los de GGT y GOT son más altos, de manera significativa para la primera pero



Gráfica 14. Niveles medios de GOT, GPT y GGT.

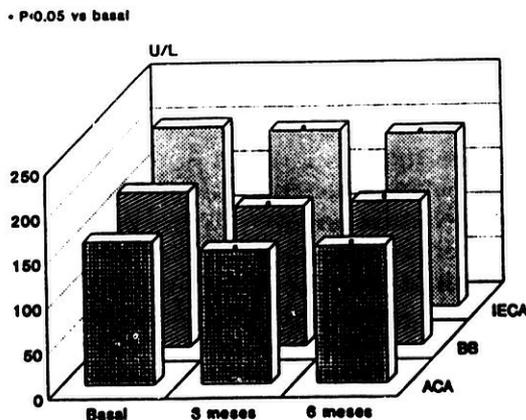


Gráfica 15. Valores medios de fosfatasa alcalina.

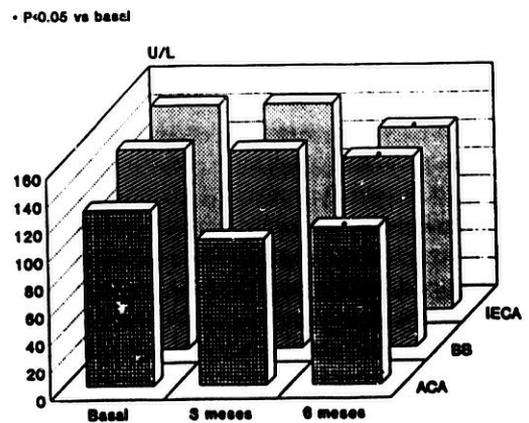
no para la segunda, en todos los integrantes del grupo de pacientes frente a los sujetos sanos (gráfica 14). Estos hallazgos no nos parece que tengan relación alguna con la hipertensión arterial. Al instaurar la terapéutica en hipertensos en "blanqueo farmacológico", tanto las cifras medias de fosfatasa alcalina como las de amilasa experimentan un descenso significativo a los seis meses de tratamiento antihipertensivo, aunque en el caso de la primera el descenso se pueda ya observar desde el tercer mes (gráficas 16 y 17). Estos hechos podrían estar vinculados a la existencia de una correlación positiva entre las variaciones de

... sérico y las modificaciones de amilasa y fosfatasa alcalina entre el estado basal y los 6 meses de tratamiento (gráficas 18 y 19). El descenso de estas dos variables guardaría relación con la disminución observada en los niveles séricos de zinc en los pacientes a los 6 meses de instaurarles la terapéutica farmacológica antihipertensiva.

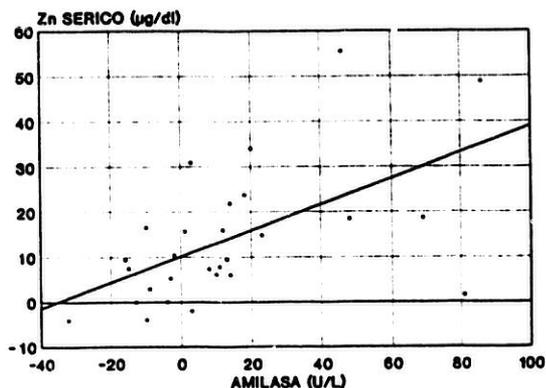
En el seguimiento temporal, los pacientes tratados con beta bloqueantes presentan cifras medias de GOT, GPT, bilirrubina directa e indirecta superiores significativamente respecto a



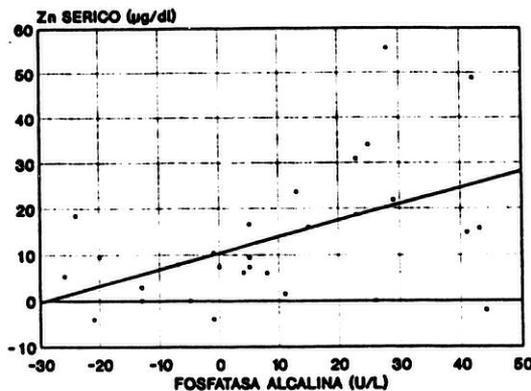
Gráfica 16. Fosfatasa alcalina en los grupos de estudio.



Gráfica 17. Evolución de los niveles de amilasa según tratamiento.

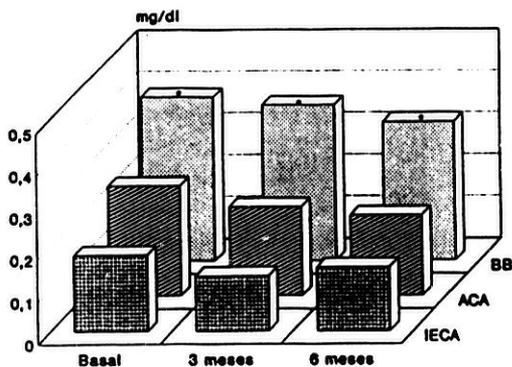


Gráfica 18. Correlación entre amilasa y zinc séricos.



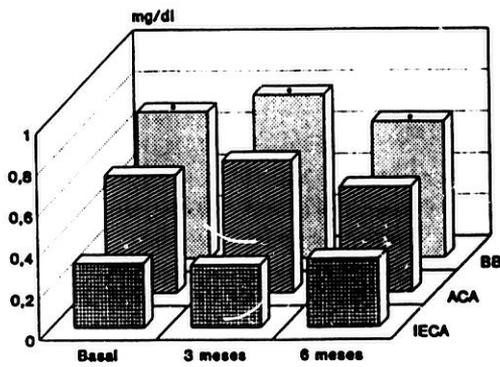
Gráfica 19. Correlación entre zinc sérico y fosfatasa alcalina.

• P<0.05 vs IECA



Gráfica 20. Billirrubina directa en los grupos de estudio.

• P<0.01 vs IECA



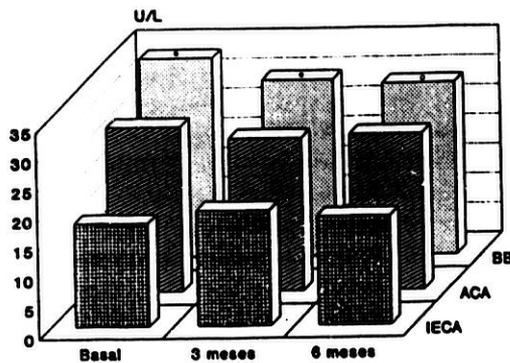
Gráfica 21. Billirrubina indirecta: evolución en 6 meses de tratamiento.

los tratados con IECA, y sin diferencias entre el estado basal, 3 y 6 meses (gráficas 20, 21, 22 y 23). Estos hallazgos no los podemos atribuir al bloqueo de receptores  $\beta$ , pues entre los efectos secundarios de estos fármacos no tenemos constancia de una acción nociva de los mismos sobre los citados parámetros de funcionamiento hepático. Además, antes de instaurarles el tratamiento con BB ya estaban elevados los niveles de dichas variables. Intuimos que algunos pacientes consumían cierta cantidad de alcohol, aunque todos afirmaban no ser bebedores, ya que del estudio

realizado se excluyeron los hipertensos con hepatopatía.

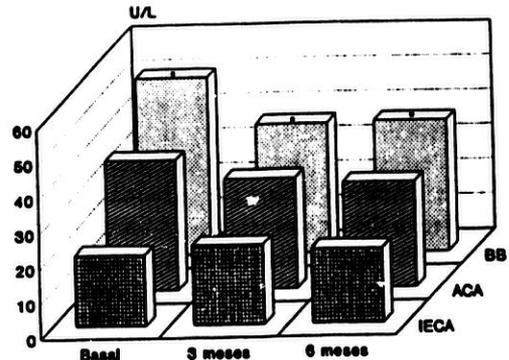
En lo referente al estudio lipídico efectuado a los sujetos integrantes de la casuística, tanto los hipertensos en tratamiento farmacológico como los no tratados, y con respecto a los controles, presentan niveles medios superiores significativamente de triglicéridos, de VLDL y de ácidos grasos libres, y más bajos de HDL-col (gráficas 24, 25 y 26), aunque dentro del rango de la normalidad. Algunos autores<sup>71</sup> refieren que las

• P<0.01 vs IECA



Gráfica 22. Evolución temporal de los niveles séricos de GOT.

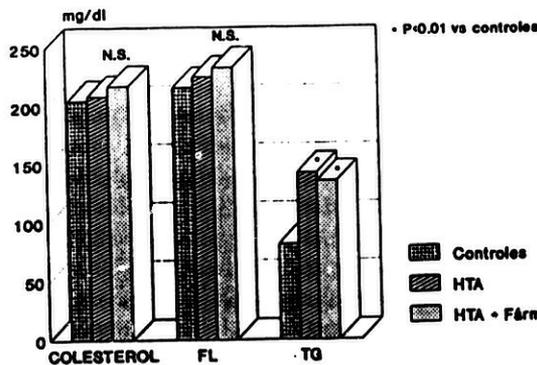
• P<0.05 vs IECA



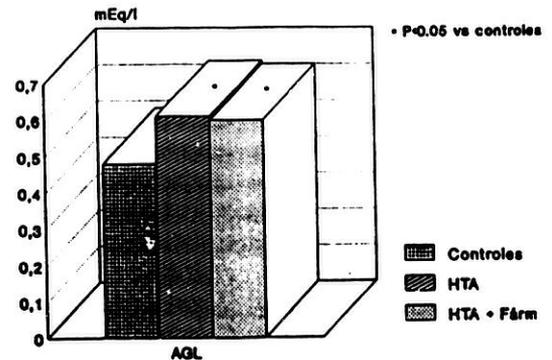
Gráfica 23. Evolución de los niveles séricos medios de GPT.

causas más frecuentes de unos valores séricos bajos de HDL-col son el tabaco, la obesidad y la hipertrigliceridemia. En nuestro estudio no se ha tenido en cuenta el hábito tabáquico de los individuos, pero sí se ha valorado el IMC de los mismos, observando que los hipertensos presentaban sobrepeso (valores medios de IMC > 27 Kg/m<sup>2</sup>), pese a que las diferencias no resultasen significativas con respecto a los controles. Es precisamente este hecho el que nos puede ayudar a explicar las cifras elevadas de TG, de VLDL y de AGL, pues cuando en el organismo ingresan cantidades superiores de hidratos de carbono a las

que se pueden utilizar de manera inmediata, o almacenar en forma de glucógeno, el exceso se transforma rápidamente en TG, que se depositan en el tejido adiposo; igualmente, cuando la dieta contiene más proteínas de las que el organismo puede utilizar como tales, los aminoácidos se transforman en acetyl-CoA, el cual a su vez origina TG, almacenándose tal excedente en forma de grasa. Una pequeña cantidad de los TG se sintetizan en el tejido adiposo, aunque la mayor producción de estos tiene lugar en el hígado. Estos TG sintetizados en el hígado son transportados por las lipoproteínas de muy baja



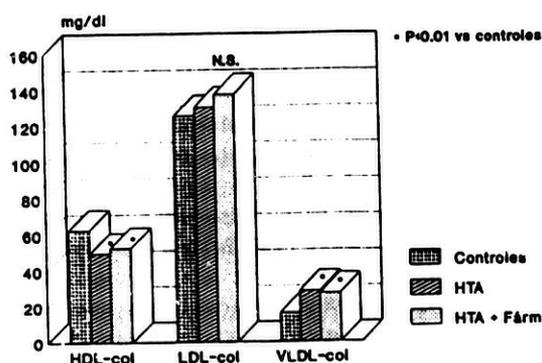
Gráfica 24. Colesterol total, fosfolípidos y triglicéridos séricos.



Gráfica 25. Ácidos grasos libres: comparación entre grupos.

densidad al tejido adiposo, donde son almacenados hasta que se necesitan para proporcionar energía.

La síntesis de VLDL por parte del hepatocito es un proceso continuo, probablemente dependiente del tamaño del reservorio intracelular de lípidos, ya que el hígado puede manejar pero no almacenar colesterol y TG. De esta manera, la síntesis y secreción de VLDL aumenta cuando también lo hace la síntesis hepática de TG, ya sea en respuesta a un aumento de la llegada de AGL transportados por la albúmina, o bien por un aumento de la síntesis de ácidos grasos en respuesta a una acumulación de sustratos (acetil-CoA procedente de un exceso de otras moléculas



Gráfica 28. Lipoproteínas séricas en los grupos de estudio.

como glucosa). En la mencionada situación de sobrepeso, y teniendo presente que ninguno de los pacientes era diabético, suponemos que se produciría una resistencia a la acción de la insulina. Para que esta continúe llevando a cabo su misión de internalizar la glucosa en las células, evitando así una situación de hiperglucemia, se haría necesaria una mayor secreción de la misma. Todo esto traería consigo un cierto grado de hiperinsulinismo compensador que logra "vencer" eficazmente la resistencia a la insulina, pues los niveles medios de glucemia basal en los hipertensos de nuestro estudio no llegan a alcanzar las cifras halladas en los diabéticos, aunque no podamos asegurar la ausencia de intolerancia hidrocarbonada, pues la curva de glucemia o test de tolerancia a la

glucosa oral no fue evaluada. El grado de hiperinsulinismo no se puede valorar, ya que no se ha efectuado la determinación de insulina.

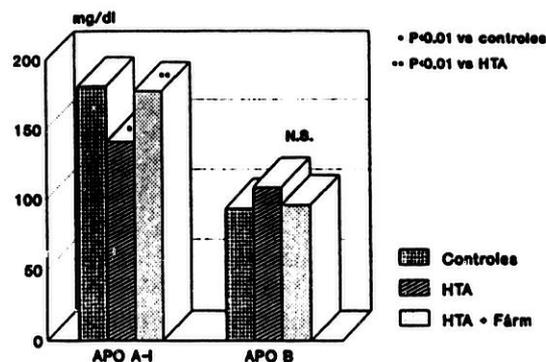
La insulina activa la lipogénesis favoreciendo la síntesis de triglicéridos e inhibiendo la salida de ácidos grasos desde el tejido adiposo, pues como sigue entrando glucosa en las células hay suficiente concentración de alfa-glicerofosfato como para que los ácidos grasos se conviertan en triglicéridos de nuevo y sean almacenados. Cuando falta insulina se frena la lipogénesis y aumenta la lipolisis, con un incremento de la salida de ácidos grasos al plasma, pues, al no disponer la célula de glucosa, la concentración de alfa-glicerofosfato cae a niveles muy bajos como para fijar nuevamente los ácidos grasos, y estos difunden a través de las membranas celulares hacia el plasma circulante. Esta situación no parece ser la que se produce en los hipertensos integrantes de nuestro estudio (no son diabéticos), por lo tanto no podríamos explicar así el hallazgo de unos niveles medios de ácidos grasos libres más altos significativamente en hipertensos tratados y no tratados que en controles, aunque estén dentro de los límites de la normalidad. En todo caso, este resultado podría estar más en relación con una activación de la lipasa tisular por ciertas hormonas, como glucagón o catecolaminas, facilitándose de esta forma la lipolisis, con una mayor liberación de ácidos grasos.

Los niveles séricos medios de apo A-I en los hipertensos sin tratamiento son menores significativamente que en los controles, mientras que las cifras de este parámetro en los enfermos en tratamiento farmacológico son mayores que en los no tratados (gráfica 27). Algunos estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre los niveles de HDL-col y el riesgo de enfermedad coronaria, así como entre la apo A-I y el riesgo arteriosclerótico<sup>22</sup>. Por tanto, en los hipertensos sin tratamiento el riesgo aterógeno es superior que el de los sujetos sanos, por tener unos niveles de HDL-col y de apo A-I significativamente más bajos. En los hipertensos tratados dicho riesgo es más alto que el de los controles (cifras medias de HDL-col y de apo A-I inferiores, de forma significativa para la primera, aunque no para la segunda) pero más bajo que el de los pacientes sin tratamiento (niveles medios de apo A-I y HDL-col superiores, los primeros con significación

estadística y los segundos sin ella).

No hemos encontrado datos en la literatura que nos permitan afirmar que el tratamiento farmacológico antihipertensivo ejerza un papel beneficioso sobre las lipoproteínas de alta densidad y sobre las apo A-I, en el sentido de producir un ascenso de alguna de ellas o de ambas. Es posible que los hipertensos en tratamiento practicaran al mismo tiempo otras medidas higiénico dietéticas que conducen al ascenso de la HDL-col, como hacer ejercicio, evitando así el sedentarismo, disminuir de peso y abandonar el hábito tabáquico, tal y como se demostró en el estudio de Framingham<sup>29</sup>. Para Fruchart y col.<sup>72</sup> los parámetros más discriminativos de la aterosclerosis coronaria son las apo B, marcador de las lipoproteínas aterógenas, y las apo A-I, marcador de las lipoproteínas protectoras, al observar que se produce una elevación progresiva de las concentraciones de apo B en función del grado de afectación de las coronarias. Las lipoproteínas de alta densidad representan el sistema de transporte que lleva a cabo la eliminación del exceso de colesterol desde los tejidos hacia el hígado. Como la apoproteína A-I es el principal constituyente proteico de las HDL, representando alrededor del 70% de la proteína de esta partícula, la determinación de apo A-I tiene un valor discriminativo de aterosclerosis coronaria superior al ofrecido por la HDL-col<sup>40</sup>.

Comparando la totalidad de hipertensos con los sujetos sanos, los niveles medios de colesterol y de LDL-col, así como los de apo B, no muestran diferencias significativas (gráficas 24, 26 y 27). Si tenemos en cuenta algunas de las recomendaciones de la Sociedad Española de Aterosclerosis<sup>44</sup> para conseguir un perfil lipídico no aterógeno en la población, sería deseable, que el colesterol sérico total fuese inferior a 200 mg/dl, los niveles de LDL-col inferiores a 150 mg/dl, los de HDL-col superiores a 35 mg/dl y los de triglicéridos inferiores a 200 mg/dl. En nuestro estudio tanto sanos como hipertensos presentan cifras medias de colesterol total superiores a 200 mg/dl. A pesar de esto, hay que valorar en los individuos integrantes del grupo control los siguientes hechos: las cifras medias de HDL-col superan los 35 mg/dl; los niveles medios de TG están lejos de aproximarse a 200 mg/dl; y las cifras medias de LDL-col



Gráfica 27. Niveles medios de apoproteínas A-I y B.

son inferiores a 150 mg/dl. Estas consideraciones nos parecen de interés, pues no es infrecuente hallar en hipertensos unos niveles elevados de colesterol, tendiendo a presentarse asociadamente la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, con un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular muy superior al de la suma de cada uno de ellos por separado.

Las dietas ricas en colesterol y grasas saturadas producen aumentos del colesterol plasmático total y del vehiculado por las LDL. Estas dietas inducen alteraciones de las LDL, que no pueden ser catabolizadas, bien por alteración del receptor LDL (disminuye su síntesis y se satura por HDL ricas en colesterol y apo E) o bien por su misma modificación (son de mayor tamaño y más ricas en colesterol), y son aclaradas del plasma por la vía de los macrófagos, los cuales captan las lipoproteínas por endocitosis y por los receptores  $\beta$ -VLDL o de las LDL modificadas, receptor no saturable que capta constantemente las lipoproteínas circulantes, depositándolas en el interior del macrófago, formándose células espumosas cargadas de lípidos (colesterol) que se depositan en la pared arterial, iniciándose así la formación de la placa de ateroma propia de la aterosclerosis. En las situaciones de sobrepeso se suele asociar cierto grado de hiperinsulinismo, como ya apuntamos con anterioridad, aumentando la insulina la reabsorción tubular de sodio, por lo que el hiperinsulinismo podría ser un eslabón

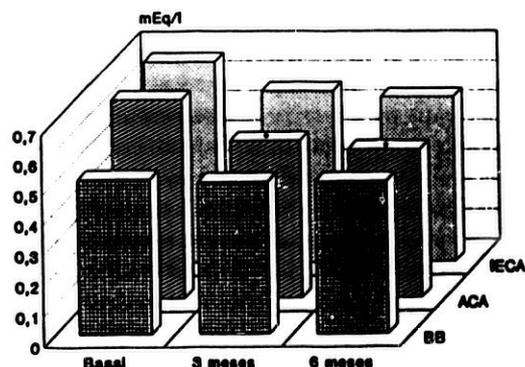
importante en la secuencia dieta-obesidad-dislipemia-hipertensión. Es posible que la asociación entre dislipemia e hipertensión esté en gran parte determinada por influencias ambientales, y entre ellas la más relevante sea la dieta con un exceso de calorías y grasas saturadas. La ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados de la serie  $\omega 3$  (ácido eicosapentanoico) tales como sardina, atún, arenque, aumenta la formación de tromboxano  $A_2$ , que es inactivo, y de prostaciclina  $I_2$ , de efectos vasodilatadores y antiagregantes similares a los de la prostaciclina  $I_1$ , en detrimento de la síntesis de derivados del ácido araquidónico (ácido graso poliinsaturado de la serie  $\omega 6$ ) tales como el tromboxano  $A_2$ , con propiedades agregantes y vasoconstrictoras, y prostaciclina  $I_2$ . Cuando los factores ambientales inciden sobre una base genética, la predisposición a desarrollar dislipemia o hipertensión sería muy elevada. Se denomina Síndrome  $X^{68}$  a la asociación de una serie de alteraciones clínicas y metabólicas que pueden ser muy importantes en la génesis de la arteriosclerosis, como son: resistencia a la acción de la insulina, intolerancia hidrocarbonada, hiperinsulinemia, aumento de VLDL, descenso de HDL-col e hipertensión.

Al efectuar las comparaciones según grupos farmacológicos en los hipertensos que estaban en tratamiento en el momento de realizar el estudio, se observa que no hay diferencias significativas entre los niveles medios de ninguno de los parámetros lipídicos estudiados. Los IECA y los ACA son neutros respecto al metabolismo lipídico mientras que los BB sin ISA, tales como el atenolol y bisoprolol, pueden ocasionar un aumento en los niveles de triglicéridos y un descenso de HDL-col<sup>15,220</sup>. No obstante, en los hipertensos de nuestro estudio en tratamiento con estos últimos fármacos durante más de 6 meses no se aprecian niveles medios de HDL-col por debajo de lo normal, ni de triglicéridos por encima de 200 mg/dl. El hecho de que en la totalidad de hipertensos en tratamiento, y sin hacer distinciones por grupos farmacológicos, se hallen niveles inferiores significativamente de HDL-col y superiores, también significativamente, de VLDL, AGL y triglicéridos, con respecto a los controles, para nosotros, estaría más en relación con un mal cumplimiento de ciertas medidas higiénico-dietéticas. Los hipertensos no tratados debieron seguir estas medidas no farmacológicas

con menos rigor aún, pues los niveles medios de los parámetros lipídicos citados varían en el mismo sentido que en los pacientes en tratamiento, y respecto los controles, pero de forma un poco más marcada. Además, los niveles medios de apo A-I son superiores significativamente en los pacientes en tratamiento en comparación con los no tratados y, como ya se ha comentado, esta apoproteína desempeña un importante papel protector frente al riesgo aterógeno.

En los hipertensos que al inicio del estudio se hallaban sin tratamiento farmacológico, y a los que se efectuó un seguimiento temporal al instaurarles una terapéutica con IECA, BB o ACA, los niveles medios de triglicéridos, de VLDL y de HDL-col no experimentan variaciones significativas ni a los tres ni a los seis meses de tratamiento, con respecto a valores basales, e independientemente del fármaco prescrito, ni siquiera con los BB. Es más, los sujetos adscritos a esta terapia presentan cifras medias de TG y de HDL-col que están dentro de la normalidad, como también ocurría con los valores basales de estos dos parámetros. A la vista de estos resultados, no podemos afirmar que los BB ejerzan una acción nociva sobre el metabolismo lipídico. Los ácidos grasos libres tampoco varían significativamente a lo largo de los seis meses de seguimiento en los pacientes tratados con IECA y con BB, aunque sí descienden de forma significativa, con respecto al estado basal, a los tres y seis meses de estar en tratamiento con ACA

\*  $P < 0.01$  vs basal



Gráfica 28. Comportamiento de los niveles de AGL durante el estudio.

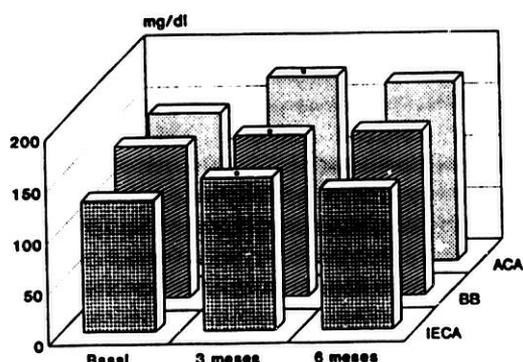
(gráfica 28). No hemos encontrado en la literatura información alguna sobre este último hallazgo y lo consideramos, por tanto, como algo casual, sobre todo si tenemos en cuenta que los valores medios de AGL están dentro de la normalidad.

En el seguimiento temporal, los niveles medios de apo A-I experimentan un ascenso significativo a los tres meses con todas las terapias farmacológicas con respecto a los basales, al igual que a los seis meses aunque sin significación estadística (gráfica 29). En un principio se podría pensar que dicho

incremento se debe al tratamiento farmacológico, sin embargo nos parece que este hecho guardaría más relación con la práctica de medidas higiénico-dietéticas.

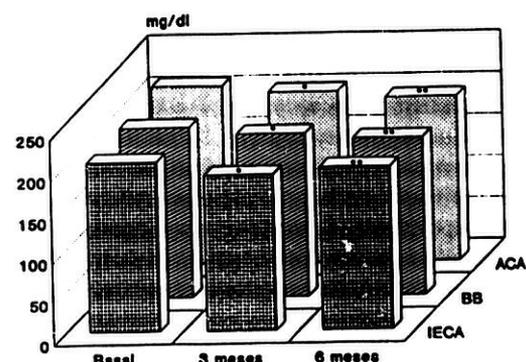
Los niveles medios de colesterol total, LDL-col y apo B descienden significativamente tanto a los tres como a los seis meses respecto a los valores basales, y con independencia del grupo farmacológico (gráficas 30, 31 y 32). En una investigación previa observamos que la nifedipina producía un descenso significativo tanto de la

• P<0.05 vs basal



Gráfica 29. Evolución de los niveles medios de apoproteína A-I.

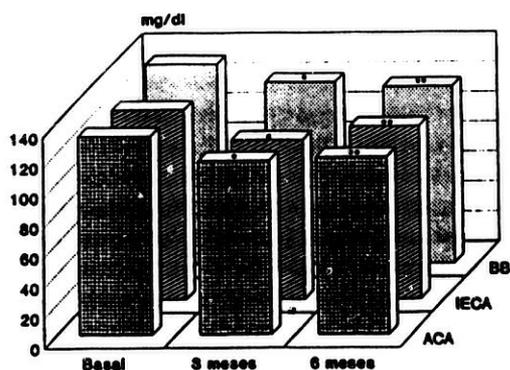
• P<0.05 vs basal    \*\* P<0.01 vs basal



Gráfica 30. Evolución de los niveles medios de colesterol.

• P<0.001 vs basal

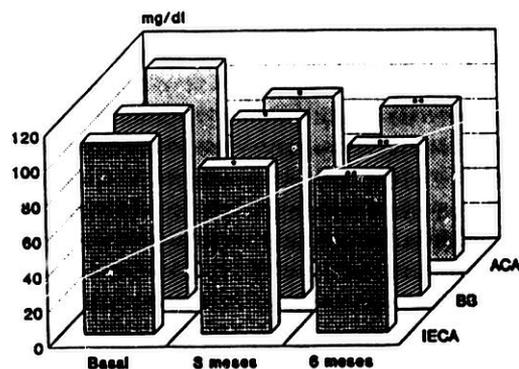
\*\* P<0.01 vs basal



Gráfica 31. Variación de los niveles séricos de LDL-col.

• P<0.01 vs basal

\*\* P<0.001 vs basal



Gráfica 32. Apoproteína B por grupos de tratamiento y tiempo.

presión arterial sistólica y diastólica como de los triglicéridos y del colesterol sanguíneo, junto a un incremento significativo de HDL-col. Sin embargo, en el mismo trabajo concluimos que tales modificaciones deben estar relacionadas más con la dieta baja en grasas saturadas prescrita que con el tratamiento con nifedipina<sup>142</sup>.

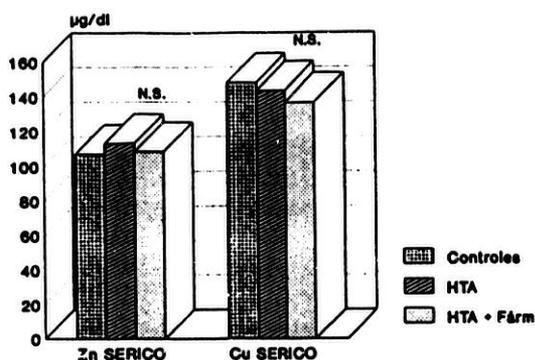
Estudios de laboratorio en animales alimentados con colesterol han demostrado que los ACA pueden retardar el desarrollo de aterosclerosis, pero no pueden causar regresión. Los ACA que retardan la aterogénesis son el verapamil, nifedipina, nicardipina y diltiazem<sup>166</sup>. Es un hecho conocido que las LDL son las principales lipoproteínas de transporte del colesterol plasmático. El primer paso en la eliminación del complejo de colesterol-LDL del plasma supone su unión a los receptores de LDL localizados en la membrana, después de lo cual la totalidad del complejo (colesterol LDL más receptor) se internaliza y degrada. El colesterol liberado se usa para la reparación de la membrana y para la síntesis de hormonas y ácidos biliares. Existe normalmente un sistema de autorregulación por el cual a medida que el colesterol intracelular aumenta la densidad de receptores LDL disminuye. No obstante, cuando los niveles de colesterol son excesivamente altos, los macrófagos se sobrecargan de este lípido. Existen algunos indicios que sugieren que los ACA aumentan el aclaramiento de LDL mediado por los receptores de LDL<sup>166</sup>: una proliferación de receptores de LDL conduciría a una disminución de la velocidad de acumulación de colesterol.

Pese a todo, en nuestra opinión, este descenso del colesterol sanguíneo a lo largo de los seis meses de seguimiento estaría en relación, más que con el tratamiento farmacológico antihipertensivo, con el cambio dietético que llevaron a cabo los hipertensos a raíz de ciertas recomendaciones tales como reducir la ingesta de grasa total, grasa saturada, colesterol y azúcar refinado y aumentar, paralelamente, el aporte de hidratos de carbono complejos y grasa insaturada. Es decir, se estimula el consumo de cereales complejos, frutas, verduras, legumbres y pescado blanco y azul, limitando la ingesta de carnes rojas, huevos y quesos, y se prohibiendo el consumo de pastas dulces, despojos, embutidos, chocolates, pastelería, sopas de sobre y bebidas azucaradas. La leche entera y derivados

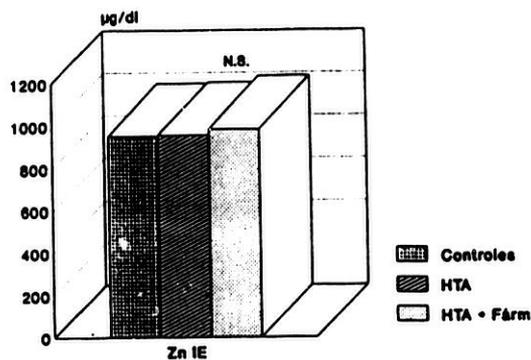
se sustituyen por productos descremados y la mantequilla por margarina vegetal. No olvidemos que el colesterol y las grasas saturadas producen un aumento del colesterol plasmático total, de LDL-col y de HDL-col (este último moderado); la grasa poliinsaturada descende estos tres parámetros; la grasa monoinsaturada (aceite de oliva) reduce el colesterol total, la LDL-col y aumenta moderadamente la HDL-col; y las calorías totales (obesidad), aumentan el colesterol total, la LDL-col y los triglicéridos, con un descenso de la HDL-col. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como los procedentes de aceites de pescado (ricos en  $\omega 3$  de cadena larga o ácido eicosapentanoico), junto a las acciones descritas para las grasas poliinsaturadas, tienen un potente efecto sobre los TG plasmáticos, produciendo descensos importantes de los mismos.

Los niveles medios de zinc sérico e intraeritrocitario son similares en controles e hipertensos, con y sin tratamiento, sin hallarse diferencias significativas entre ellos (gráficas 33 y 34).

El papel de zinc en la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial es en la actualidad objeto de controversia. Por una parte, hay estudios que apuntan la posibilidad de que cifras séricas bajas de zinc puedan contribuir a un aumento de la prevalencia de HTA, por la mayor ingesta de sal que conllevaría la hipogeusia causada por el descenso de zinc<sup>206</sup>, o porque, dado el mecanismo competitivo existente entre el zinc y el cadmio, al disminuir el zinc sérico desaparezca el efecto protector de este sobre la acción nociva del cadmio, habiéndose hallado en adultos hipertensos una correlación negativa entre el cadmio total y el zinc plasmático, y entre este último y los valores de presión arterial sistólica y diastólica, en comparación con controles sanos<sup>23</sup>. Por otra parte, algunos estudios experimentales en ratas hipertensas han puesto de manifiesto un aumento del contenido de zinc en todos los tejidos respecto a ratas normotensas<sup>26</sup>. Otros trabajos han revelado mayores cifras de zinc intraeritrocitario en ratas espontáneamente hipertensas<sup>97</sup>. En esta misma línea, Calero y cols., 1987 (citado por Sampalo A y Calero M<sup>207</sup>) han comunicado unas tasas séricas elevadas de zinc en pacientes hipertensos frente a controles sanos normotensos.



Gráfica 33. Valores séricos medios de zinc y de cobre.

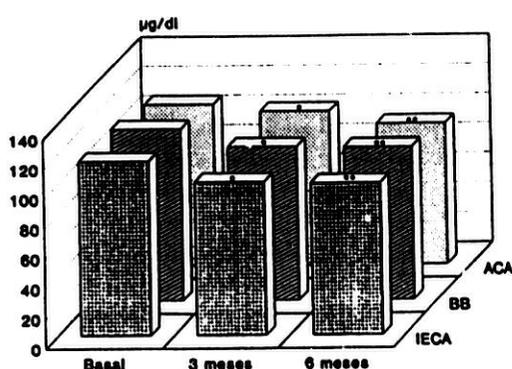


Gráfica 34. Zinc intraeritrocitario en controles e hipertensos.

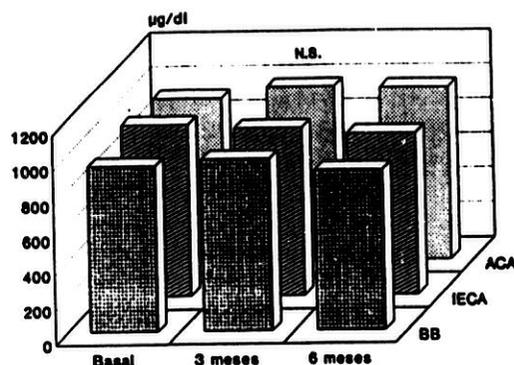
Al separar por grupos farmacológicos a los pacientes que estaban en tratamiento no se observan diferencias significativas entre aquellos que controlaban sus cifras tensionales con IECA y los que lo hacían con BB o ACA. Estos hallazgos están en concordancia con los obtenidos al efectuar el seguimiento temporal de los hipertensos que estaban sin tratamiento farmacológico al inicio del estudio, pues no hay diferencias significativas entre los distintos grupos terapéuticos, a pesar de producirse un descenso significativo de la zincemia tanto en el tercer como en el sexto mes de tratamiento, y con respecto a los valores basales (gráfica 35). En la revisión bibliográfica efectuada no hemos encontrado aportaciones que permitan justificar este hallazgo en aquellos pacientes que después del "blanqueo farmacológico" siguieron un tratamiento con ACA. En cuanto a los IECA y BB si hay publicados algunos trabajos al respecto. Así, O'Connor y cols.<sup>174</sup> evaluaron las concentraciones séricas de zinc y de cobre en 14 hipertensos esenciales antes del tratamiento y después de 5-6 meses de monoterapia oral con captopril (50 mg, 2 veces al día; n=7) o con otros fármacos (propranolol o alfametildopa; n=7), comprobando que aquellas no se alteraban con estos regímenes terapéuticos, siendo la deplección de zinc una consecuencia improbable de la larga exposición al captopril, al menos en las dosis comúnmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Parece ser, por tanto, que BB como el propranolol no causan descensos en la

zincemia. Para autores, como Golik y cols.<sup>81</sup>, tanto el captopril como el enalapril (IECA utilizados en nuestro estudio) inducen pérdidas renales de zinc, siendo estas mayores en pacientes que reciben captopril. Comprueban que la administración de este último fármaco durante tres meses o más genera una deplección de zinc a nivel intraeritrocitario. Este hallazgo también lo hemos observado en nuestro estudio, aunque sin significación estadística (gráfica 36). El efecto zincúrico del captopril ha sido puesto de manifiesto nuevamente por estos mismos autores<sup>80</sup> al estudiar un grupo de hipertensos sin medicación y cuatro grupos de hipertensos en tratamiento: uno con captopril, otro con captopril más hidroclorotiazida, otro con captopril asociado a furosemida y el último con hidroclorotiazida en monoterapia. Observan que se produce un aumento de la relación zinc/creatinina en la orina de los pacientes de todos los grupos en tratamiento respecto a controles sanos e hipertensos no tratados, pero en los dos grupos con tratamiento combinado se produce una menor zincuria, sugiriendo que ambos diuréticos inactivan el efecto zincúrico del captopril por unirse a sus grupos sulfhidrilo dentro de la luz tubular. El aumento de la excreción urinaria de zinc puede tener un efecto indirecto sobre la enzima convertidora de angiotensina, causando un descenso de su actividad, pues se trata de una metaloenzima dependiente del zinc<sup>135</sup>. De acuerdo con esto, podríamos pensar que ante una suplementación oral con sulfato de zinc en hipertensos aumentaría

• P<0.01 vs basal    \*\* P<0.001 vs basal



Gráfica 35. Evolución de los niveles séricos de zinc.



Gráfica 36. Niveles medios de zinc intraeritrocitario.

la actividad de la ECA, sin embargo hay trabajos que muestran lo contrario, pues esta enzima, que es activada por el zinc, su cofactor, en pacientes hipertensos es susceptible de saturación por una excesiva concentración de dicho metal. Así, el sobreaporte de sulfato de zinc en sujetos hipertensos produce un aumento significativo de la concentración sérica de zinc y un descenso significativo de la actividad de renina plasmática (por un mecanismo de feed-back corto de la angiotensina I acumulada y no convertida), de aldosterona (como consecuencia de la inhibición de la ECA por el exceso de zinc), y de la presión arterial diastólica<sup>37</sup>. Los individuos sanos normotensos, ante un sobreaporte oral con sulfato de zinc, muestran incrementos estadísticamente significativos de la zincemia, de la aldosterona y de la actividad de renina plasmática, sin modificaciones significativas de los valores de tensión arterial<sup>38</sup>. A la vista de todas estas investigaciones, nos parece lógico que los niveles medios de zinc sérico experimenten un descenso significativo a los tres y seis meses de tratamiento con IECA, pudiendo ser debido a un aumento de la excreción urinaria del metal. Los valores medios de zinc intraeritrocitario también descienden en los pacientes que empezaron una terapéutica con IECA, pero sin significación estadística.

El descenso de los niveles séricos de zinc en los pacientes a los que se les prescribió una terapia con BB con ACA después del "blanqueo

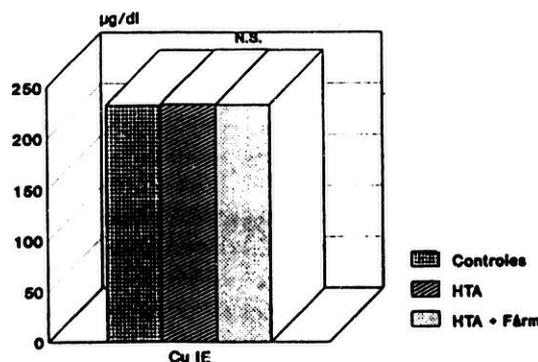
farmacológico" lo podríamos relacionar con la práctica de ciertas medidas dietéticas encaminadas a restringir el consumo de alimentos ricos en colesterol, grasas saturadas y ácido úrico, como carne, vísceras, yema de huevo, carnes, frutos secos de elevado contenido graso (nueces) y cacao, todos ellos alimentos muy ricos en zinc, lo cual repercutiría en los niveles séricos de este oligoelemento en el sentido de experimentar un descenso. Estas restricciones dietéticas ejercerían un efecto adicional en la disminución de la zincemia de aquellos enfermos que presentaron pérdidas urinarias del metal como consecuencia del tratamiento con IECA.

Sería interesante que los hipertensos mantuviesen una ingesta adecuada de este oligoelemento, sobre todo aquellos pacientes que controlan sus cifras tensionales con IECA, con la finalidad de evitar los efectos indeseables que se derivan de situaciones que cursan con hipozincemia (disgeusia, hiposmia, eccema). Esto se podría conseguir enriqueciendo la dieta en productos con elevado contenido en zinc (carnes y pescados) o administrando suplementos de dicho metal. Estas medidas, a su vez, incrementarían la eficacia antihipertensiva de los IECA, al potenciarse el bloqueo de la ECA con el sobreaporte de zinc, pudiéndose incluso reducir la dosis terapéutica eficaz de estos fármacos. Como no disponemos de datos bibliográficos que avalen el efecto zincúrico de los BB y de los ACA, no nos atrevemos a

afirmar que el sobreaporte de zinc sea igualmente beneficioso para los hipertensos en tratamiento con estos fármacos. No obstante, como uno de los mecanismos de acción de los BB tiene lugar a través de la inhibición de la secreción de renina, proponemos que también sería útil la suplementación con zinc en los hipertensos tratados con estos fármacos, ya que, por el fenómeno de saturación de la ECA, se potenciaría su acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Se ha hallado una correlación positiva entre las variaciones de los niveles séricos de zinc tanto con las de amilasa como con las de fosfatasa alcalina en hipertensos, antes del tratamiento y seis meses después del mismo (gráficas 18 y 19). La fosfatasa alcalina es una enzima zinc-dependiente y este metal ejerce una acción biológica a través de ella<sup>45</sup>. Resulta lógico pensar que a mayor descenso de los niveles séricos de zinc mayor será también el descenso de los de esta enzima, la cual procede de los huesos, y también, en parte, del hígado. No tenemos constancia de que la amilasa sea otra enzima dependiente de zinc a pesar de que en nuestro estudio observemos una correlación positiva entre ambas.

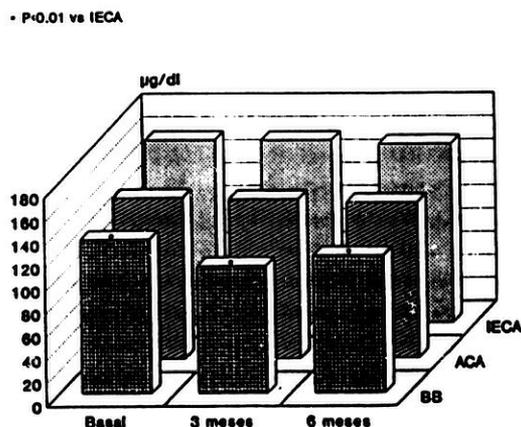
En las gráficas 33 y 37 se observa que los niveles medios séricos e intraeritrocitarios de cobre no presentan diferencias significativas ni al comparar los controles con los hipertensos no



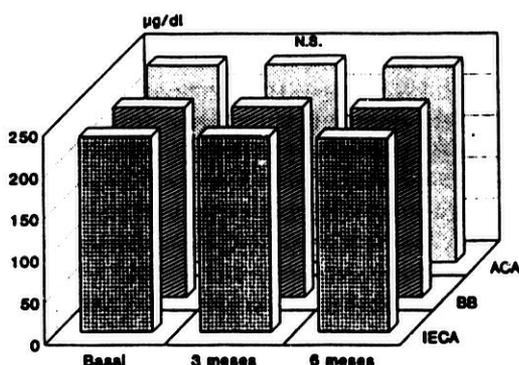
Gráfica 37. Cobre intraeritrocitario en los grupos de estudio.

tratados y en tratamiento, ni dentro de estos últimos al separarlos por grupos farmacológicos. En los pacientes que iniciaron el estudio tras el período de "blanqueo farmacológico", la cupremia presenta cifras significativamente superiores en los hipertensos que empezaron a controlar su presión arterial con BB, en comparación con aquellos a los que se instauró una terapia con IECA (gráfica 38). Para nosotros este hallazgo es casual, pues el cobre sérico ya estaba más alto en este grupo de pacientes incluso en estado basal, antes de instaurar la terapia antihipertensiva con BB, y esas cifras se mantuvieron elevadas tanto a los tres como a los seis meses de tratamiento, no pudiéndose deducir que este hecho sea una consecuencia de la mencionada terapia. Son muy escasas las publicaciones en torno a la posible influencia de las diferentes terapéuticas antihipertensivas sobre los niveles séricos e intraeritrocitarios de cobre. O'Connor y cols.<sup>174</sup>, en el trabajo comentado anteriormente, comprobaron que los niveles de cobre permanecían inalterables tras 5 a 6 meses de tratamiento con captopril o con propranolol o alfametildopa. En nuestro estudio, los niveles medios intraeritrocitarios del citado metal, durante los 6 meses de tratamiento, no variaron de forma significativa (gráfica 39).

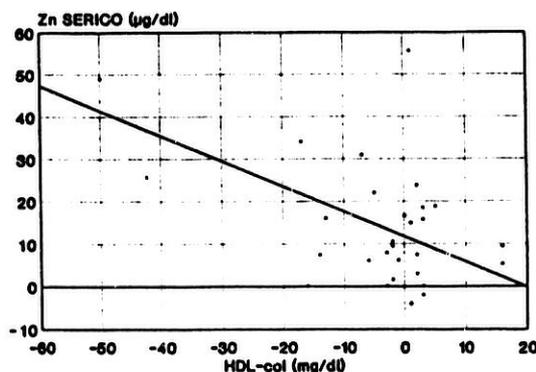
No se ha encontrado una correlación directa entre los niveles de cobre y la presión arterial en humanos, aunque algunos autores<sup>180</sup> hayan



Gráfica 38. Comparación de la cupremia por grupos y tiempos.



Gráfica 39. Evolución de los niveles medios de cobre intraeritrocitario.

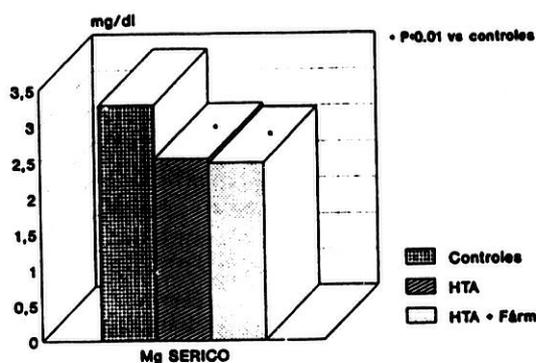


Gráfica 40. Correlación entre HDL-col y zinc sérico.

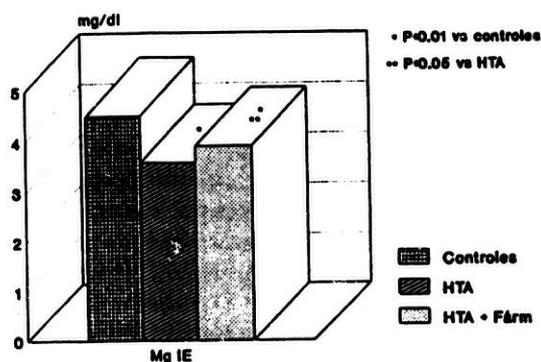
propuesto que el déficit de este metal causa una elevación de los niveles de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol séricos. En este mismo sentido, Bustamante y cols.<sup>32,33</sup> han descrito en pacientes con arteriosclerosis la presencia de una hiperzincemia que se correlaciona con el nivel de lípidos circulantes, así como la existencia de una proporción Zn/Cu elevada en relación con el grupo control, que se acompaña de cifras altas de colesterol, triglicéridos y lípidos totales. Estos hechos apoyan la hipótesis originalmente emitida por Klevay<sup>118,119,120</sup> de que la ingesta de zinc juega un importante papel en el metabolismo de las lipoproteínas, sugiriendo que un consumo excesivo de zinc, con un aumento de la proporción Zn/Cu en la dieta, causaba hipercolesterolemia, conduciendo a un incremento del riesgo de padecer arteriosclerosis. Este autor ha propuesto que la deficiencia absoluta o relativa de cobre es un importante factor causante de enfermedad cardíaca coronaria<sup>118</sup>. En torno a este tema, en nuestro estudio se ha hallado correlación negativa entre las variaciones del zinc sérico y las de HDL-col en hipertensos, antes del tratamiento y seis meses después del mismo (gráfica 40), de lo que se deduce que el descenso de HDL-col será mayor cuanto mayor sea el ascenso de los niveles séricos de zinc. Por tanto, el riesgo ateroesclerótico se verá incrementado cuanto más bajen los niveles de la citada lipoproteína y más aumenten los de zinc en suero. Como los suplementos orales de zinc nos parecen recomendables en hipertensos, una manera

de evitar que el cociente Zn/Cu aumentase sería potenciar la ingesta dietética de cobre, contrarrestándose de este modo el efecto aterogénico derivado del aumento de dicha proporción.

Los niveles medios de magnesio sérico e intraeritrocitario son significativamente más bajos en todos los hipertensos integrantes del estudio con respecto a los controles (gráficas 41 y 42). Las cifras medias intraeritrocitarias de este metal son más altas, también de forma significativa, en los pacientes que estaban en tratamiento al realizar el estudio frente a los que se encontraban sin terapéutica. Son numerosos los estudios que sostienen una relación entre el déficit de magnesio y la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva. Nuestros resultados están en concordancia con los de Resnick y cols.<sup>194</sup>, pues estos autores encuentran niveles de magnesio libre intracelular menores significativamente en sujetos hipertensos no tratados que en normotensos o que en hipertensos que habían normalizado sus cifras de presión arterial con terapia antihipertensiva, concluyendo que la deplección significativa de los niveles de magnesio libre intracelular es evidente en los eritrocitos de sujetos con HTA esencial y que, además, hay una relación inversa entre estos niveles y la elevación de la presión arterial. En esta misma línea, Touyz y col.<sup>223</sup>, en un estudio realizado a 214 sujetos normotensos y 82 hipertensos, encontraron que



Gráfica 41. Comparación de los niveles medios de magnesio sérico.



Gráfica 42. Valores medios de magnesio intraeritrocitario.

existía una correlación inversa y significativa entre los niveles de magnesio sérico y presión arterial, magnesio eritrocitario y PA, y calcio sérico y PA, aunque de todos estos electrolitos evaluados, el magnesio (sérico e intraeritrocitario) fue el que estuvo más estrechamente correlacionado con las cifras tensionales. Los iones de magnesio son importantes en el mecanismo de contracción de la musculatura 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. Así, mientras que la deficiencia de magnesio puede predisponer a un incremento de la contractilidad de las arterias, la terapia con magnesio puede prevenir el desarrollo de hipertensión resistente y de arritmias en hipertensos con hipomagnesemia inducida por diuréticos, lográndose un descenso de la presión arterial con aporte óptimo de sales de magnesio durante un período adecuado de tiempo, e incluso se postula la conveniencia de consumir dietas ricas en magnesio para prevenir la aparición de enfermedad hipertensiva en comunidades predispuestas<sup>216</sup>.

Los iones de  $Mg^{2+}$  son importantes para la regulación del transporte de  $Na^+$  y de  $K^+$  a través de las membranas celulares, incluyendo las del músculo cardíaco y músculo liso vascular, pues activan la bomba  $Na^+/K^+$  ATPasa. Así, cuando se produce una deplección celular de  $Mg^{2+}$  (hipoxia, anoxia, isquemia, deficiencia de magnesio, errores

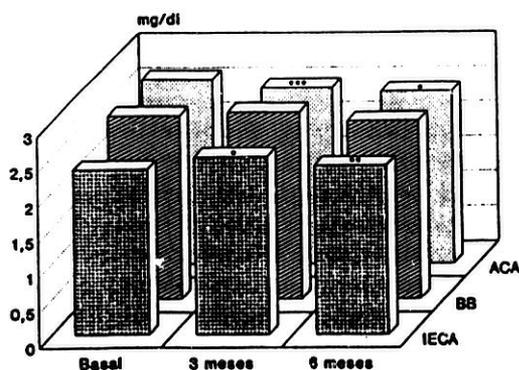
en el metabolismo y/o transporte de dicho catión), la bomba  $Na^+/K^+$  se ve comprometida, induciendo una despolarización de la membrana. En numerosas células, incluyendo las de la musculatura cardíaca y vascular, la deplección celular de  $Mg^{2+}$  ha sido hallada con una deplección concomitante de  $K^+$ . Alteraciones en el  $Mg^{2+}$  de la membrana vascular traen como consecuencia la producción de "escapes" en las membranas arteriales y arteriolas, que contribuyen a la reducción celular de  $K^+$  y a la ganancia de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$ . Asimismo, la reducción del magnesio extracelular puede producir hipertensión, vasoespasmo y potenciación de agentes vasoconstrictores, al permitirse una excesiva entrada de  $Ca^{2+}$  y, concomitantemente, la potencia de los vasodilatadores se ve reducida. Por todo esto, la elevación de la presión arterial parece estar inversamente relacionada con el nivel de magnesio ionizado intracelular y plasmático<sup>6</sup>.

Comparando los hipertensos que ya estaban en tratamiento al realizar el estudio según grupos farmacológicos, no se observan diferencias significativas entre los niveles de magnesio. No obstante, llama la atención el hecho de que los pacientes que controlaban su presión arterial con ACA muestren niveles séricos de magnesio más bajos e intraeritrocitarios más altos, que los hipertensos en tratamiento con IECA o con BB, aunque de manera no significativa en ambos casos.

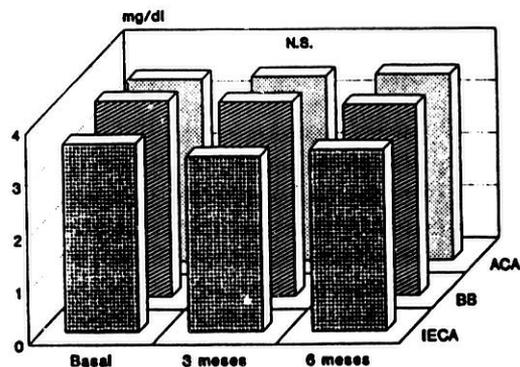
En el seguimiento temporal de hipertensos a los que se instauró una terapia con BB después del "blanqueo farmacológico", se puede apreciar que los niveles séricos e intraeritrocitarios de magnesio no presentan variaciones significativas ni a los tres ni a los seis meses de tratamiento (gráficas 43 y 44). En la revisión bibliográfica efectuada tampoco hallamos datos a favor de que los BB modifiquen los niveles sanguíneos de este metal. Así, Cocco y cols.<sup>45</sup> comprobaron que después de tratar solo con beta bloqueantes durante un año a 30 enfermos con hipertensión arterial esencial no complicada, no se afectaban los niveles séricos de potasio ni de magnesio, mientras que al tratar durante el mismo tiempo a 30 hipertensos esenciales con una asociación de BB más clortalidona se redujeron las cifras séricas de esos iones, causando una depleción significativa de magnesio. Perrill y cols.<sup>179</sup>, después de administrar durante doce meses alprenolol a 20 pacientes con cardiopatía isquémica y placebo a otros 20 individuos con la misma patología, comprobaron que no se producían cambios en los niveles séricos de magnesio, permaneciendo estos dentro de los límites normales. De este modo, el alprenolol, BB no cardioselectivo, podría prescribirse a pacientes con cardiopatía isquémica sin el riesgo de inducir disturbios potencialmente cardiotóxicos en los niveles séricos de magnesio y de calcio.

En el seguimiento temporal efectuado, los hipertensos a los que se instauró una terapia con IECA presentan a los tres meses de tratamiento un ascenso significativo de los niveles séricos de magnesio con respecto a los basales, y a los seis meses un descenso, de igual modo significativo, en relación con las cifras halladas en el tercer mes (gráfica 43). Los niveles medios intraeritrocitarios del metal no cambian significativamente a lo largo del tiempo con esta terapéutica (gráfica 44). Los citados hallazgos séricos, en pacientes a los que se prescribieron IECA, parecen ser fortuitos, ya que no hay en la literatura trabajos que nos permitan avalarlos. Las pocas investigaciones que existen sobre este tema defienden la carencia de efectos de estos fármacos sobre los niveles de magnesio. En este sentido, no se han encontrado evidencias de que el captopril (25 mg, 2 veces al día) alterara las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio o magnesio en pacientes hipertensos que ya estuvieron recibiendo bendrofluazide<sup>161</sup>. En otro estudio<sup>62</sup> se trataron durante tres meses a 20 pacientes hipertensos diabéticos (10 tipo I y 10 tipo II) con captopril, 50 mg dos veces al día. Este fármaco fue eficaz en monoterapia en 16 pacientes. Se realizó un seguimiento adicional durante nueve meses a 12 de esos pacientes (4 tipo I y 8 tipo II) quienes no necesitaron la adición de diuréticos para controlar su presión arterial. Estos autores

• P<0.01 vs basal    \*\* P<0.05 vs 3 meses    \*\*\* P<0.05 vs basal



Gráfica 43. Evolución de los niveles séricos de magnesio.



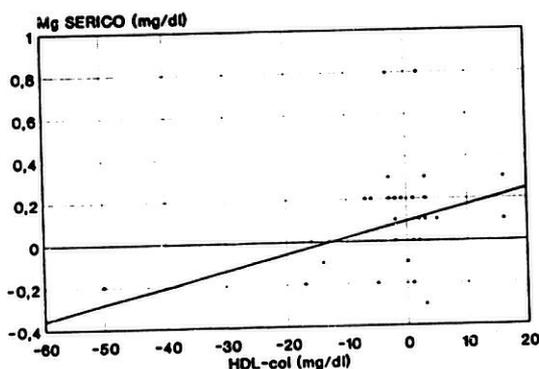
Gráfica 44. Valores medios de magnesio intraeritrocitario.

encontraron que el captopril no inducía cambios significativos en los niveles séricos y urinarios de sodio, cloruro, calcio y magnesio, manteniendo un control satisfactorio de su metabolismo hidrocarbonado. Así, la administración de captopril en monoterapia parece ser una manera efectiva y segura para descender la presión arterial en hipertensos diabéticos.

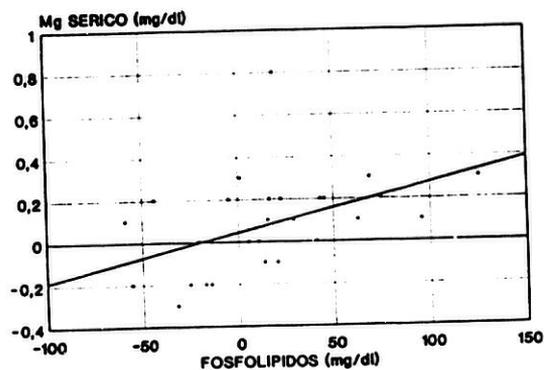
Al evaluar el comportamiento de las cifras medias de magnesio sérico e intraeritrocitario a lo largo de los seis meses de estudio en aquellos pacientes a los que se les prescribieron ACA como fármacos antihipertensivos, se observa a los tres meses un descenso significativo de magnesio en suero con respecto a los valores hallados en estado

salida de la célula de potasio y de magnesio, alterando la forma y duración del potencial de acción<sup>215</sup>. Basándonos en esta hipótesis se podrían comprender con mayor claridad los resultados de nuestra investigación, pues al incrementarse la entrada de magnesio en las células se produciría, por una parte, un aumento de los niveles intraeritrocitarios de este catión, y, por otra parte, un descenso de sus valores séricos.

Hay una correlación positiva entre la variación de cero a seis meses de los niveles séricos de magnesio tanto con los de HDL-col como con los de fosfolípidos en hipertensos (gráficas 45 y 46). De acuerdo con este hallazgo, cuanto mayor sea el descenso de los niveles séricos de magnesio mayor



Gráfica 45. Correlación entre magnesio sérico y HDL-col.



Gráfica 46. Correlación entre fosfolípidos y magnesio sérico.

basal, que se mantuvo, e incluso fue más acentuado, a los seis meses de tratamiento (gráfica 43). En estos pacientes, tratados con ACA, las cifras intraeritrocitarias del metal se comportan en sentido inverso a lo largo del tiempo, aunque sin significación estadística (gráfica 44). Estos hallazgos podrían explicarse si tenemos en cuenta que el verapamil estimula el sistema de transporte del magnesio y la difusión de magnesio a la célula, intensificándose la entrada de este catión a la misma. Habría una supresión de la lenta corriente de entrada de calcio y de la rápida corriente de entrada de sodio en la célula, con un descenso del transporte de ambos. El verapamil posiblemente también influya en la corriente de

será también el descenso de HDL-col y, en consecuencia, mayor el riesgo ateroesclerótico. Estos resultados concuerdan con los de otros autores, pues experimentalmente se ha comprobado que la deficiencia severa de magnesio en ratas origina una marcada hipertrigliceridemia y un descenso en el porcentaje de colesterol vehiculado por la HDL<sup>192</sup>. Altura y cols.<sup>8</sup> examinaron el efecto de las variaciones dietéticas de magnesio sobre el proceso aterogénico. Los suplementos orales con sales de magnesio en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol, produjeron los siguientes efectos: a) un descenso en los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos, tanto en animales normales como ateroescleróticos; y b) una marcada

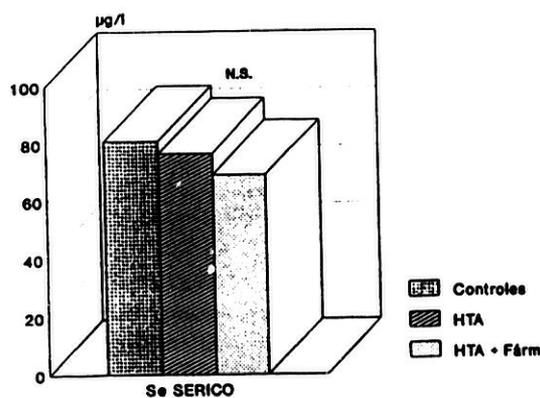
atenuación del proceso aterosclerótico. Para estos autores la deficiencia dietética de magnesio aumenta la aterogénesis, y estimula (o activa) los macrófagos del sistema retículo endotelial, además, el estado hipercolesterolémico puede causar pérdidas de magnesio desde los tejidos blandos hacia el suero y, de este modo, enmascarar una deficiencia subyacente de magnesio.

Rasmussen y cols.<sup>191</sup>, en un estudio a doble ciego, asignan durante tres meses a 47 pacientes con cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio un tratamiento con magnesio administrado por vía oral o placebo. Antes, durante y después del tratamiento se determinaron las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos, HDL-col, LDL-col, VLDL, apoproteínas A-I y B, y magnesio. Estos autores encontraron un incremento del 13% en la relación apo A-I/apo B después del tratamiento con magnesio, comparado con el 2% de incremento en el grupo placebo. Este incremento estuvo causado por el descenso en la concentración de apo B. Los triglicéridos y la concentración de las lipoproteínas de muy baja densidad descendieron un 27% después del tratamiento con magnesio, en comparación con un menor descenso en el grupo placebo. Encontraron una tendencia hacia el ascenso de los niveles de HDL-col posterior a la citada terapia. Estos hallazgos sostienen la hipótesis de

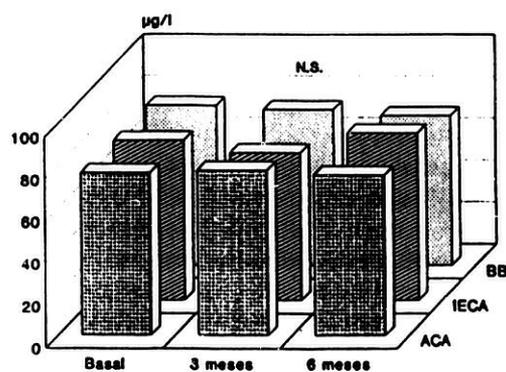
que la deficiencia de magnesio podría estar involucrada en la patogénesis de la cardiopatía isquémica por alteración en la composición de los lípidos sanguíneos, en el sentido de una mayor predisposición a padecer aterosclerosis.

Para Motoyama y cols.<sup>159</sup> la suplementación oral con magnesio a pacientes con hipertensión arterial no complicada puede descender la presión arterial a través de la activación de la bomba de sodio de la membrana celular y reducir la concentración sérica de lípidos, concluyendo que esta medida sería un eficaz tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial esencial.

En lo que respecta a los niveles séricos de selenio no se hallan diferencias significativas entre controles e hipertensos no tratados y en tratamiento, pese a que las cifras medias de este oligoelemento sean más altas (aunque no significativamente) en sujetos sanos que en pacientes (gráfica 47). Actualmente se sabe poco acerca de que la deficiencia de selenio pueda acelerar el proceso hipertensivo, en cambio sí hay más datos que sugieren una relación entre selenio y metabolismo lipídico. Moore y cols.<sup>155</sup> han observado una correlación inversa y significativa entre los niveles plasmáticos de selenio y la severidad de la arteriosclerosis coronaria. En el estudio longitudinal caso-control realizado por Miettinen y cols.<sup>152</sup> de 33 pacientes con uno o más factores de riesgo de



Gráfica 47. Niveles medios de selenio sérico.



Gráfica 48. Evolución de los niveles medios de selenio sérico.

enfermedad coronaria cardíaca y 64 controles, pudo comprobarse que el contenido de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente eicosapentanoico, estaba relacionado positivamente con la concentración de selenio. Pero como el bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, podría pensarse que el elevado riesgo coronario en sujetos con una pobre concentración de selenio sérica, menor de  $0.57 \mu\text{mol}$  ( $< 45 \mu\text{g/l}$ ), sería debida no a la deficiencia de selenio, sino a la coexistencia de bajas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados en suero. Es más, para estos autores las concentraciones séricas de selenio en el rango comprendido entre  $0.63$ - $1.33 \mu\text{mol}$  ( $50$ - $105 \mu\text{g/l}$ ) no se asociaban con el desarrollo de manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria. Los niveles medios de selenio en todos los sujetos integrantes de nuestro estudio, sanos e hipertensos, son superiores a estas cifras.

Luoma y cols., 1984 (citado por Combs GF Jr y Combs SB<sup>46</sup>), comprobaron que tras la suplementación con selenio durante dos semanas aumentaba la actividad de la GSH-Px (un 20%), la concentración de selenio (un 58%) y la de HDL-col sérica (un 43%).

Por último, tampoco se observan diferencias significativas en la comparación según grupos terapéuticos entre los niveles medios de selenio en los hipertensos que estaban en tratamiento al realizar el estudio, ni tampoco en las comparaciones efectuadas en el seguimiento temporal de los hipertensos no tratados a los que se les instauró una terapia (gráfica 48). No hemos encontrado datos en la literatura en torno a la posible repercusión de las distintas terapéuticas antihipertensivas sobre los niveles séricos de selenio.



INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

**CONCLUSIONES**

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes hipertensos presentan valores significativamente más elevados de ácido úrico y de ciertas fracciones lipídicas (VLDL, ácidos grasos libres, triglicéridos) y cifras más descendidas de HDL-col que la población control.
2. No hay diferencias significativas en los niveles sanguíneos de selenio y de cobre entre hipertensos y sujetos sanos. Igualmente, el tratamiento antihipertensivo (IECA, BB, ACA) no induce modificaciones de los mismos.
3. Los niveles séricos e intraeritrocitarios de zinc no varían entre sanos e hipertensos. Con el tratamiento antihipertensivo, y sin diferencias por grupos farmacológicos, la zincemia disminuye debido, probablemente, al efecto zincúrico de los IECA y/o al seguimiento de medidas dietéticas.
4. En hipertensos hay un descenso de los niveles de magnesio séricos e intraeritrocitarios, siendo este último más evidente en los pacientes no tratados. Los calcioantagonistas disminuyen las cifras de magnesio en suero.
5. Las variaciones del magnesio sérico se acompañan de modificaciones en el mismo sentido de la fracción HDL-col y fosfolípidos. De forma inversa se comporta el zinc y la HDL-col.
6. A la vista de lo anterior, los suplementos de magnesio y de zinc podrían ser beneficiosos en pacientes con hipertensión arterial.

INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

**FIGURAS**

BIBLIOGRAFIA

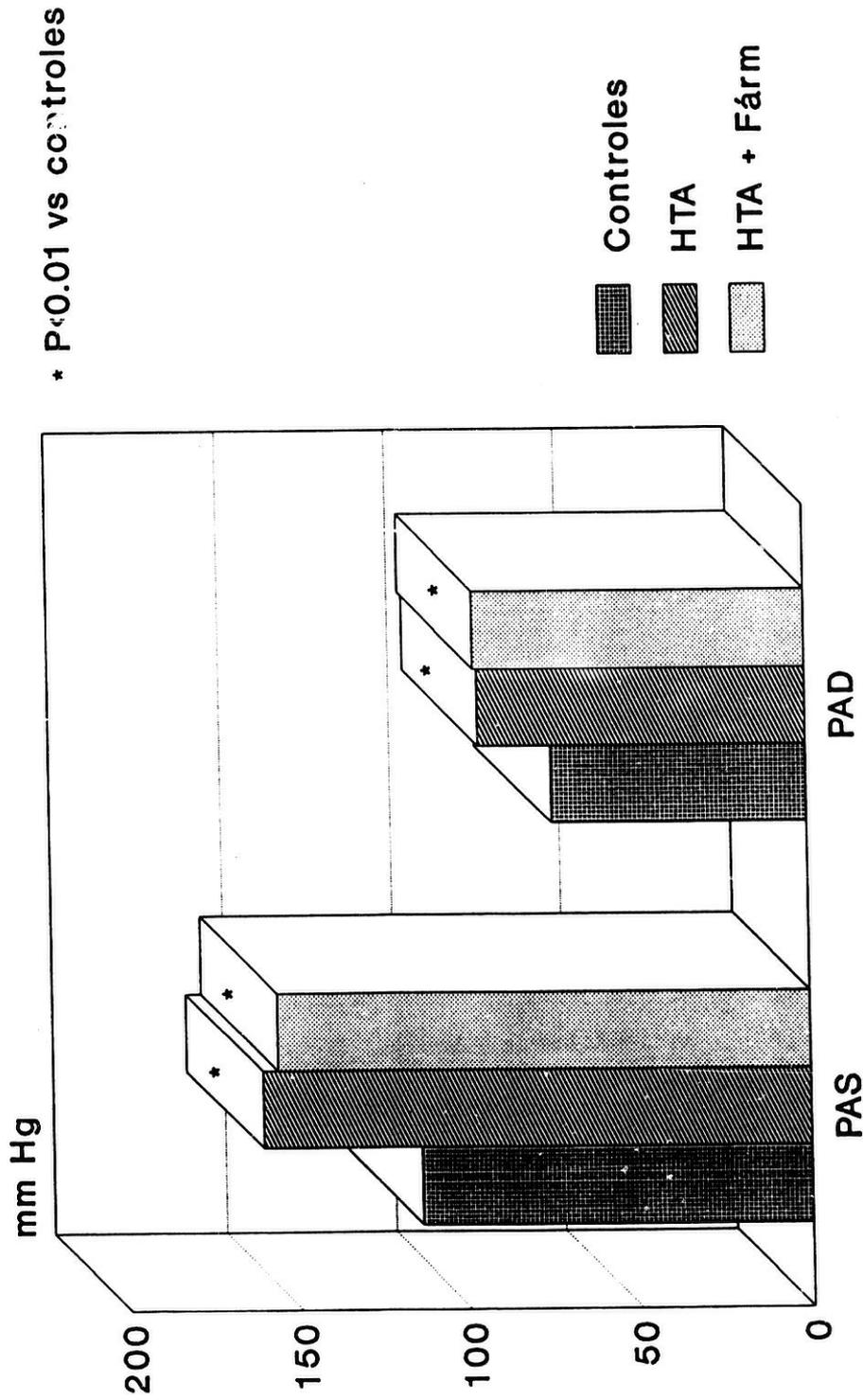


Fig. 1. Valores medios de PA en los grupos de estudio.

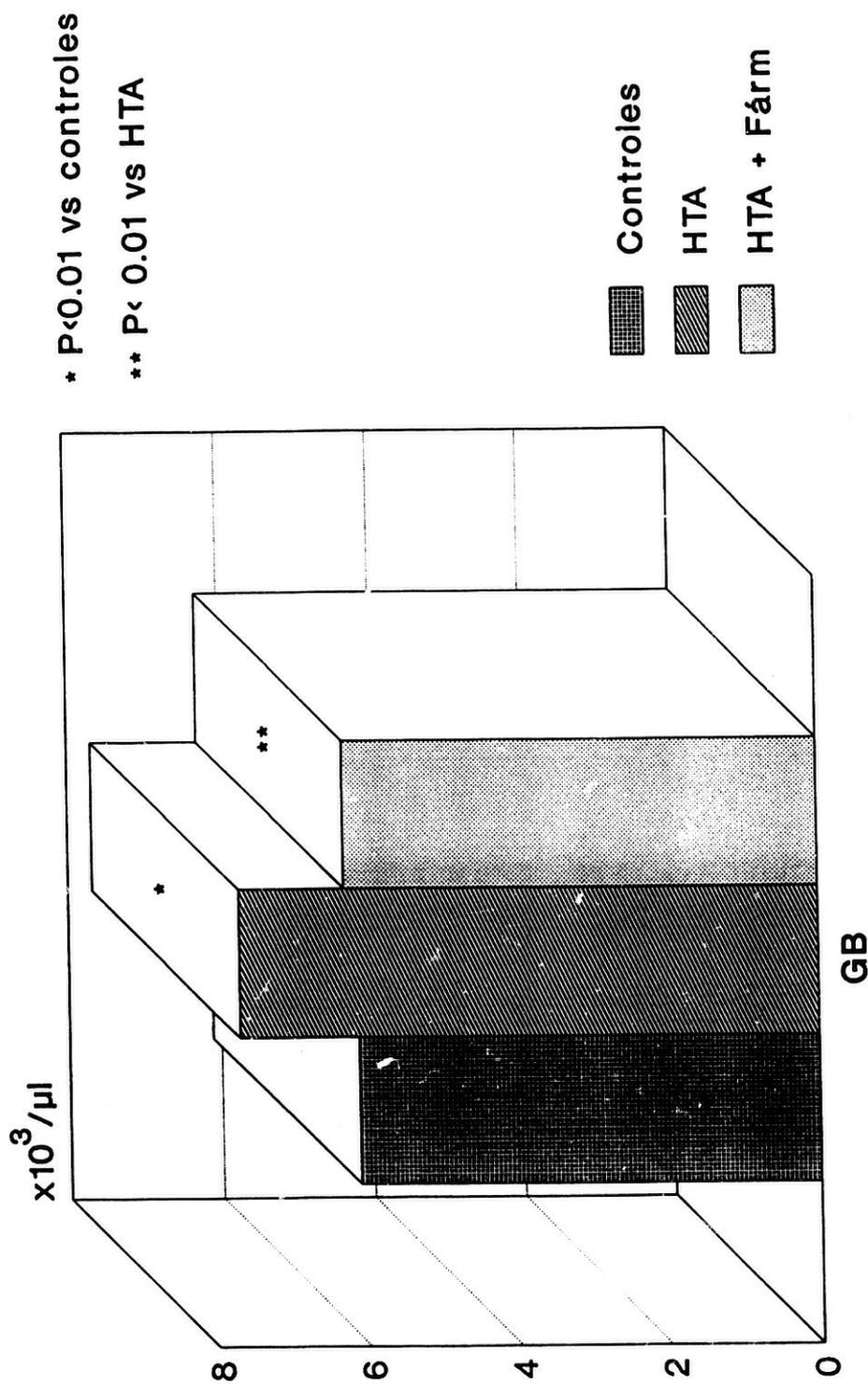


Fig. 2. Glóbulos blancos: comparación entre grupos.

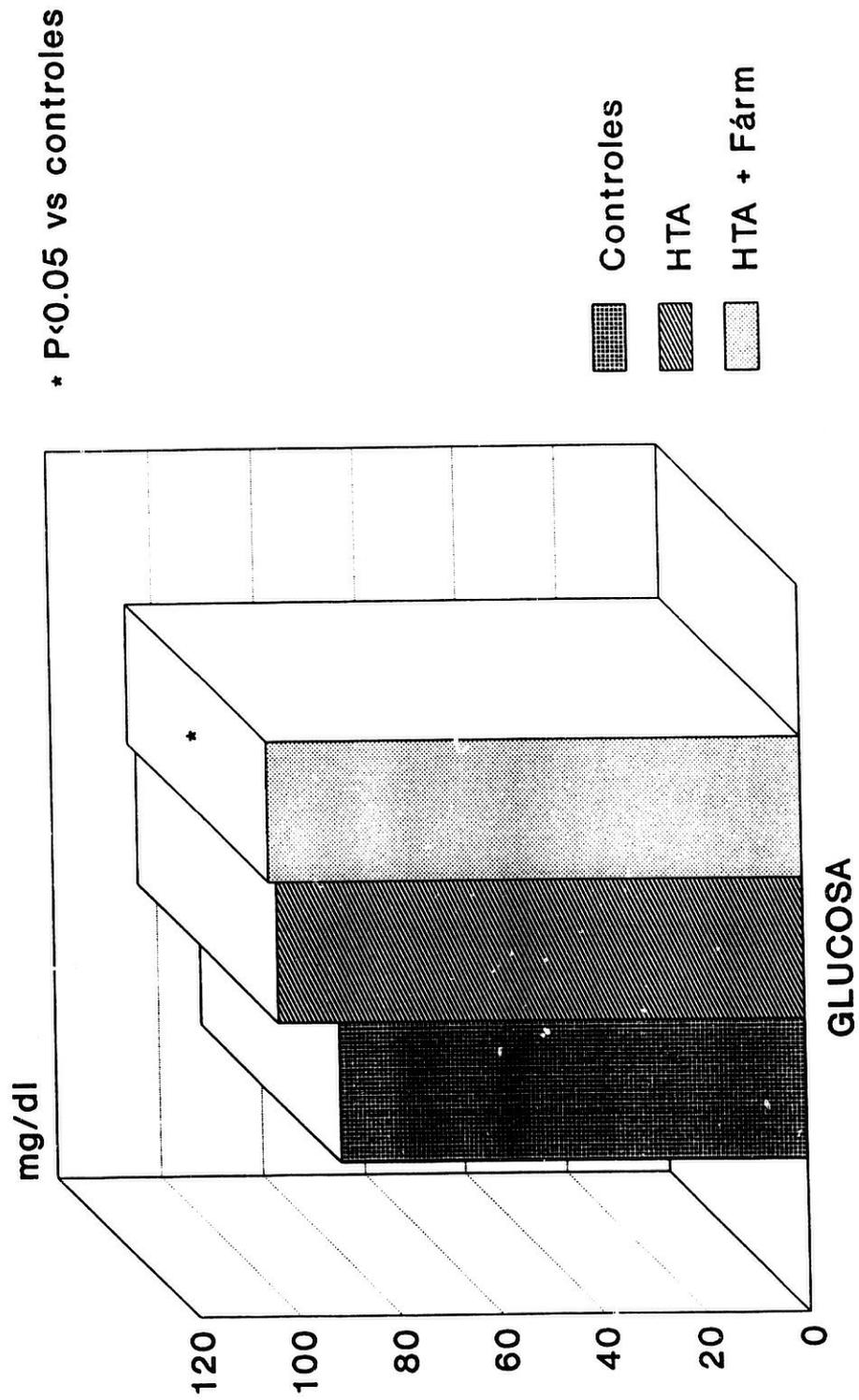


Fig. 3. Glucemia en hipertensos y en normotensos.

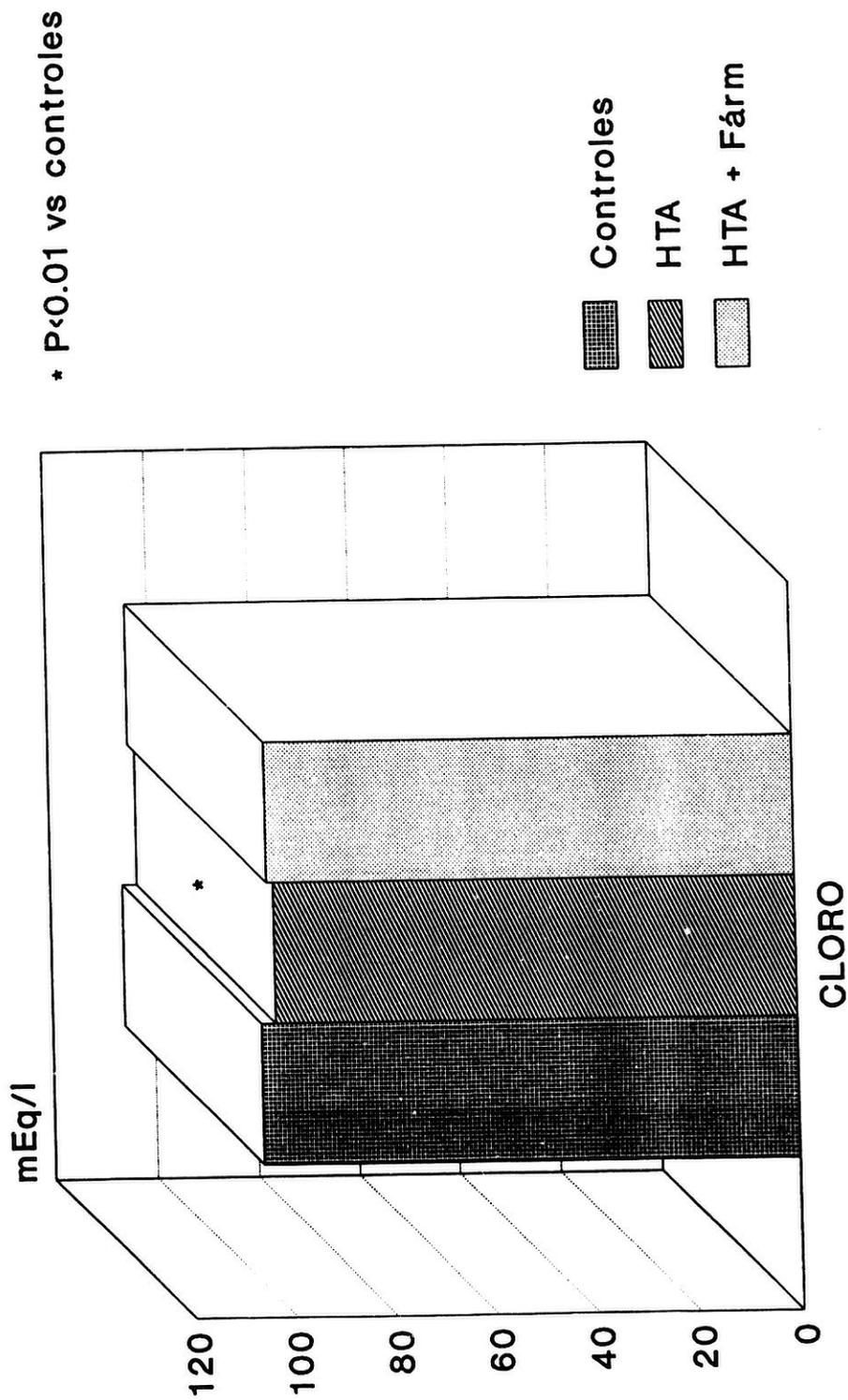


Fig. 4. Comparación de las cifras séricas de cloro.

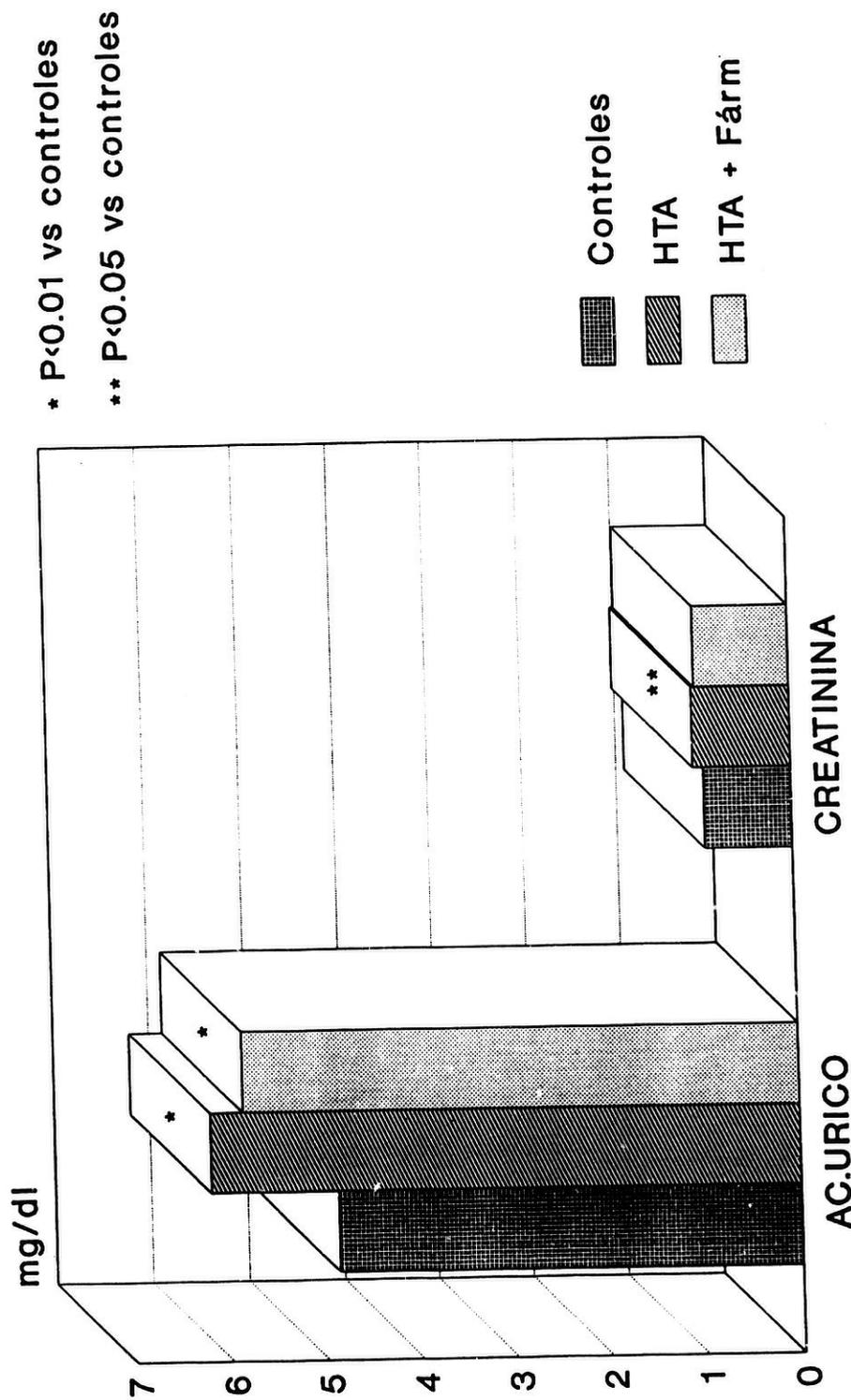


Fig. 5. Acido úrico y creatinina en los grupos de estudio.

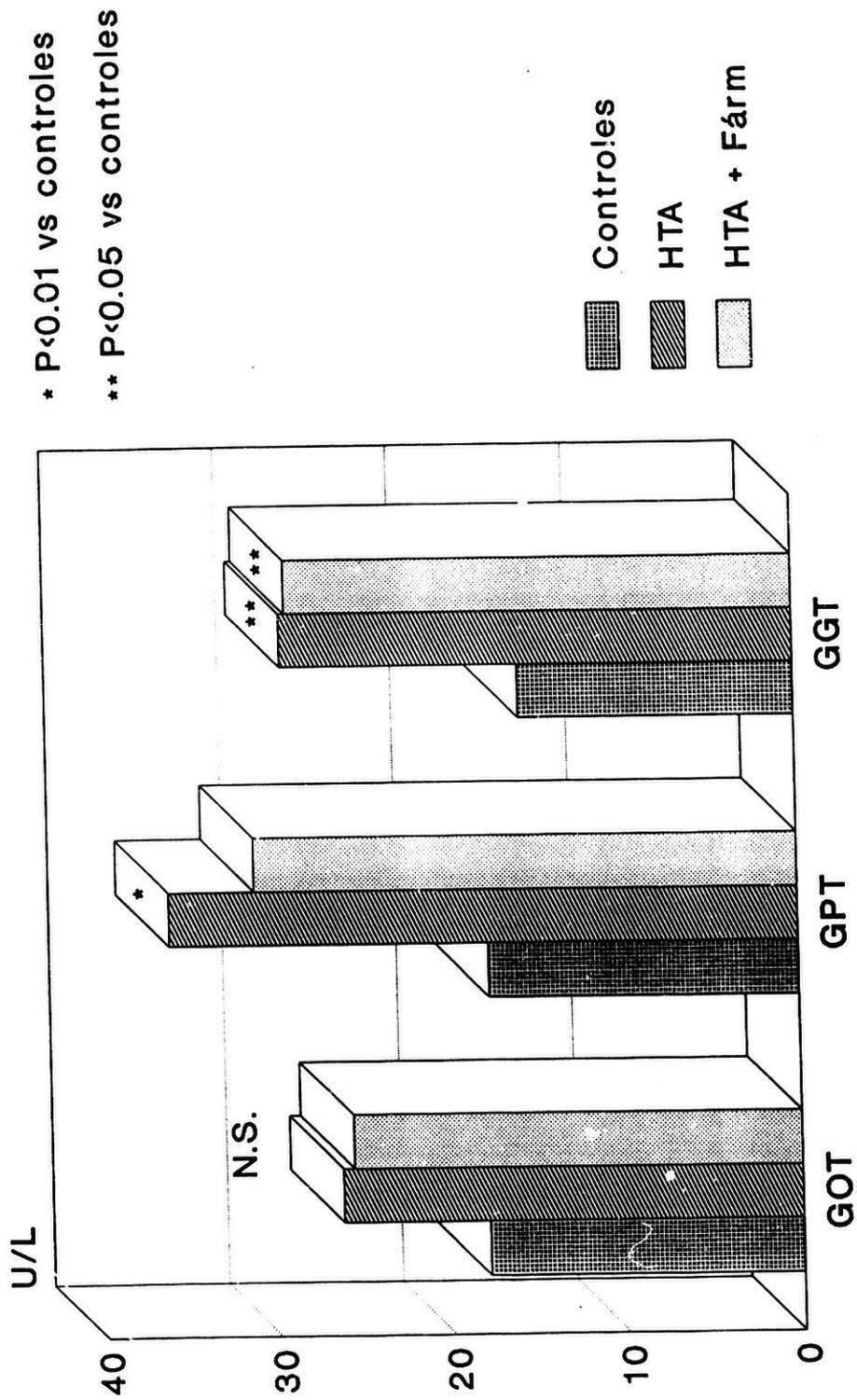


Fig. 6. Niveles medios de GOT, GPT y GGT en sanos e hipertensos.

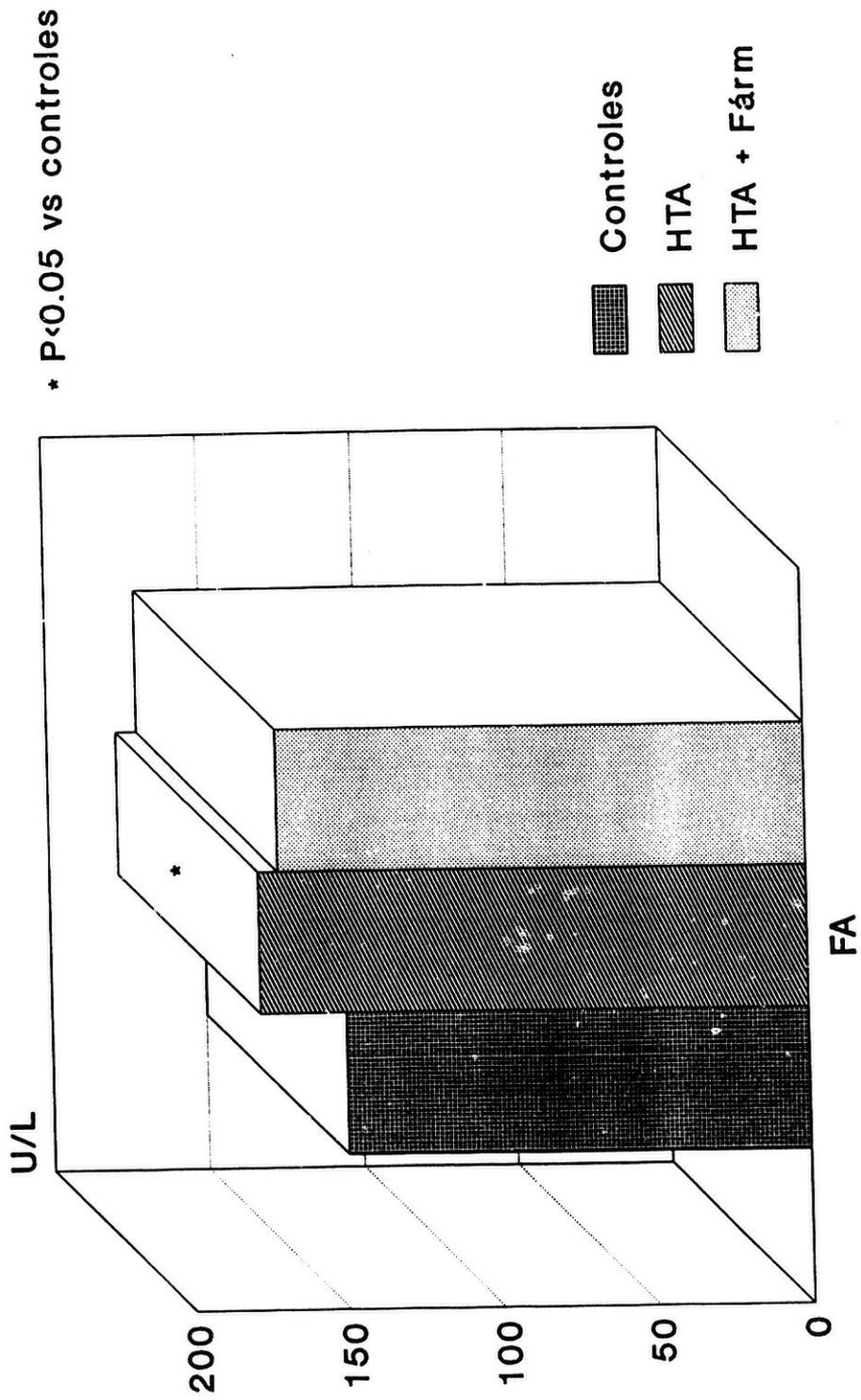


Fig. 7. Valores medios de fosfatasa alcalina en sanos e hipertensos.

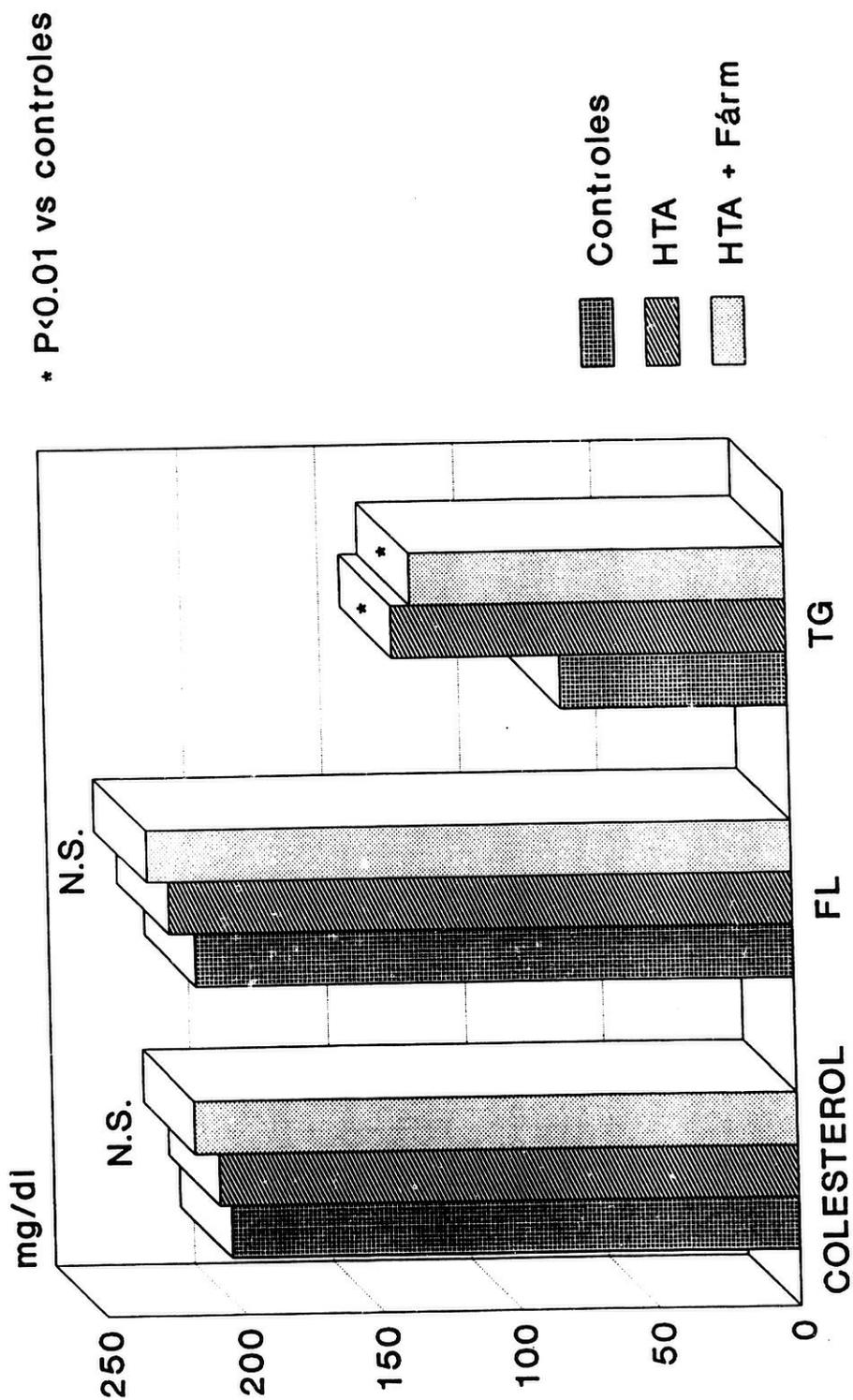


Fig. 8. Colesterol total, fosfolípidos y triglicéridos séricos.

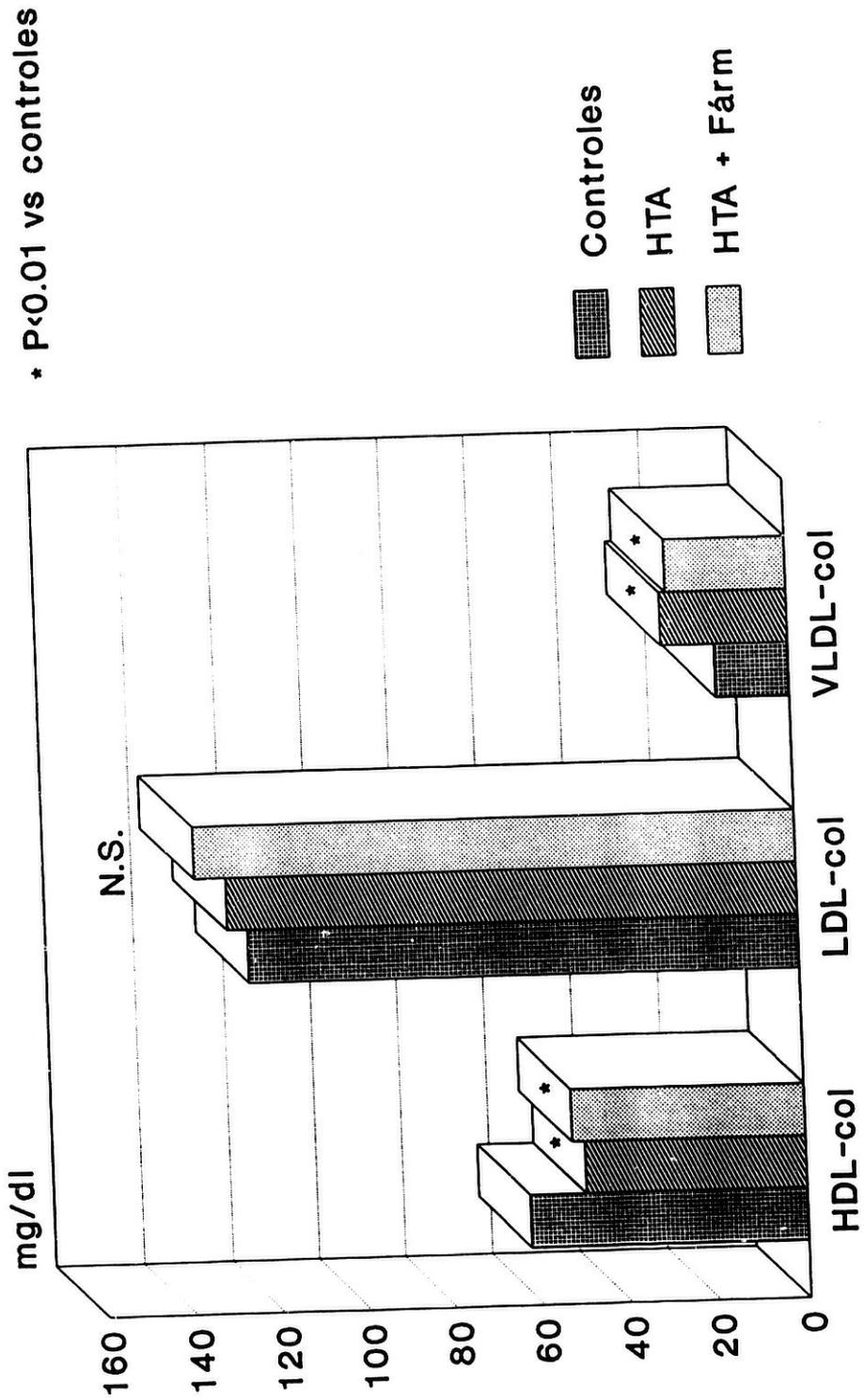


Fig. 9. Lipoproteínas séricas en los grupos de estudio.

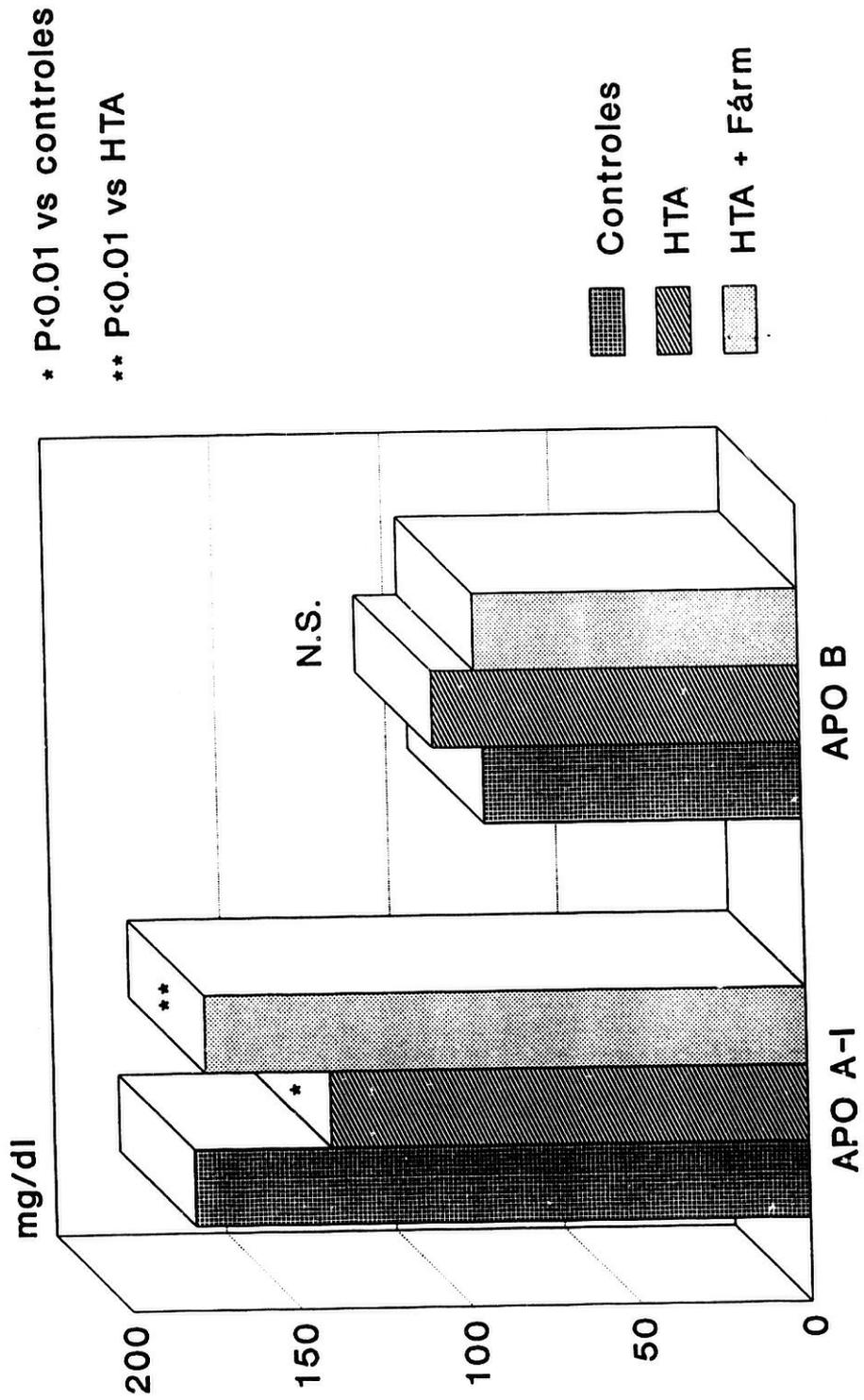


Fig. 10. Niveles medios de apoproteínas A-I y B.

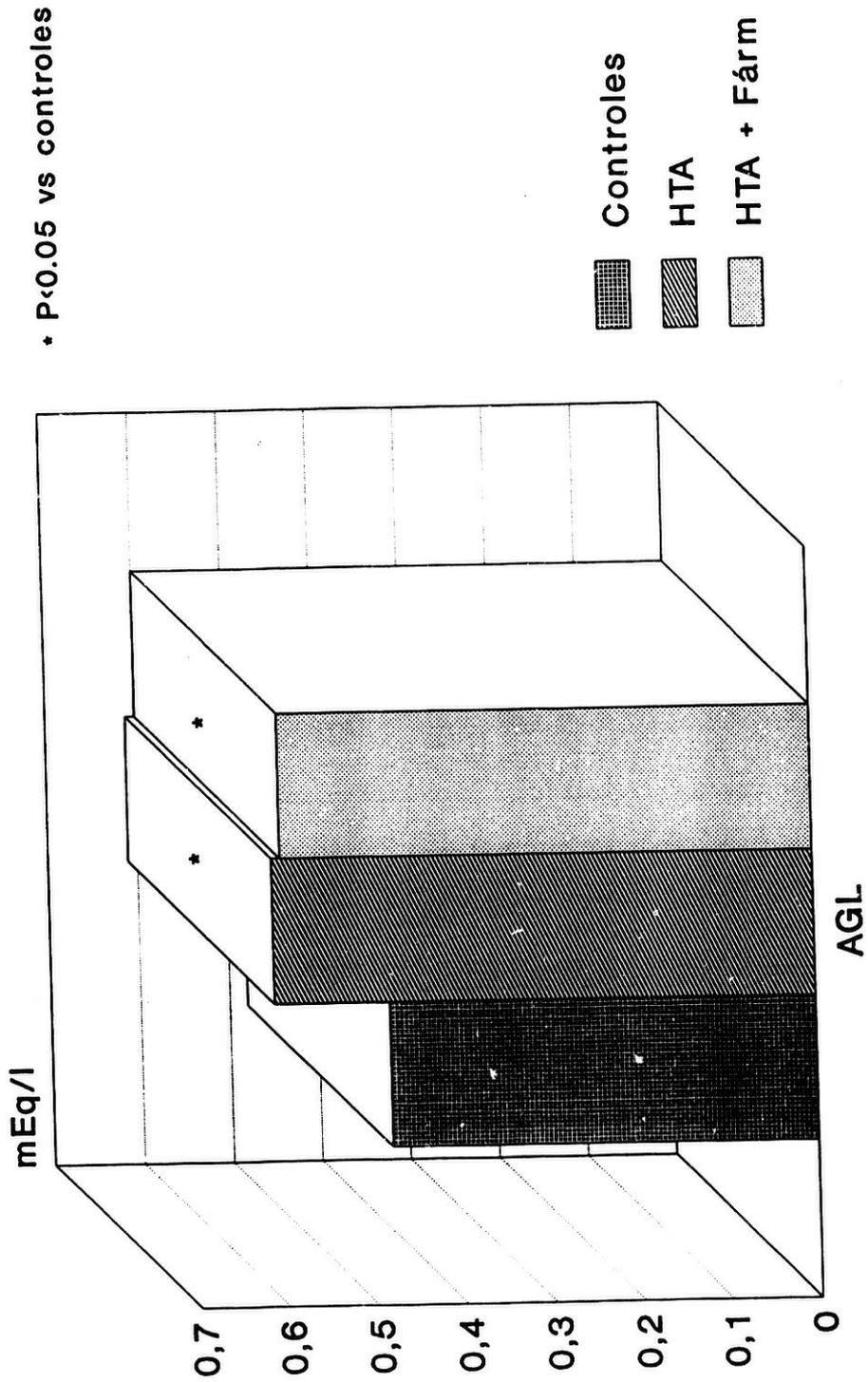


Fig. 11. Acidos grasos libres: comparación entre grupos.

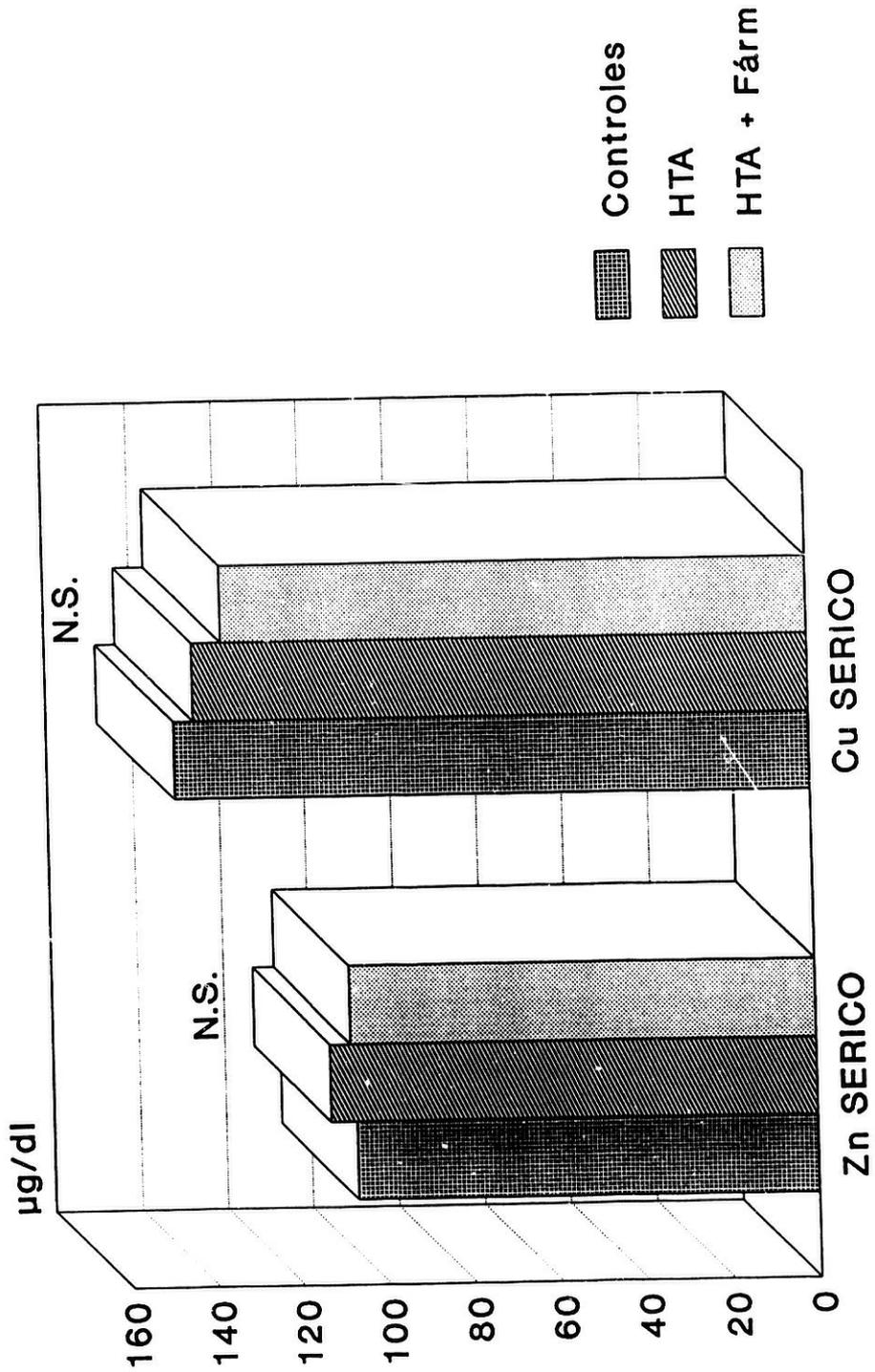


Fig. 12. Valores séricos medios de zinc y de cobre.

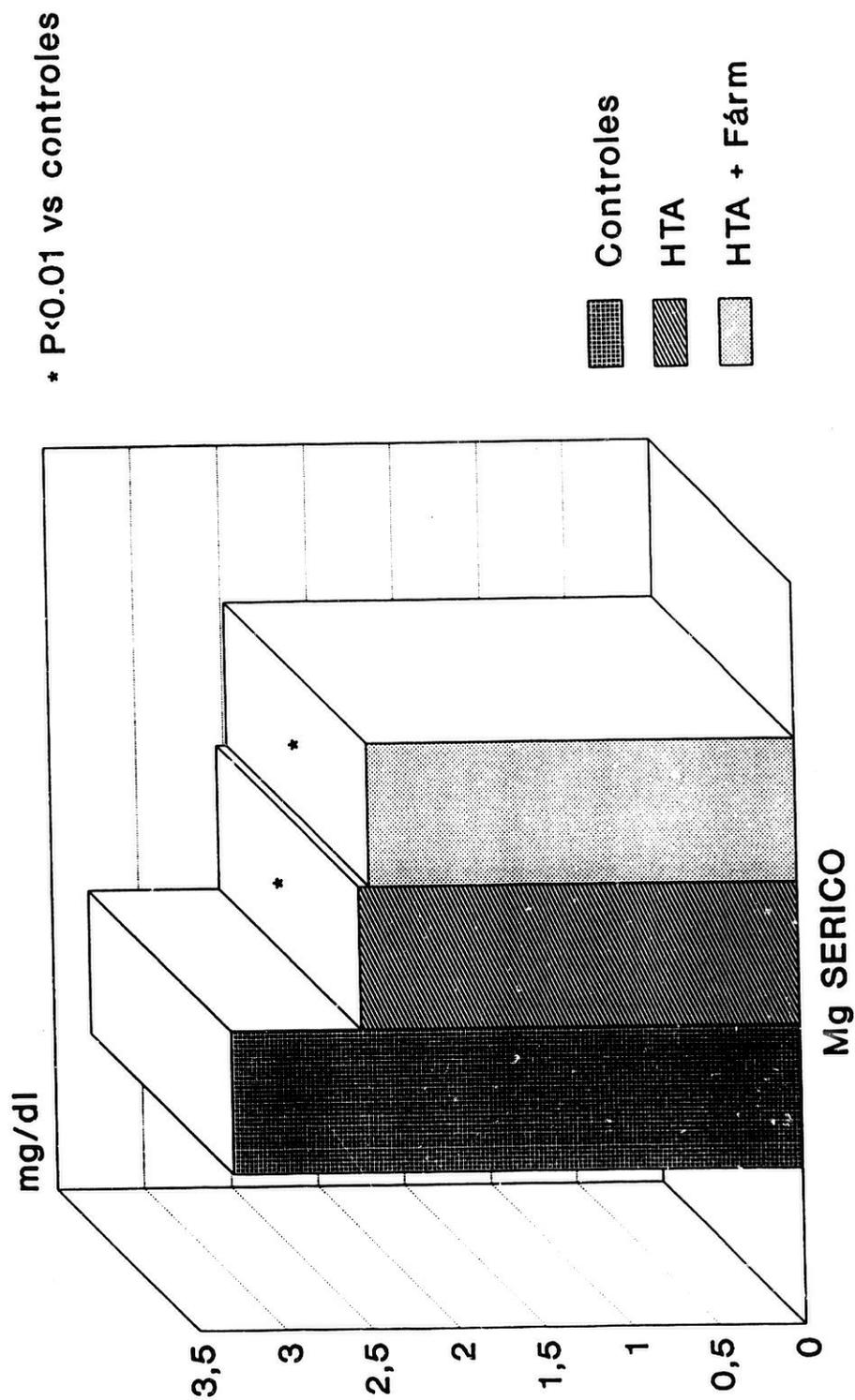


Fig. 13. Comparación de los niveles medios de magnesio sérico.

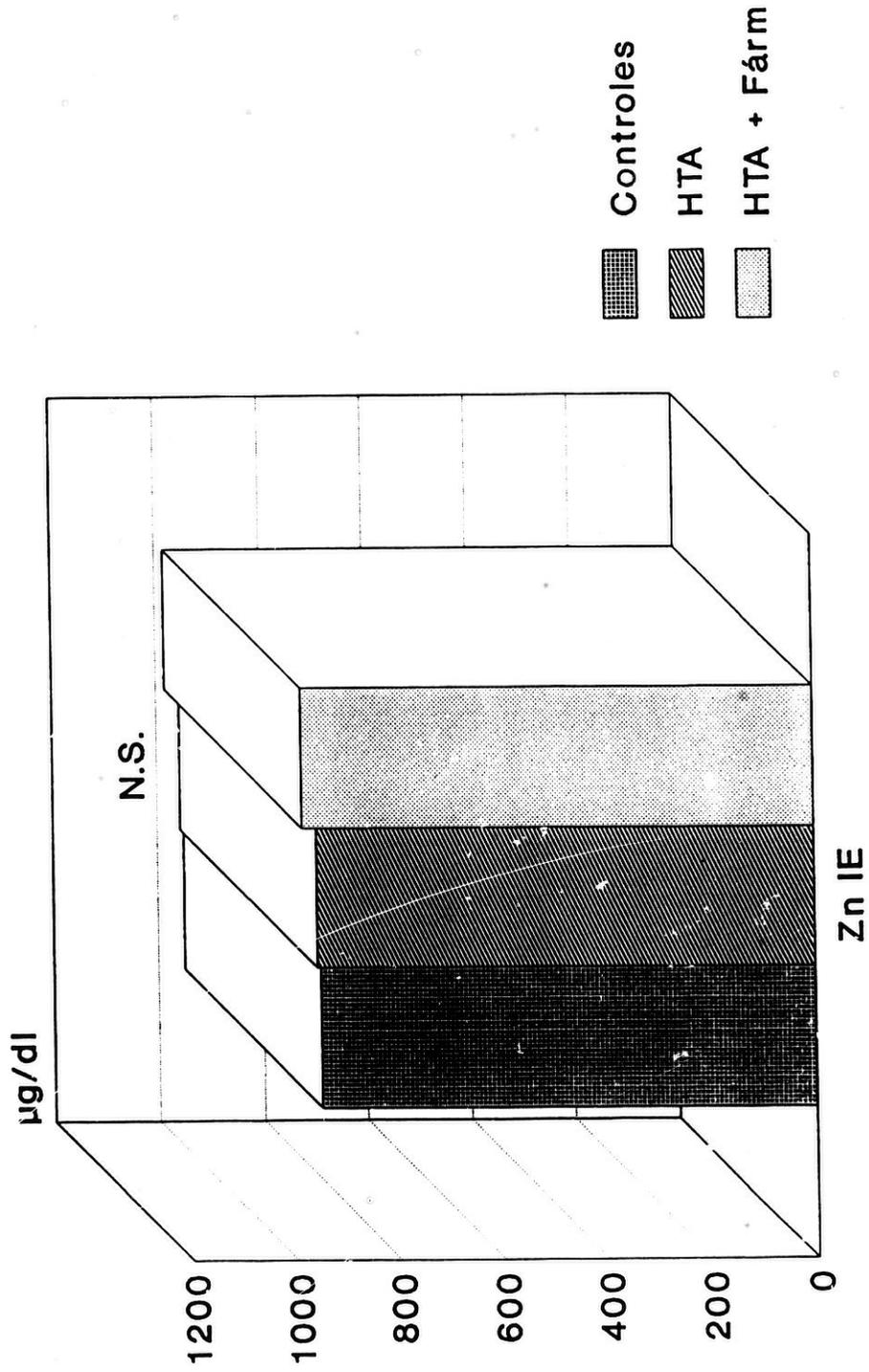


Fig. 14. Zinc intraeritrocitario en controles e hipertensos.

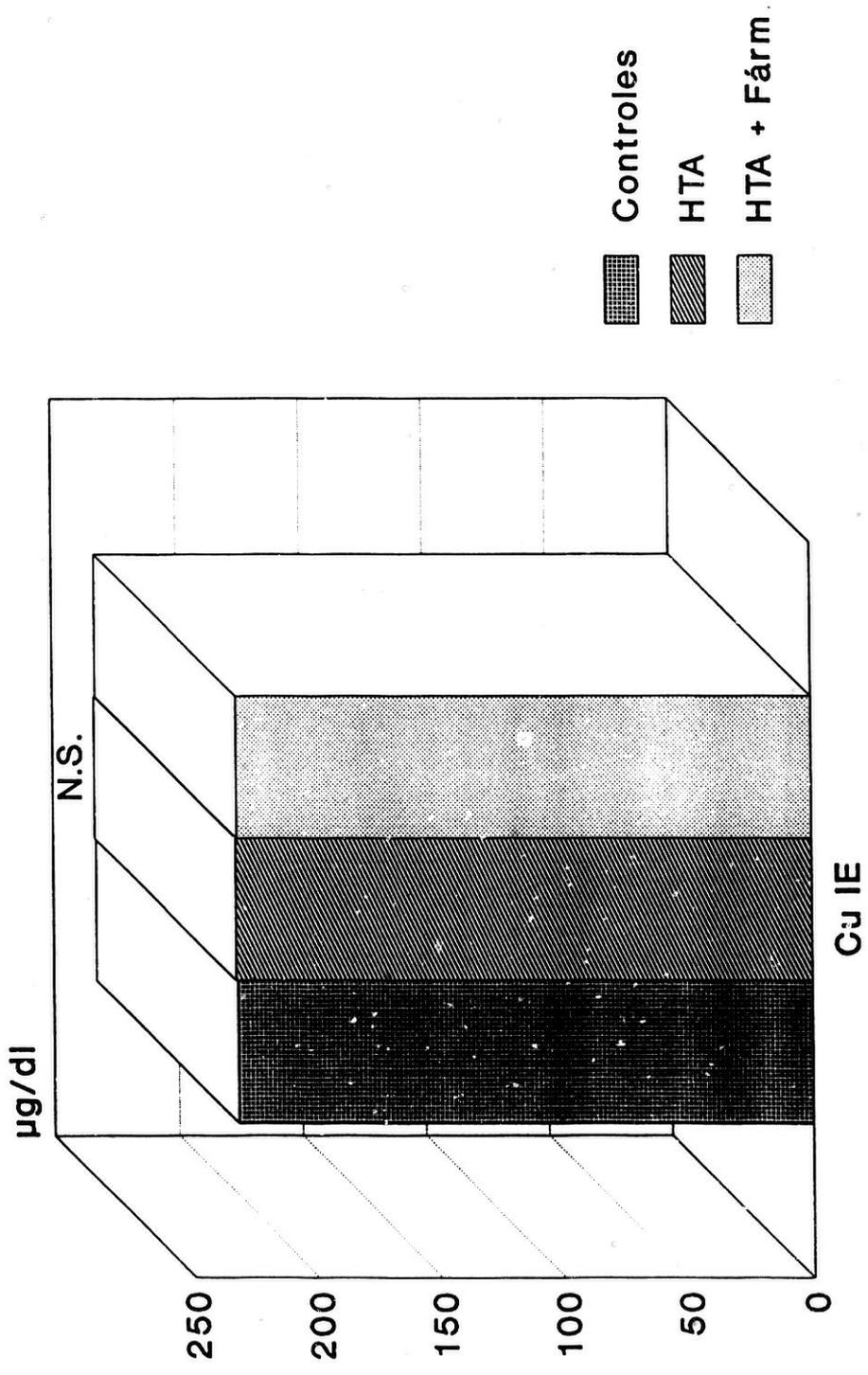


Fig. 15. Cobre intraeritrocitario en los grupos de estudio.

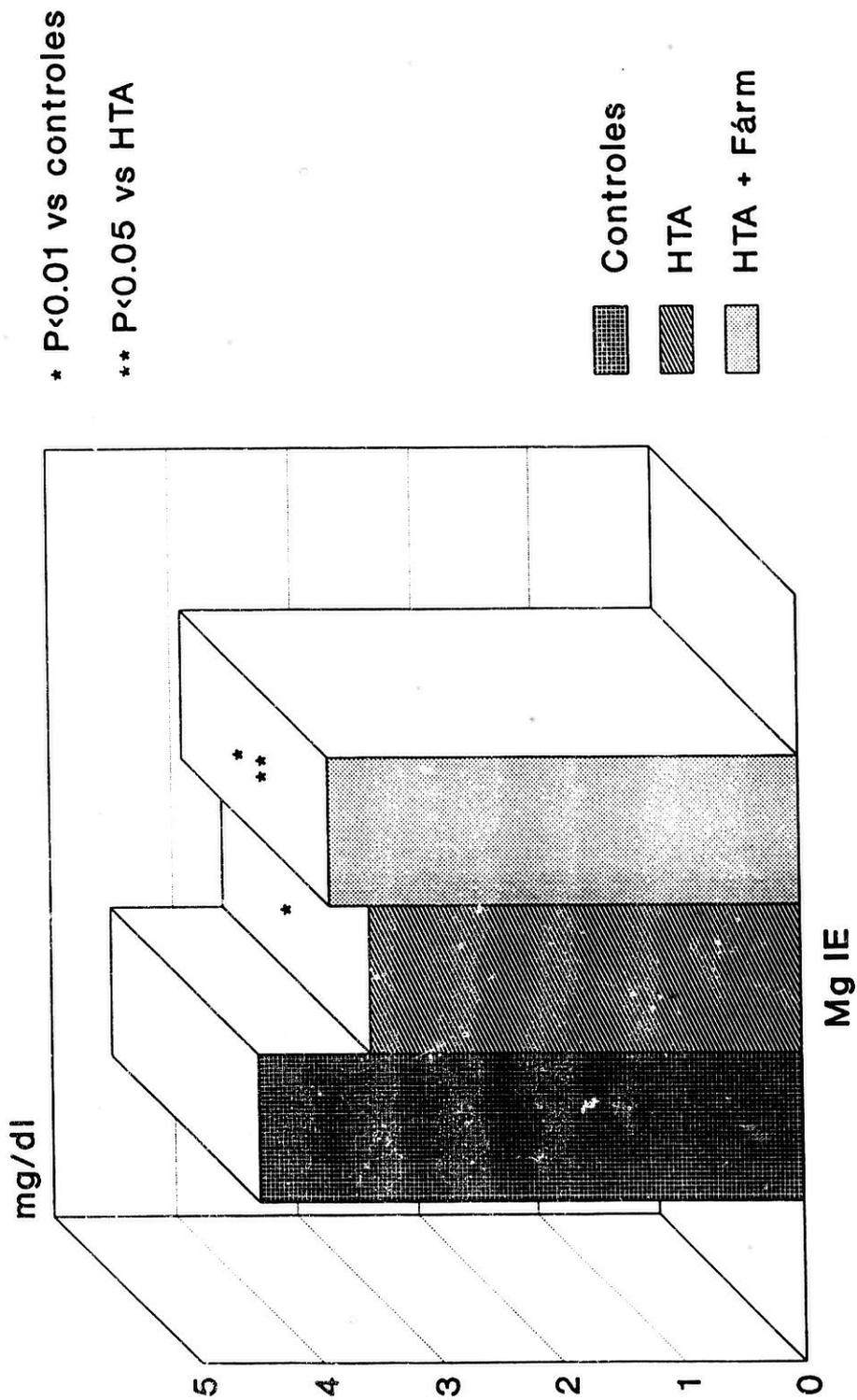


Fig. 16. Valores medios de magnesio intraeritrocitario.

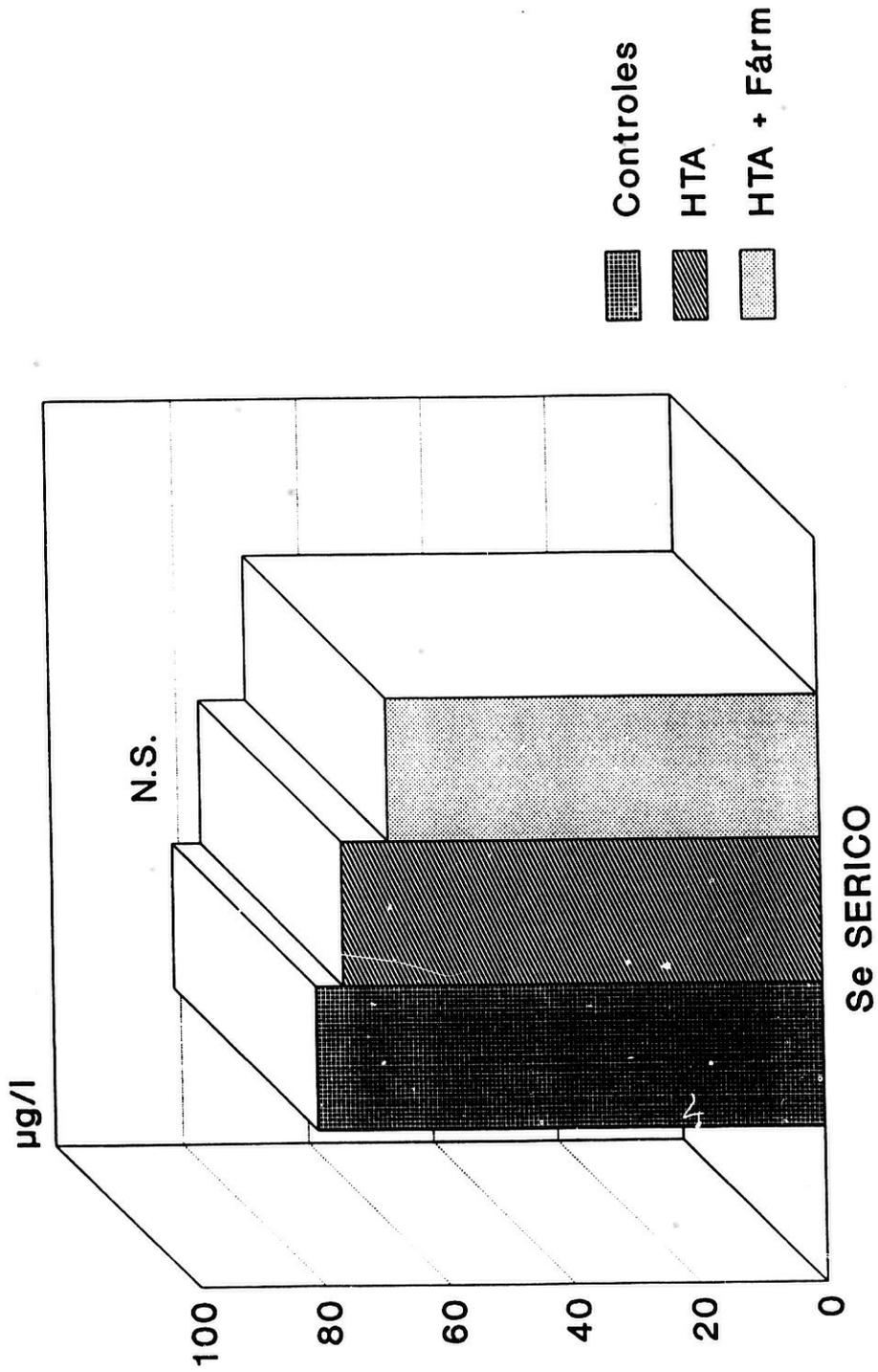


Fig. 17. Niveles medios de selenio sérico en sanos e hipertensos.

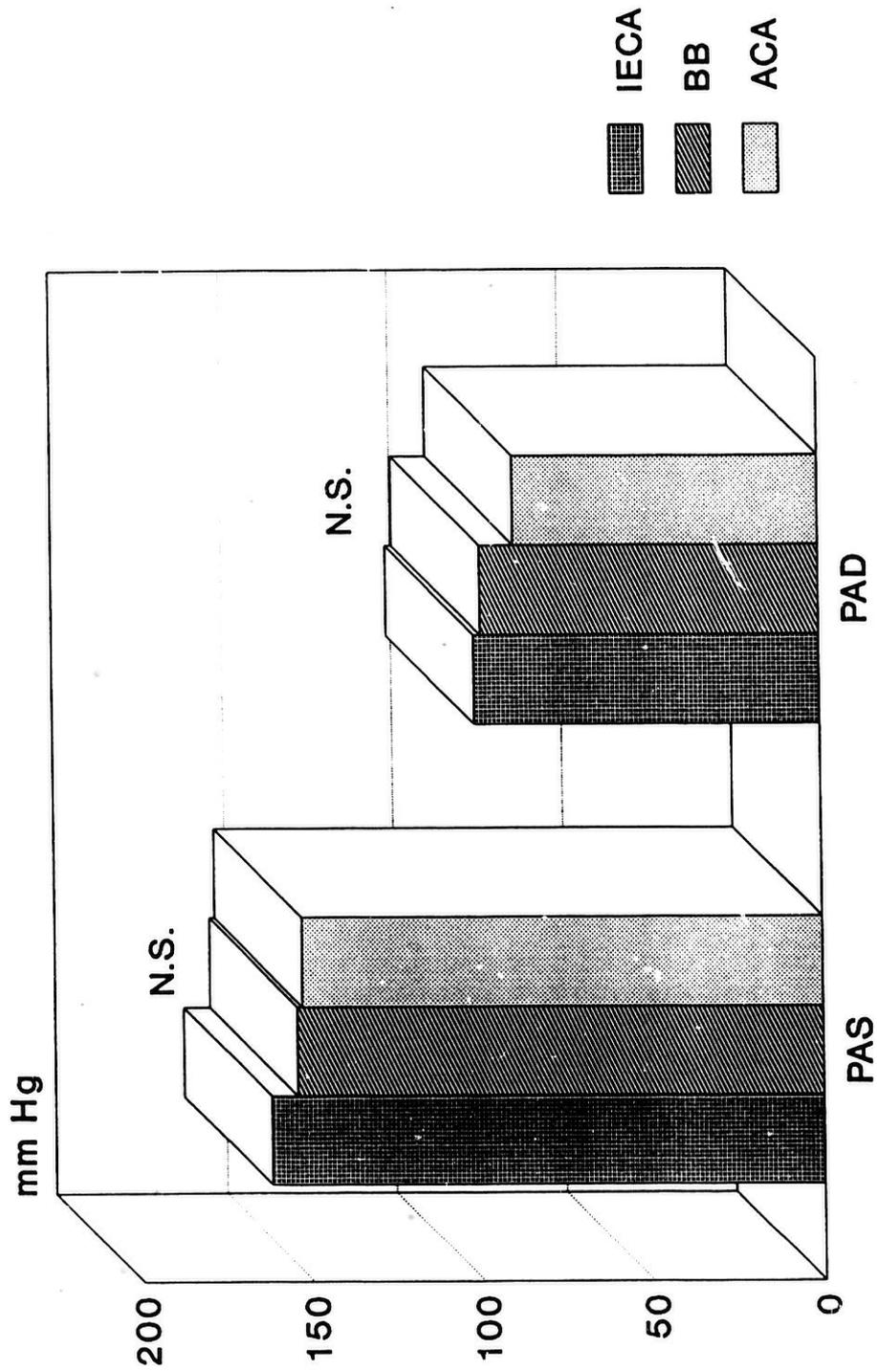


Fig. 18. Valores medios de PA por grupos de tratamiento.

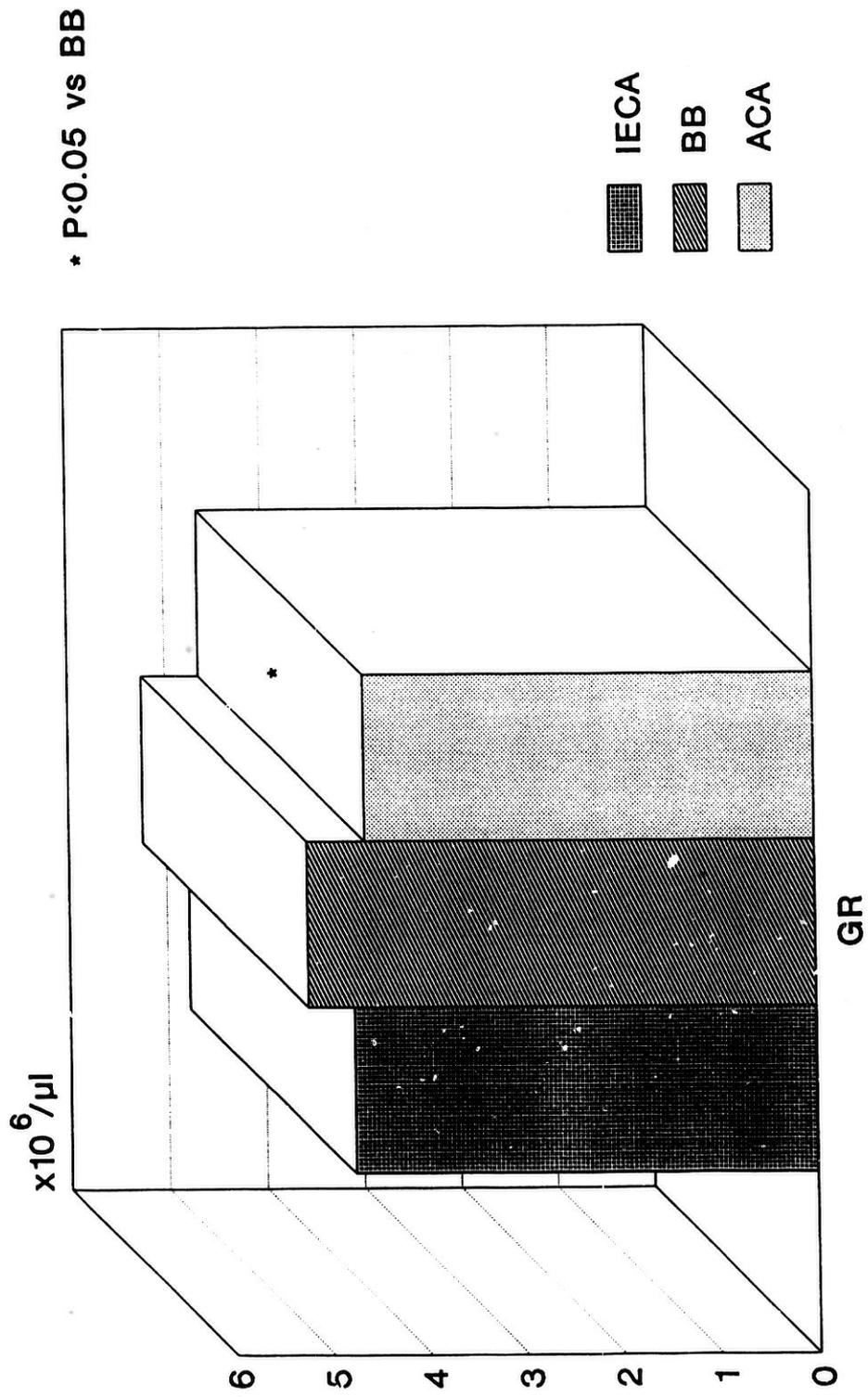


Fig. 19. Niveles medios de glóbulos rojos según tratamiento.

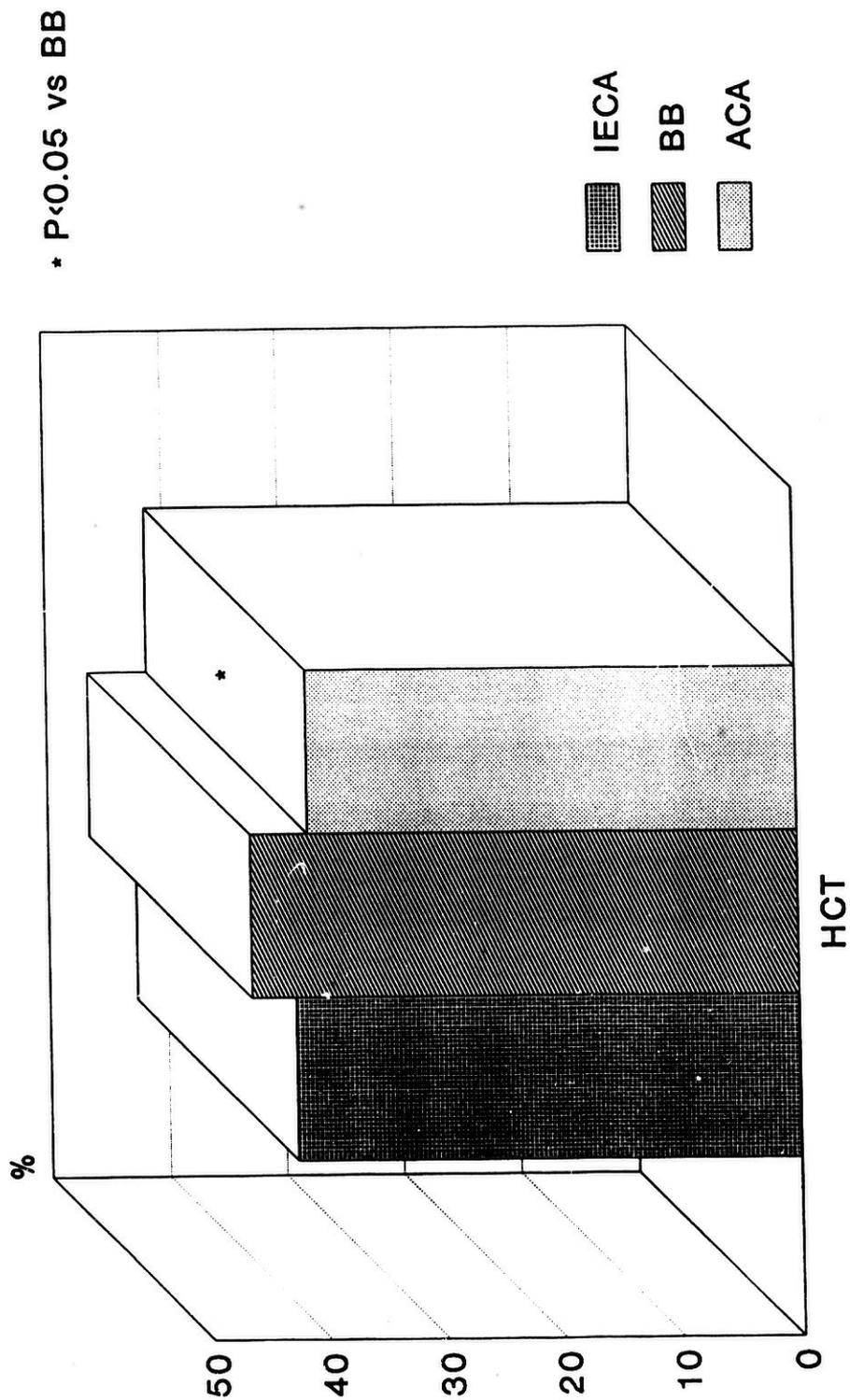


Fig. 20. Hematocrito: comparación por grupos terapéuticos.

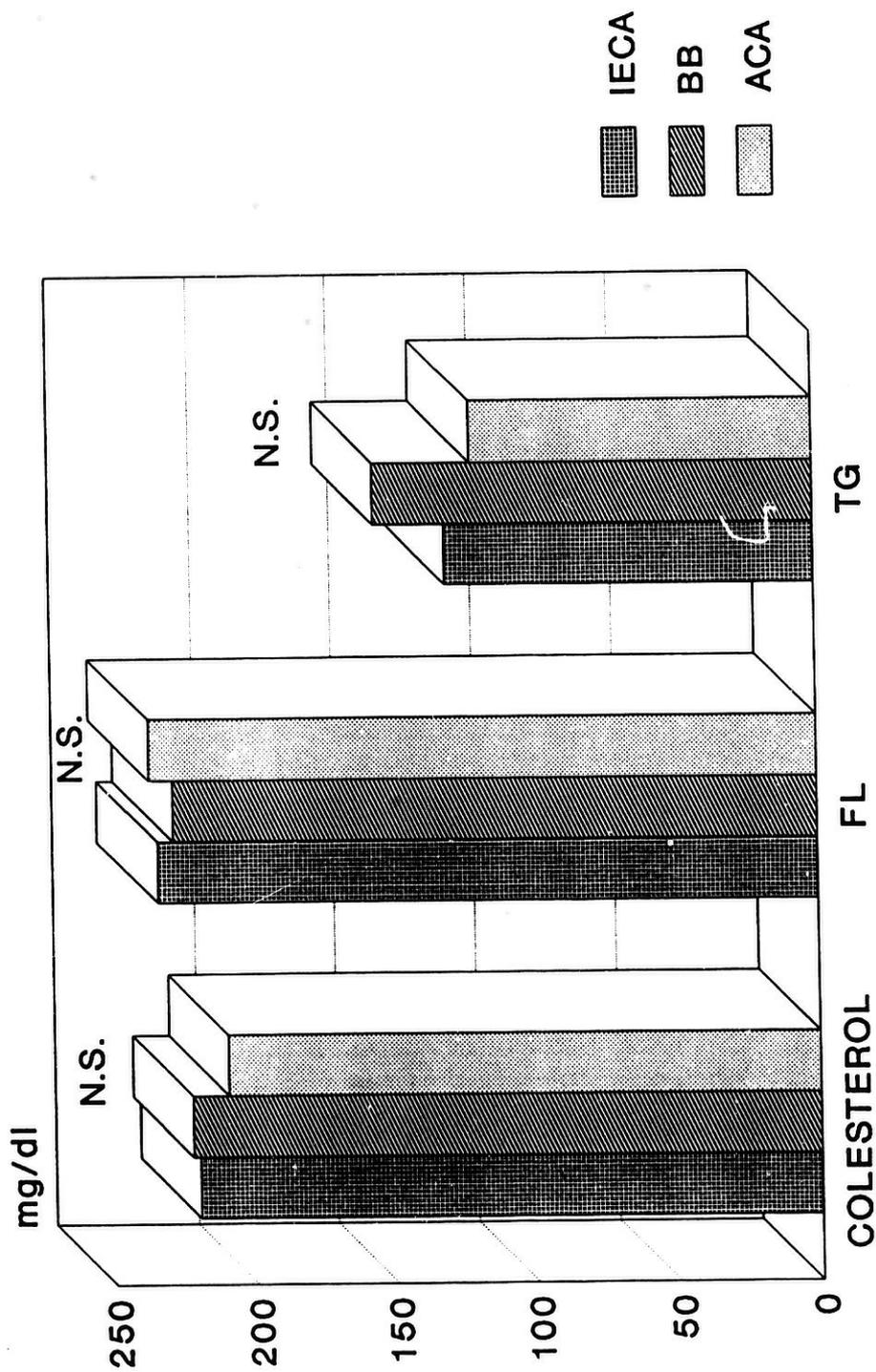


Fig. 21. Colesterol total, FL y TG en hipertensos tratados.

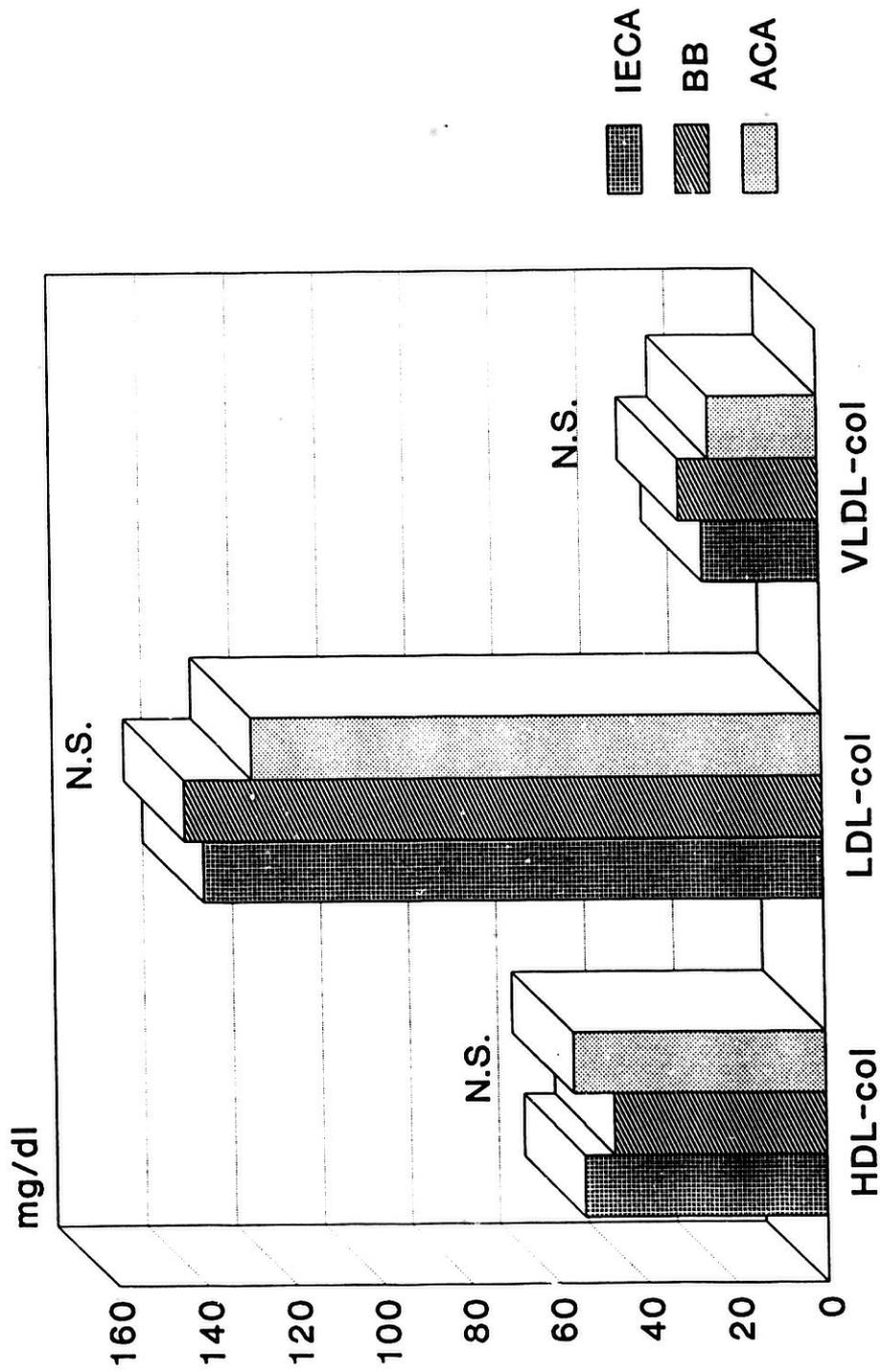


Fig. 22. Lipoproteínas séricas en hipertensos en tratamiento.

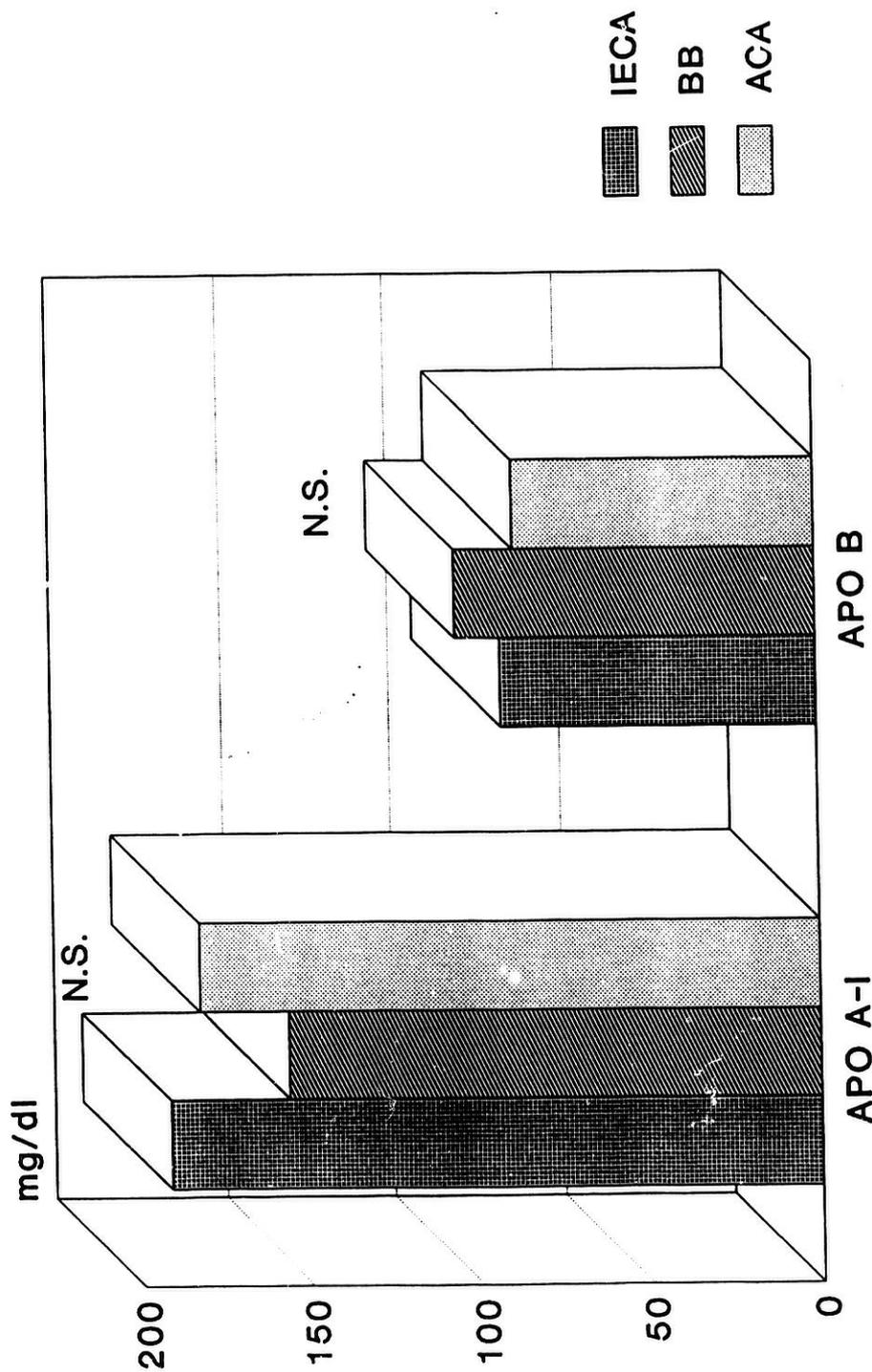


Fig. 23. Apoproteínas séricas por grupos de tratamiento.

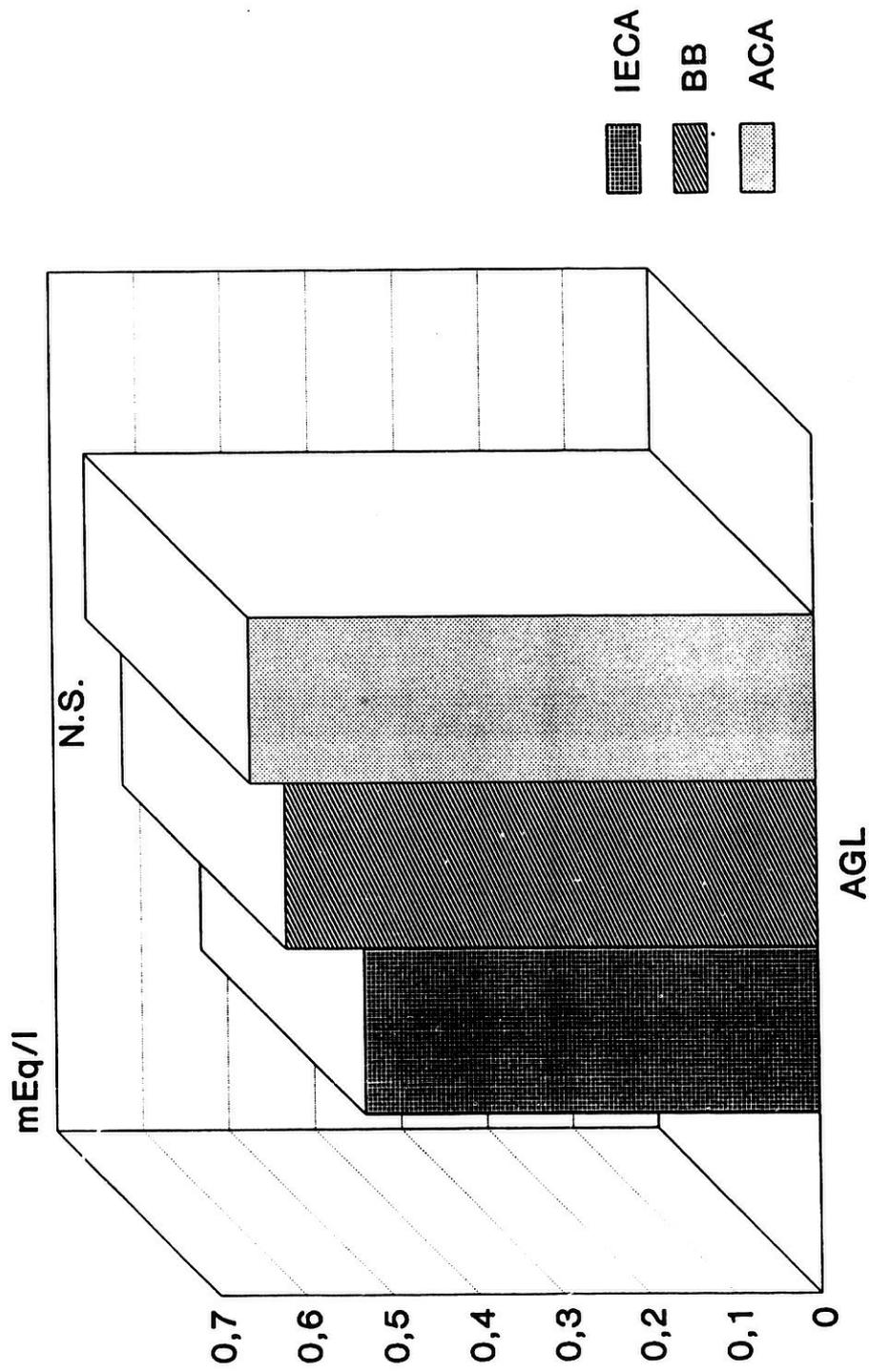


Fig. 24. Acidos grasos libres según tratamiento antihipertensivo.

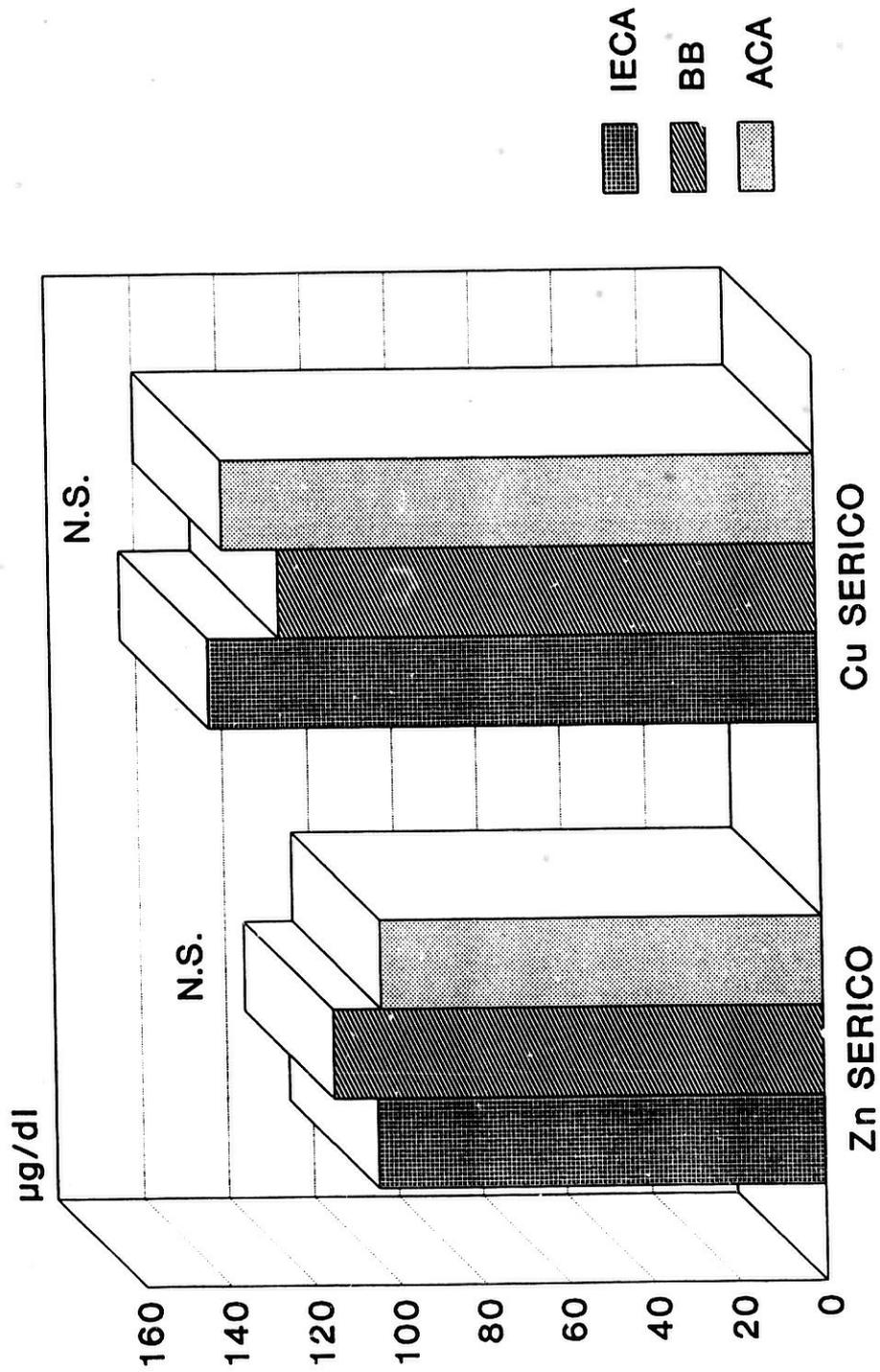


Fig. 25. Niveles séricos medios de zinc y de cobre en hipertensos.

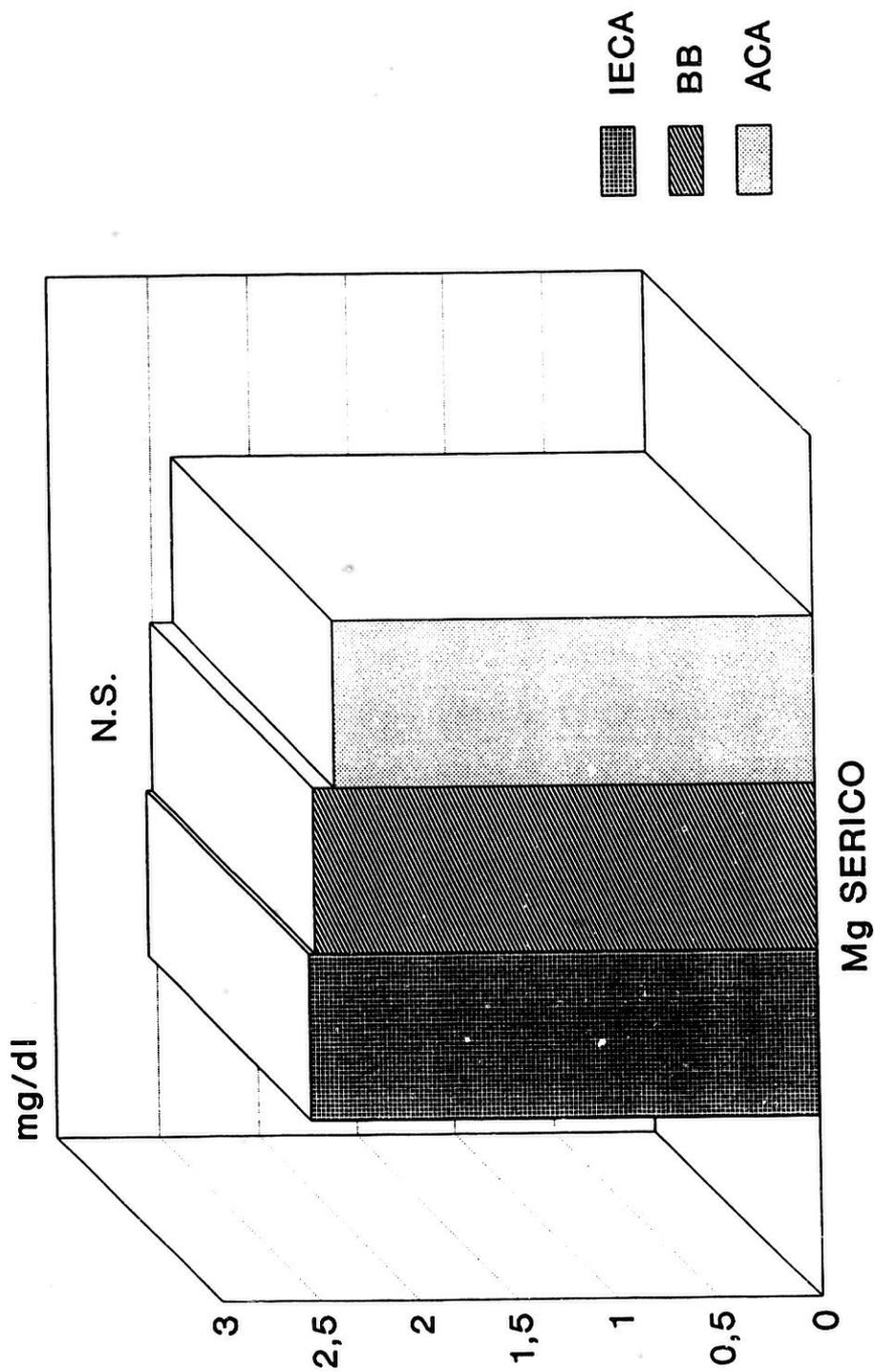


Fig. 26. Magnesio sérico: comparación por grupos de tratamiento.

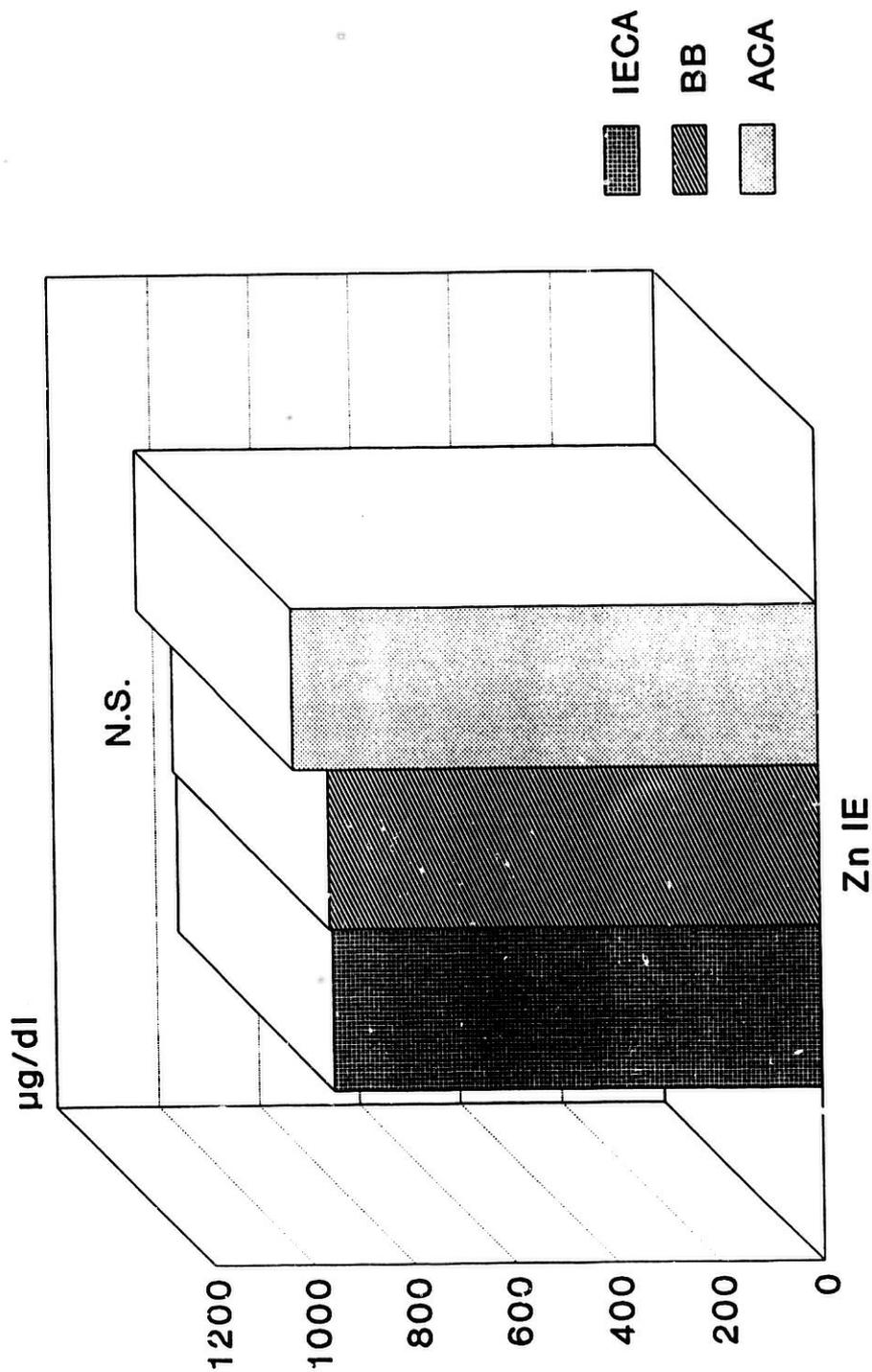


Fig. 27. Valores medios de zinc intraeritrocitario.

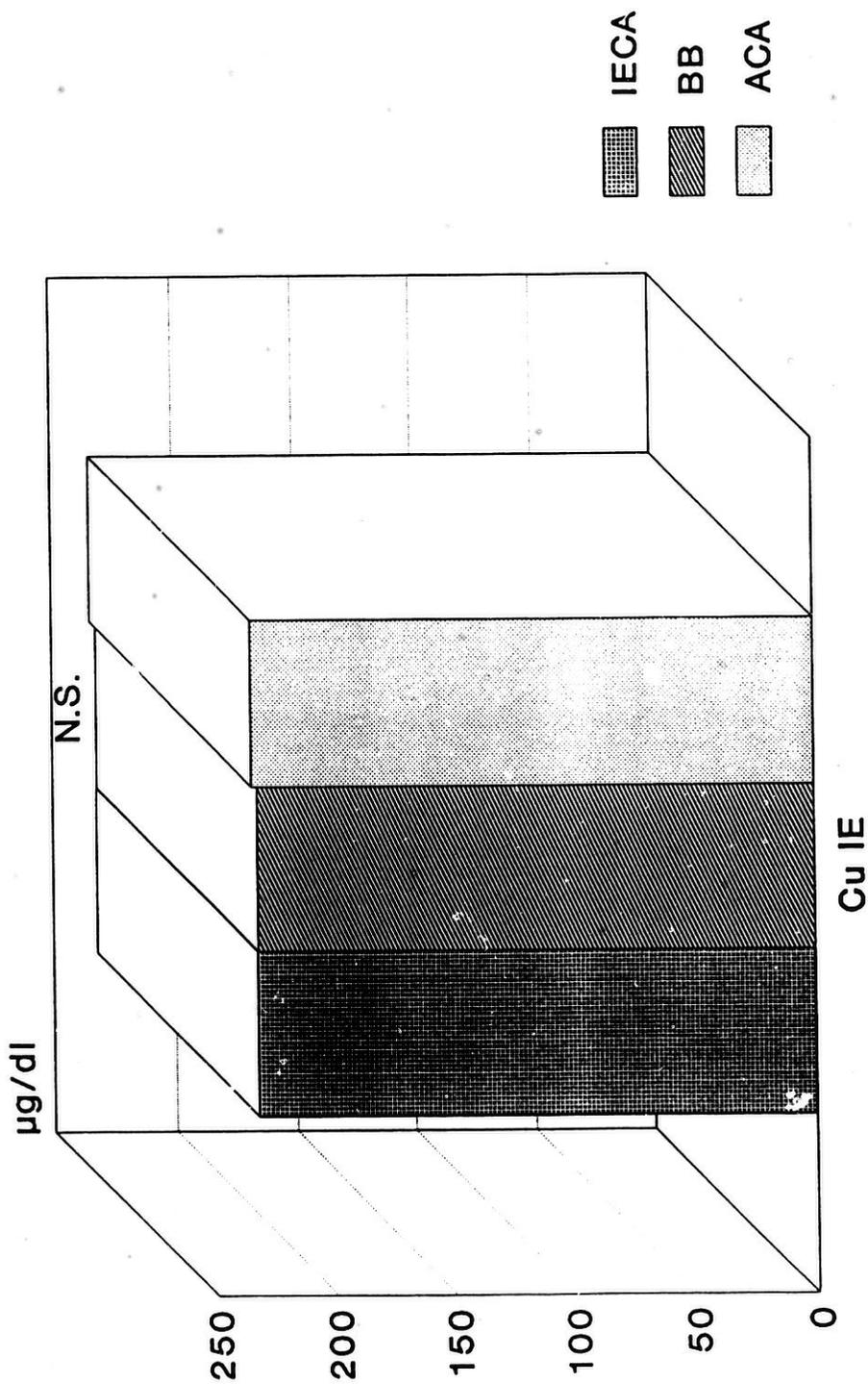


Fig. 28. Cobre intraeritrocitario por grupos de tratamiento.

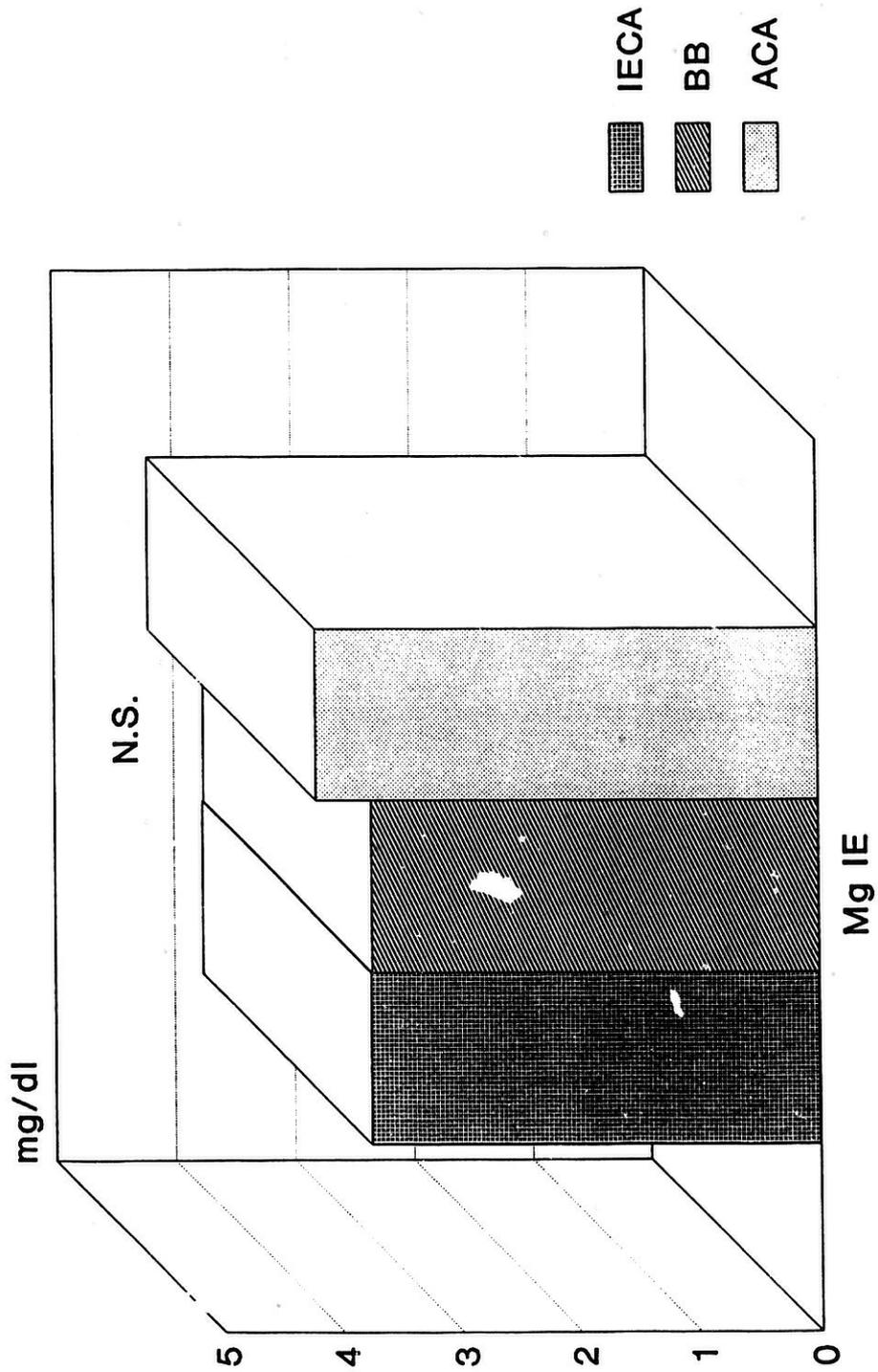


Fig. 29. Magnesio intraeritrocitario en hipertensos según tratamiento

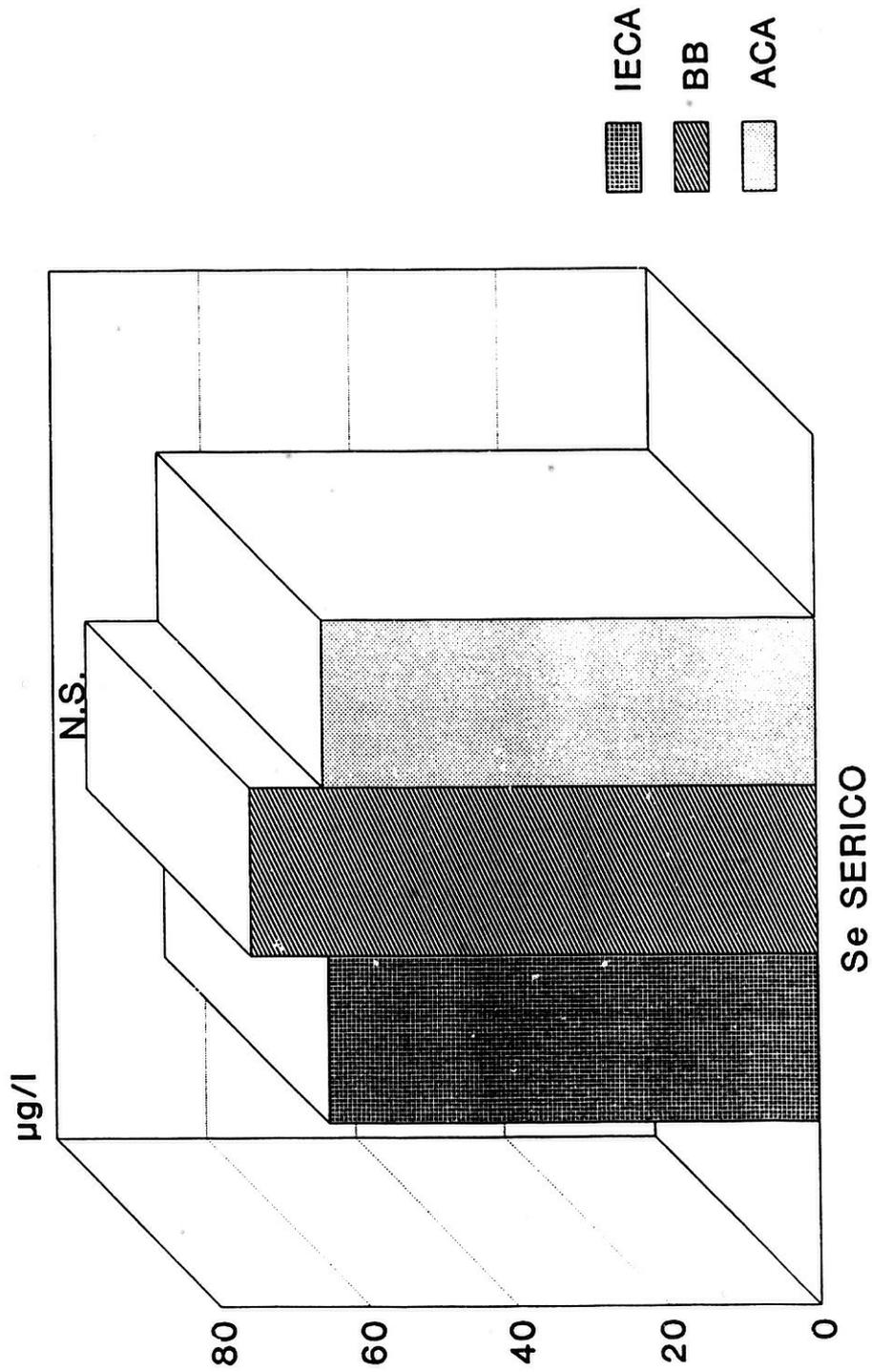
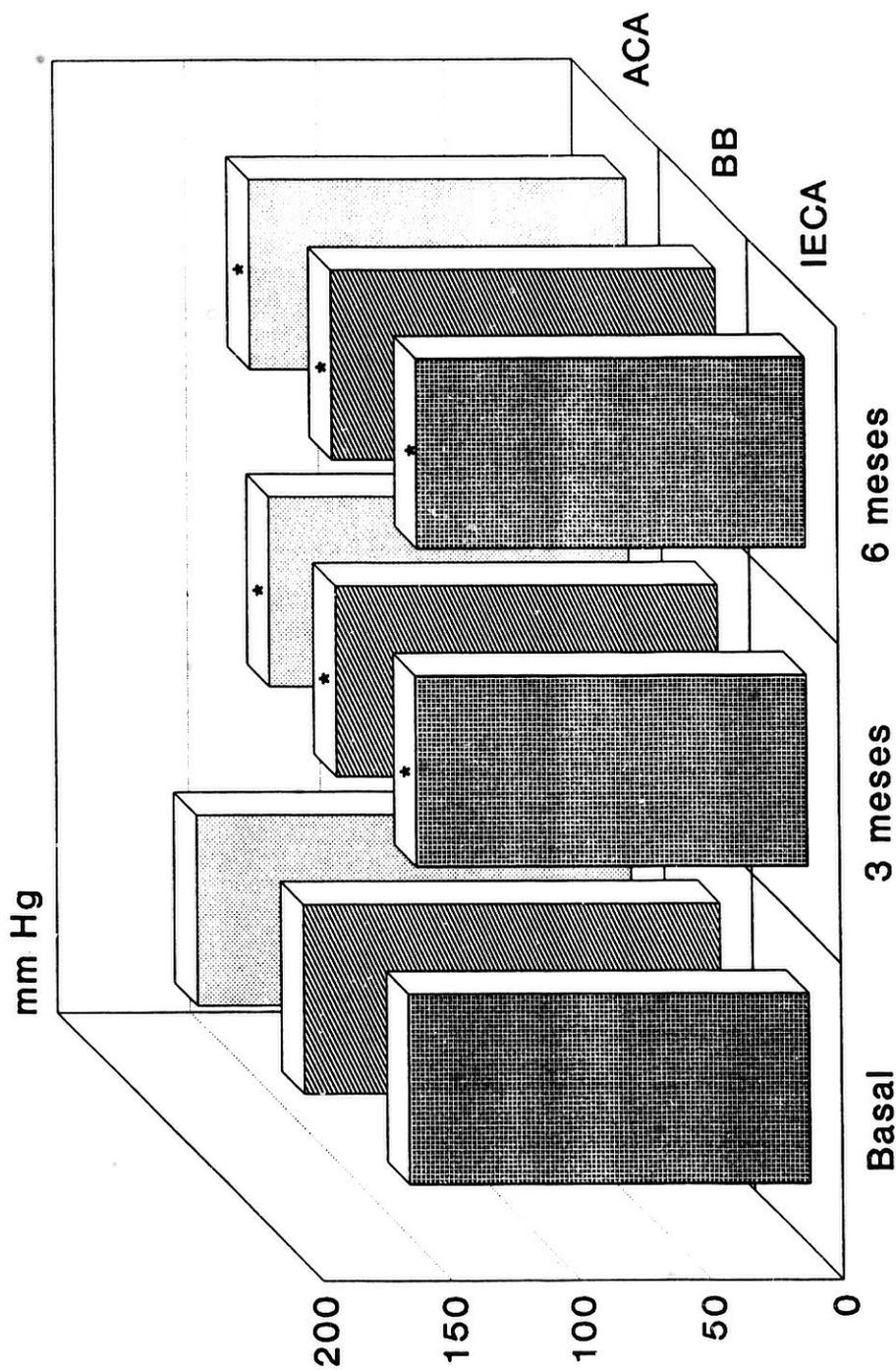


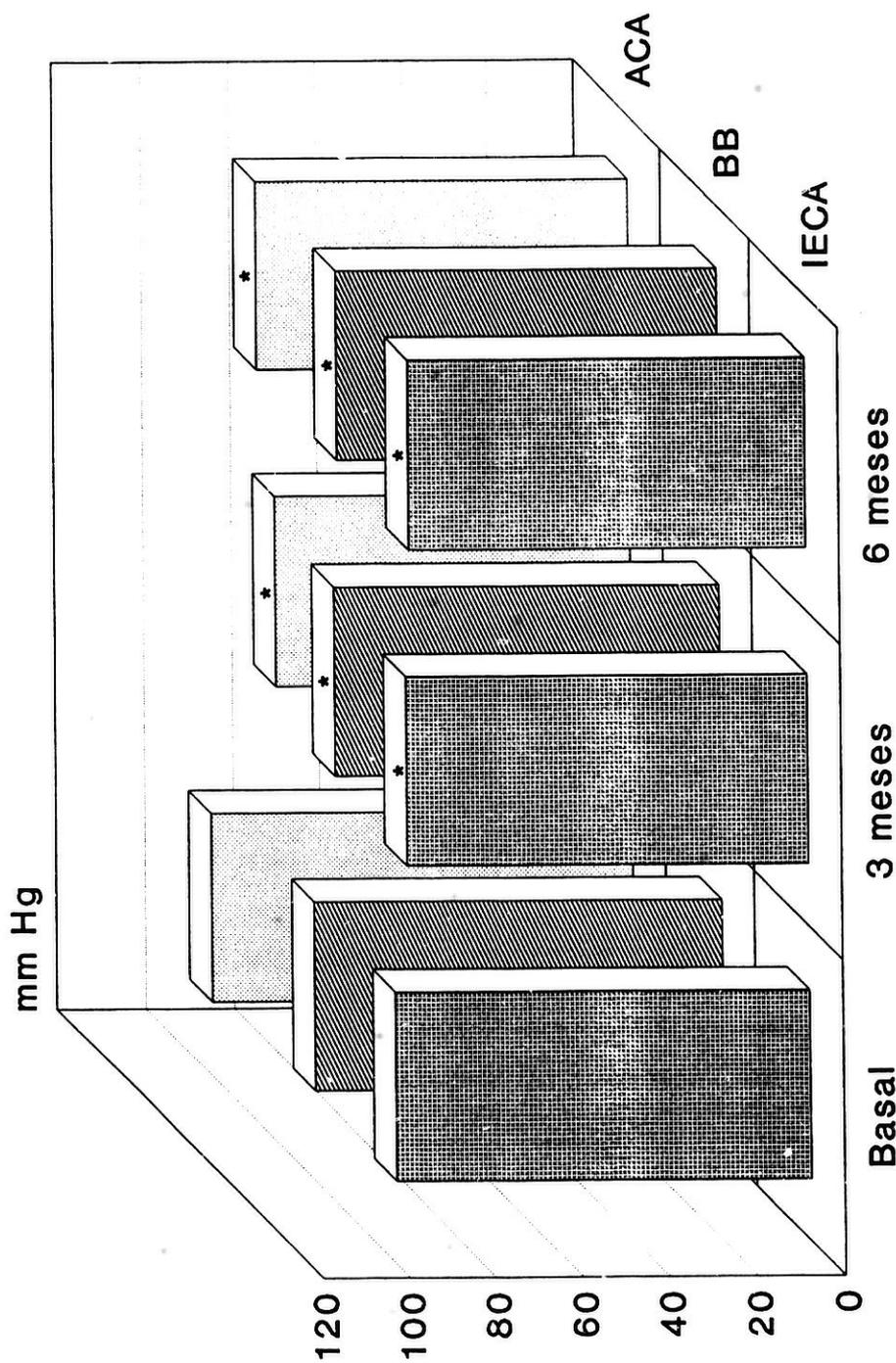
Fig. 30. Cifras medias de selenio sérico.

Fig. 31. Evolución de la PAS en 6 meses de tratamiento.



\* P<0.001 vs basal

Fig. 32. Comportamiento de la PAD durante el seguimiento temporal.



\* P<0.001 vs basal

Fig. 33. Evolución de los niveles medios de glóbulos rojos.

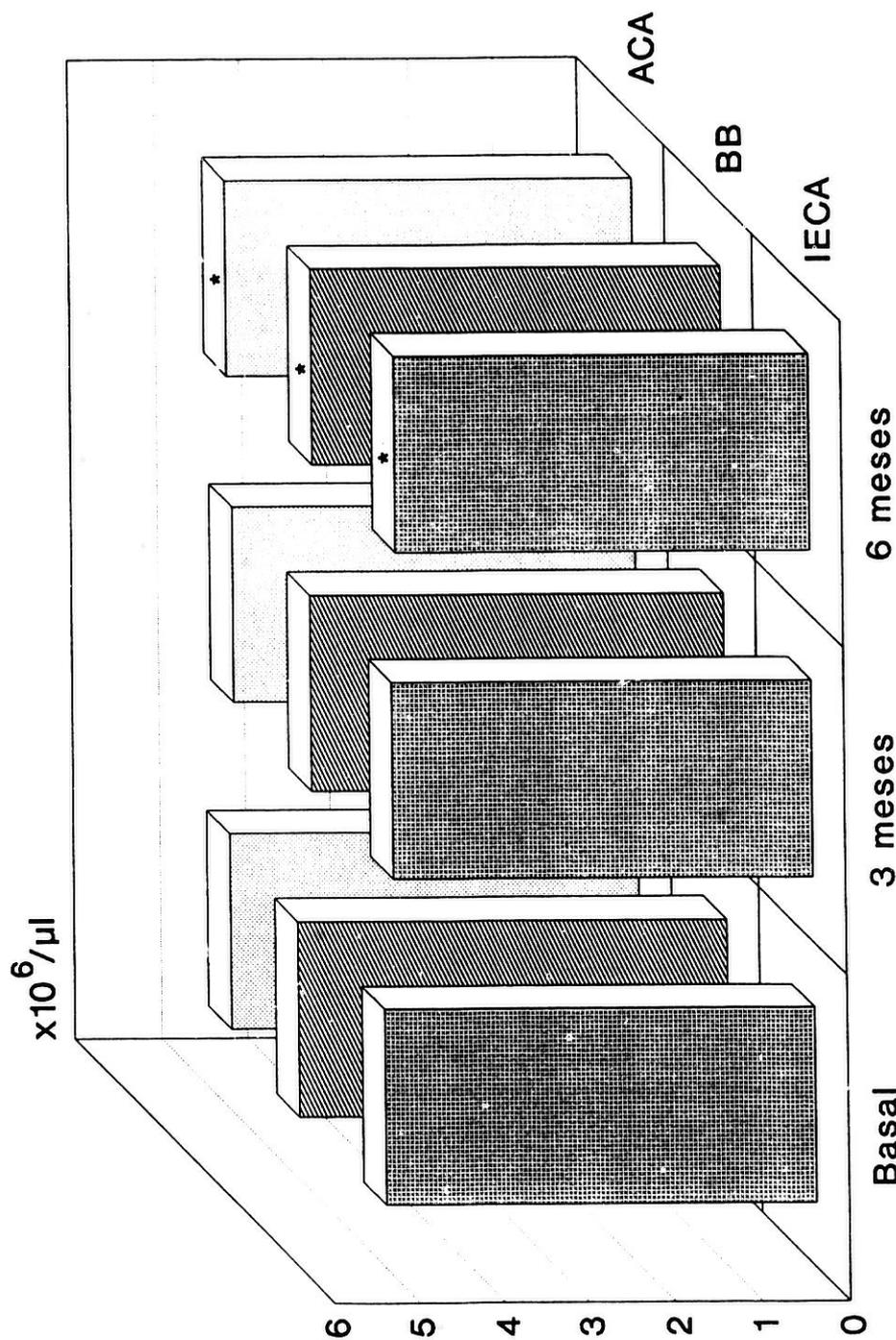


Fig. 34. Hematocrito por grupos de tratamiento y tiempo.

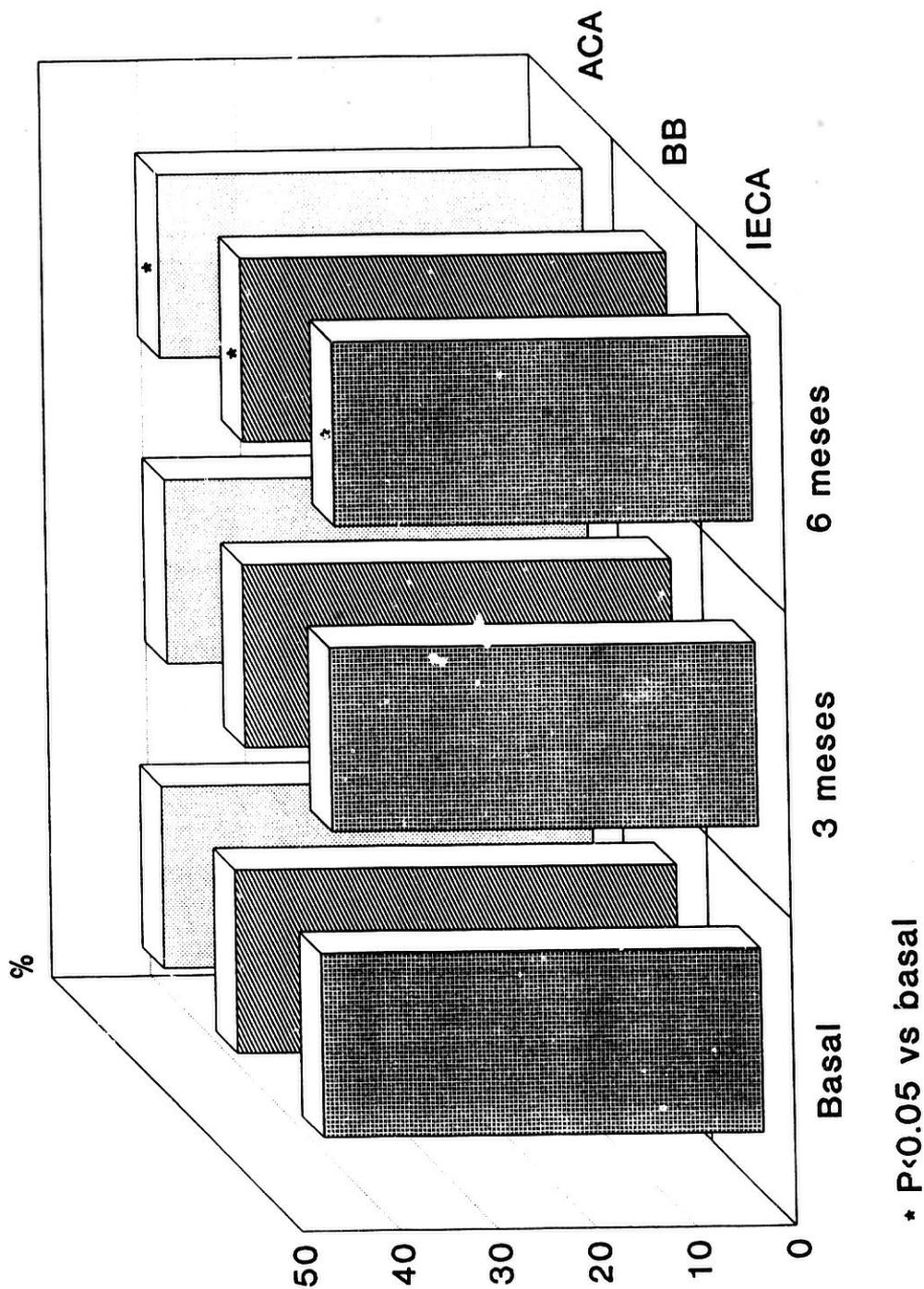
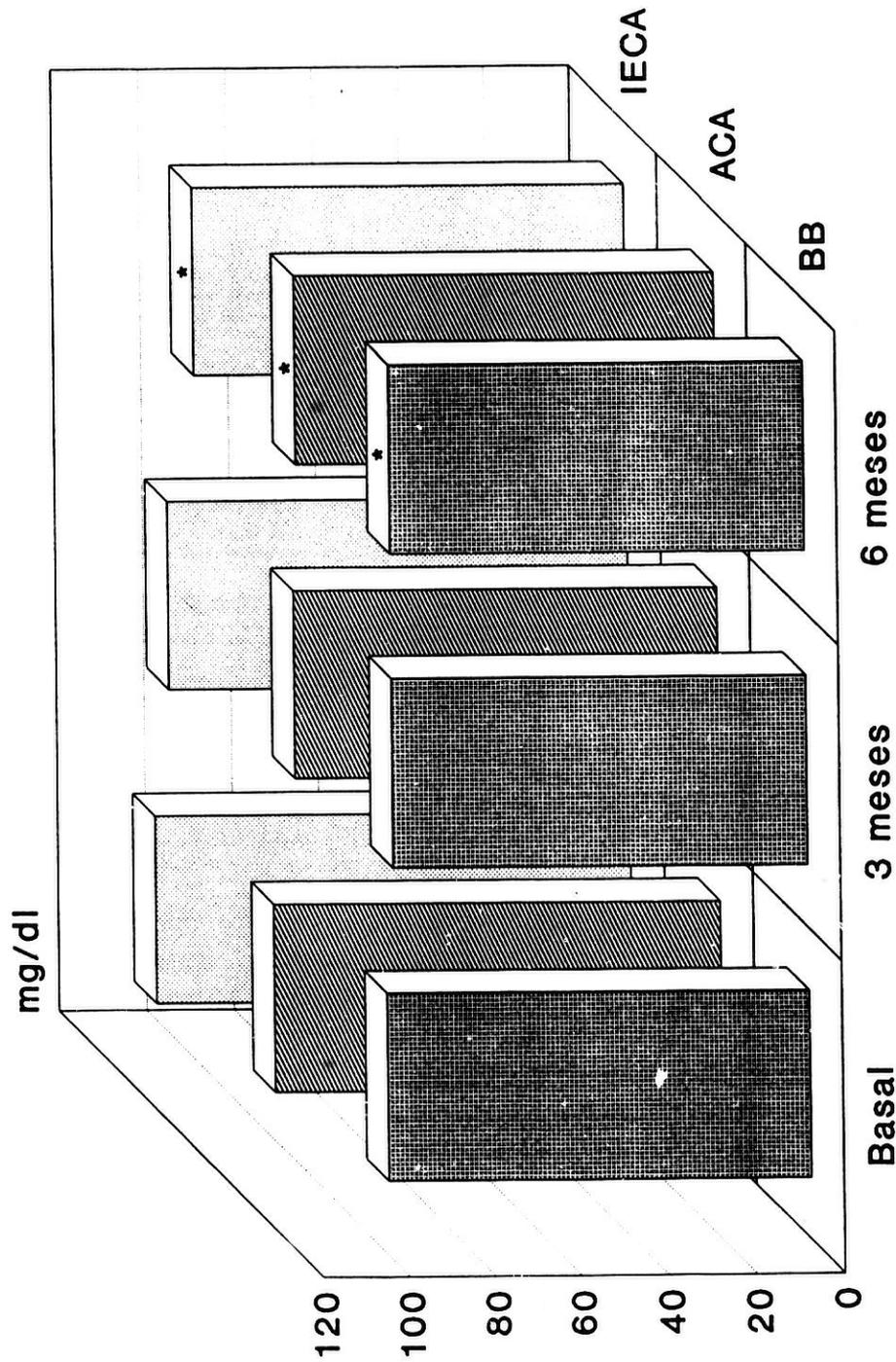
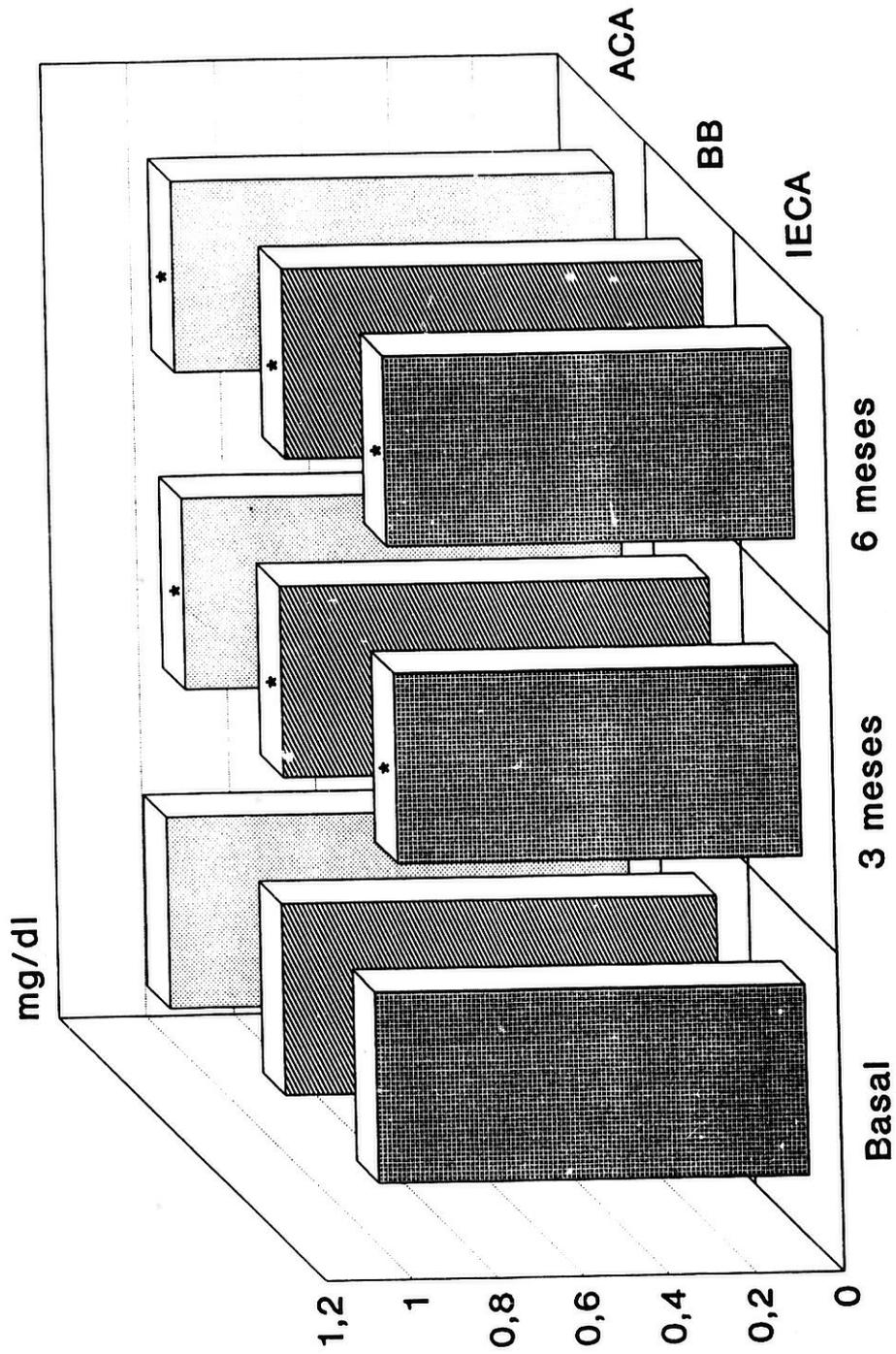


Fig. 35. Glucemia: comparación entre tiempos y grupos terapéuticos.



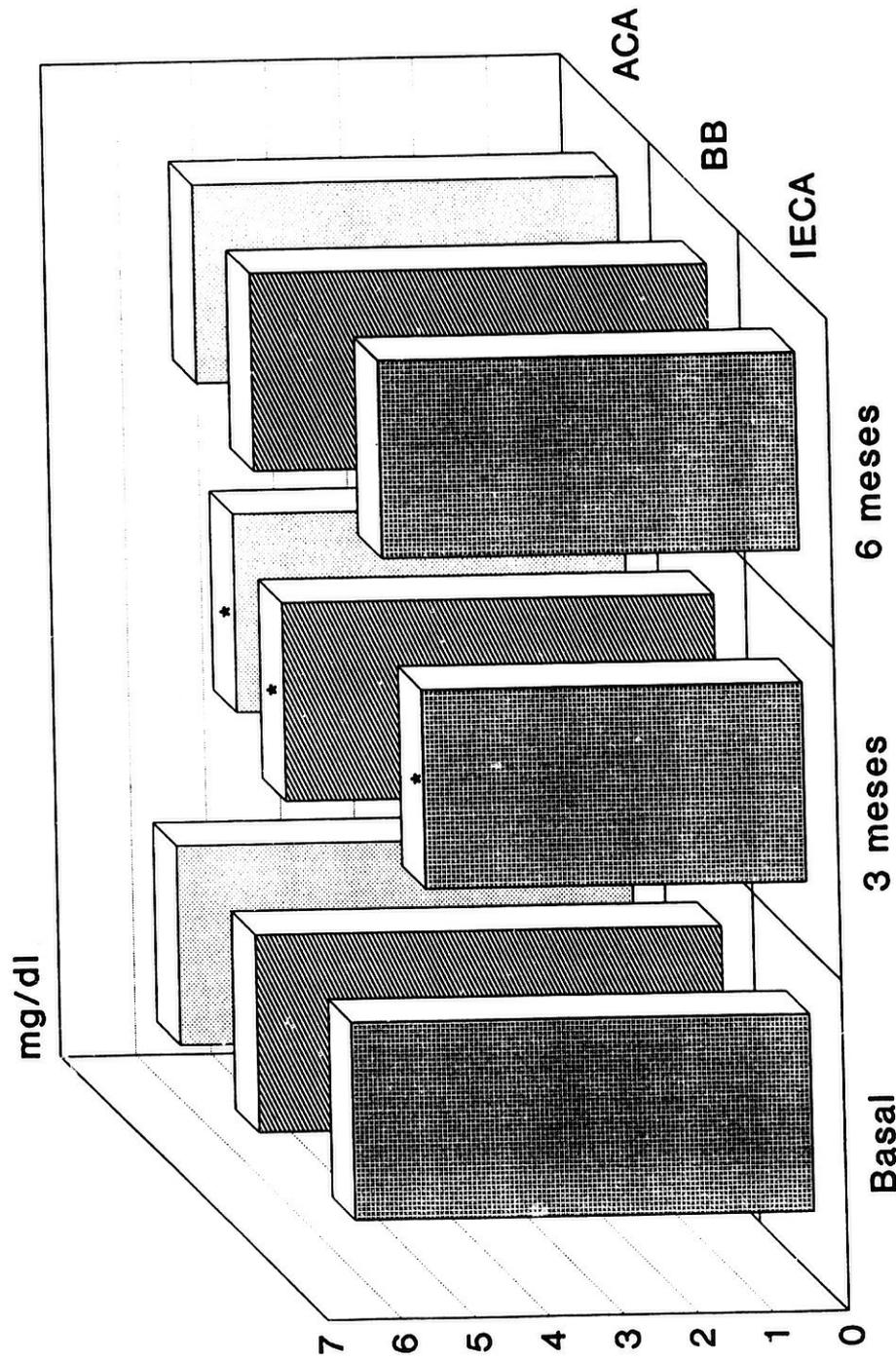
\* P<0.01 vs basal

Fig. 36. Valores medios de creatinina sérica.



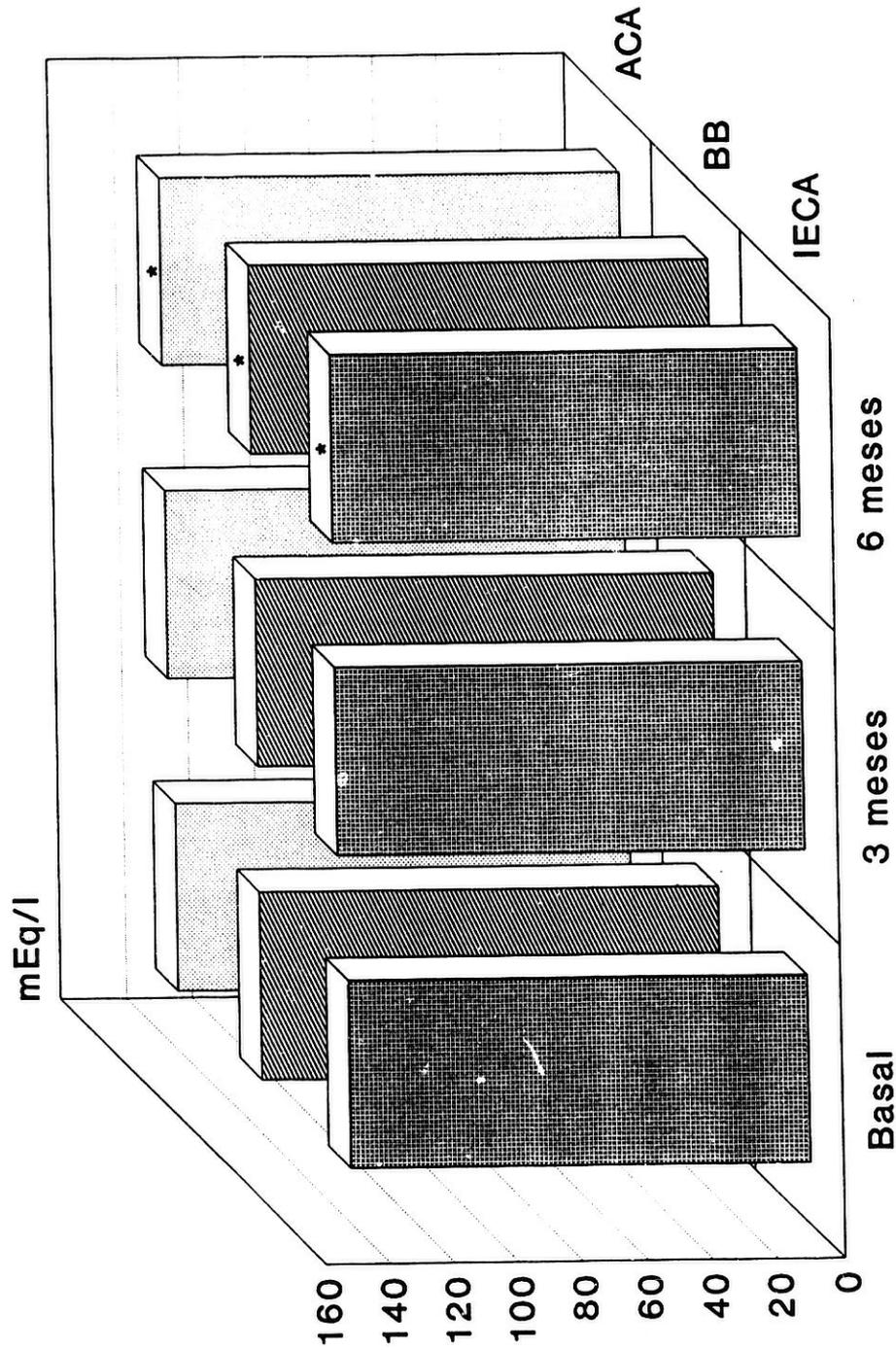
\* P<0.05 vs basal

Fig. 37. Evolución de los niveles medios de ácido úrico.



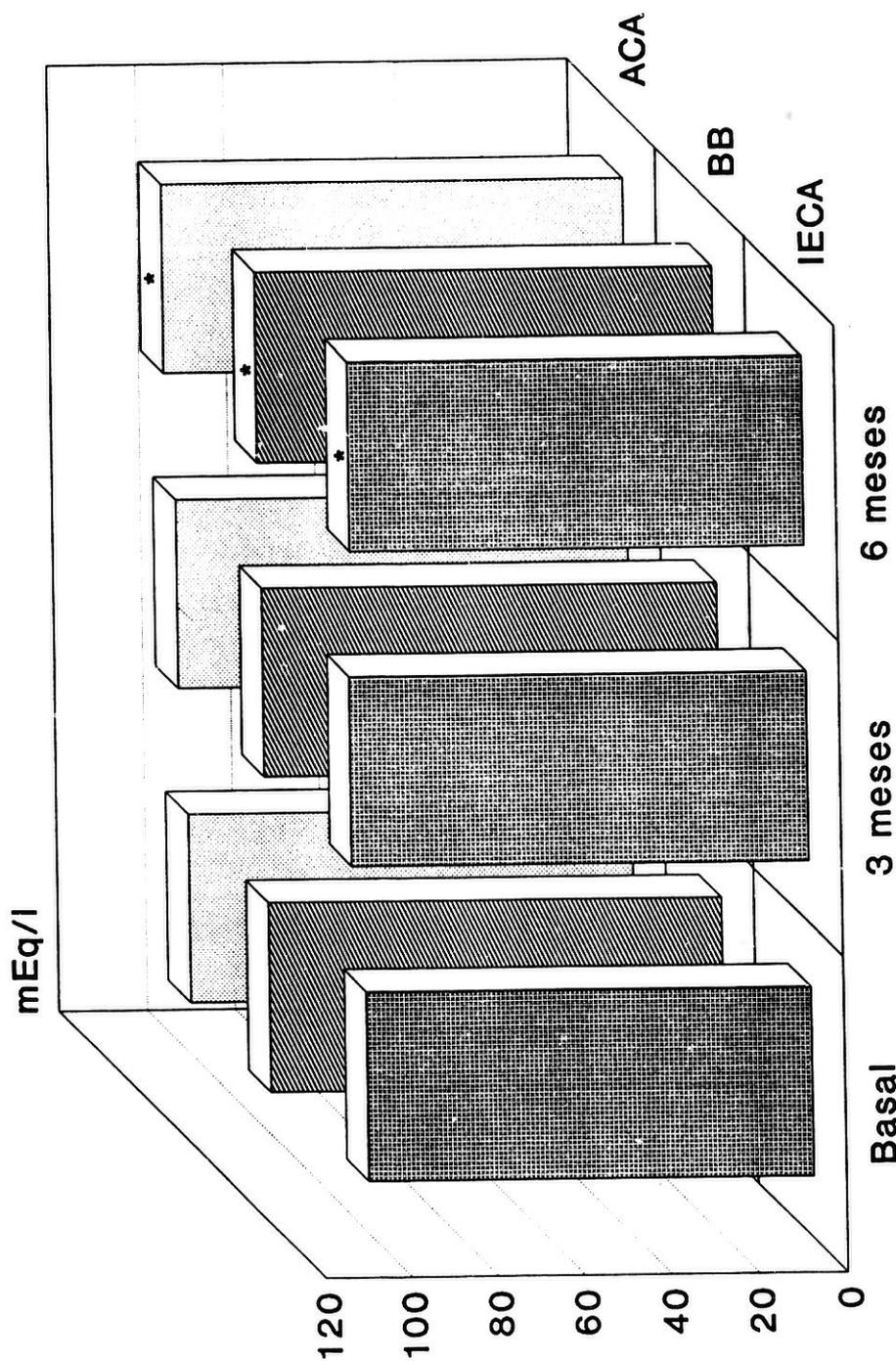
\* P<0.05 vs basal

Fig. 38. Cifras medias de natremia durante el seguimiento temporal.



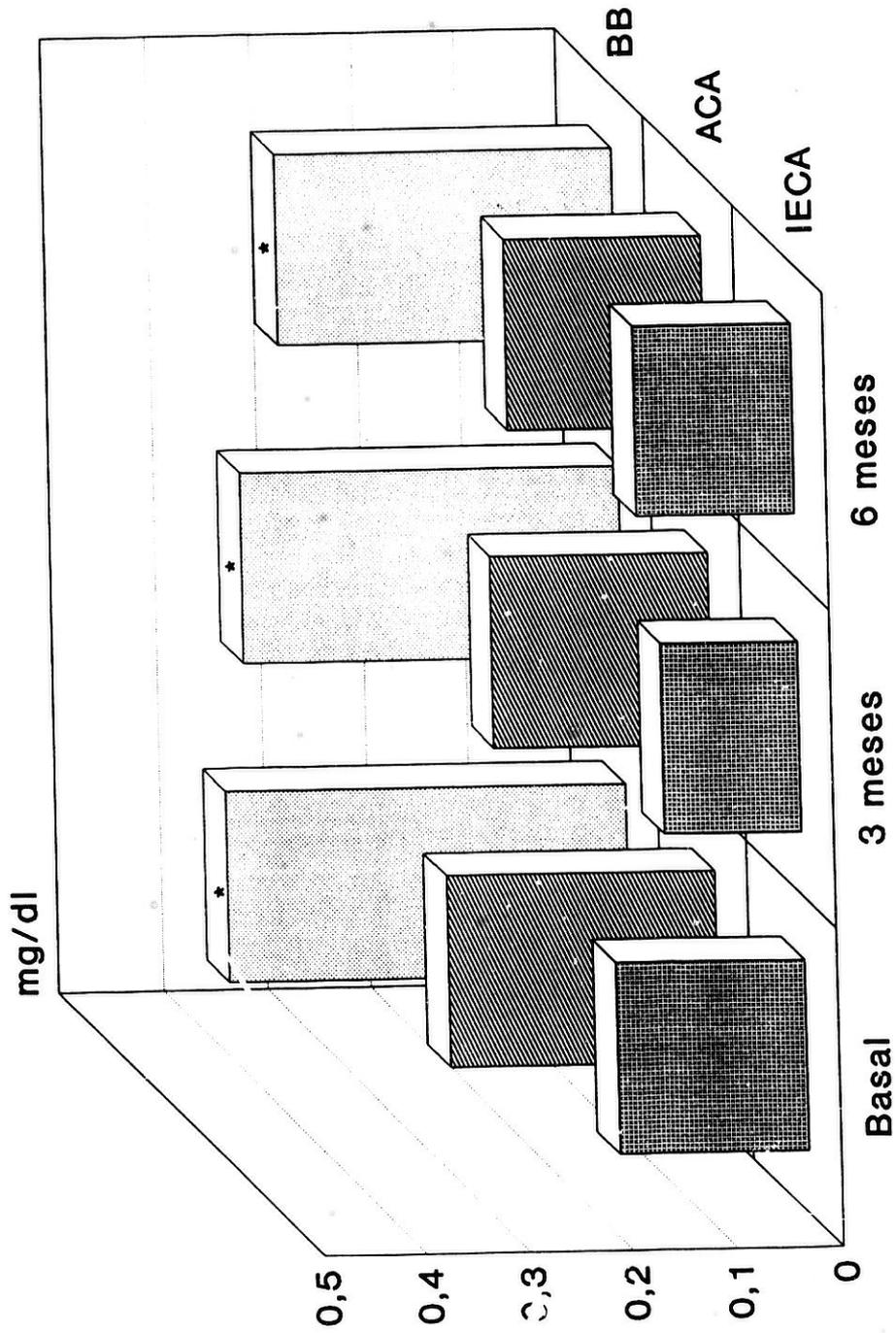
\* P<0.05 vs basal

Fig. 39. Variación de los niveles medios de cloro sérico.



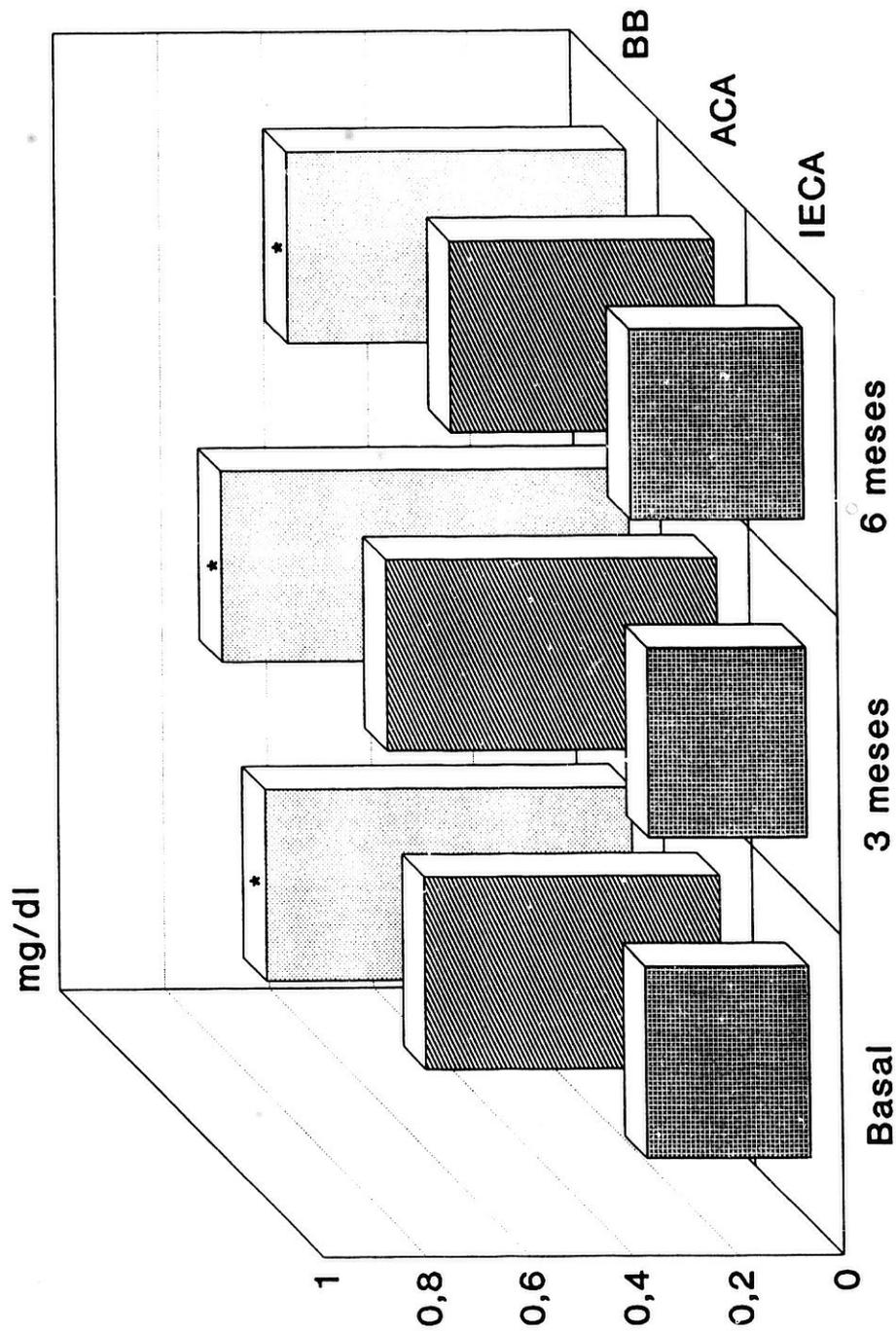
\* P < 0.01 vs basal

Fig. 40. Bilirrubina directa en los grupos de estudio.



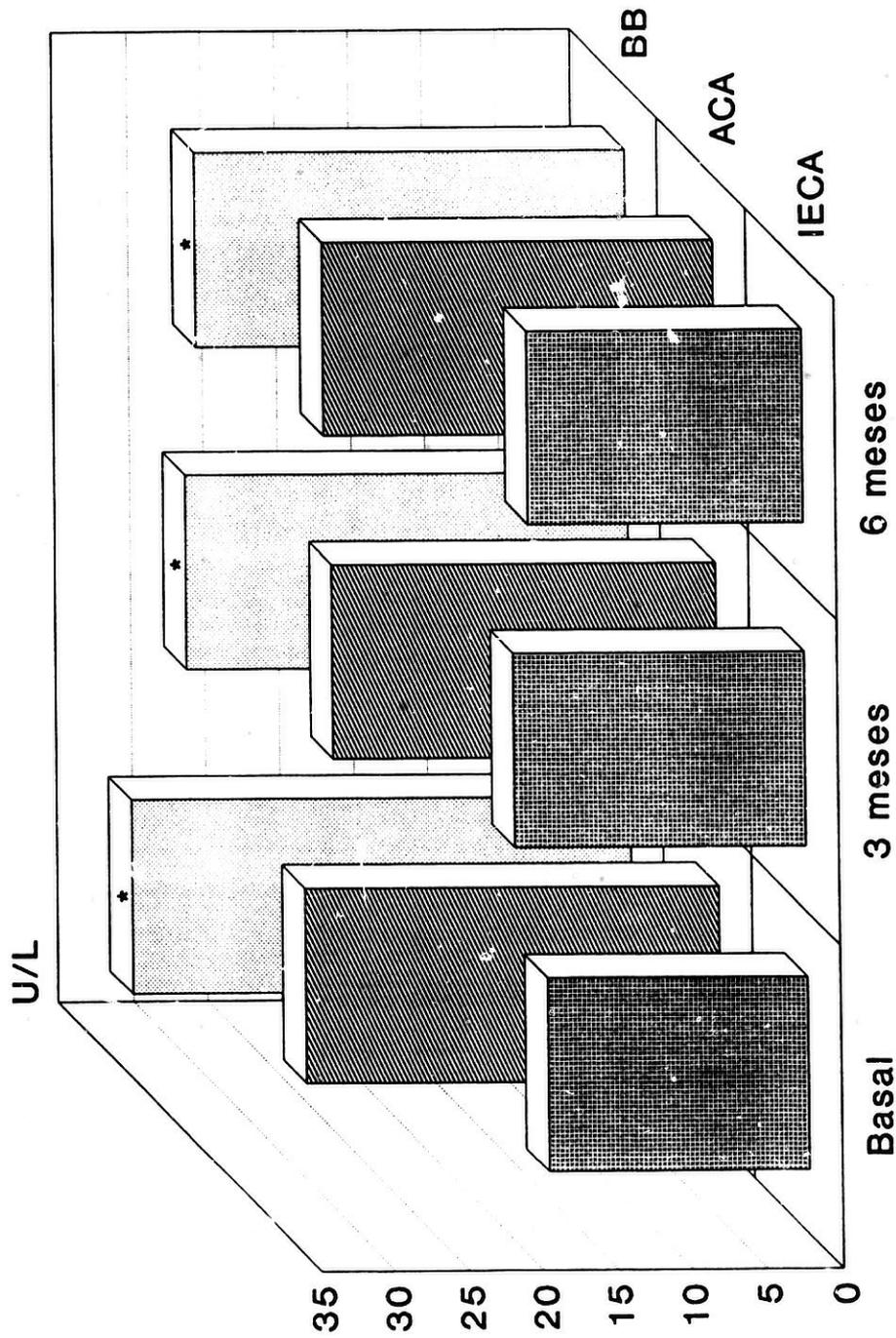
\* P<0.05 vs IECA

Fig. 41. Bilirrubina indirecta: evolución en 6 meses de tratamiento.



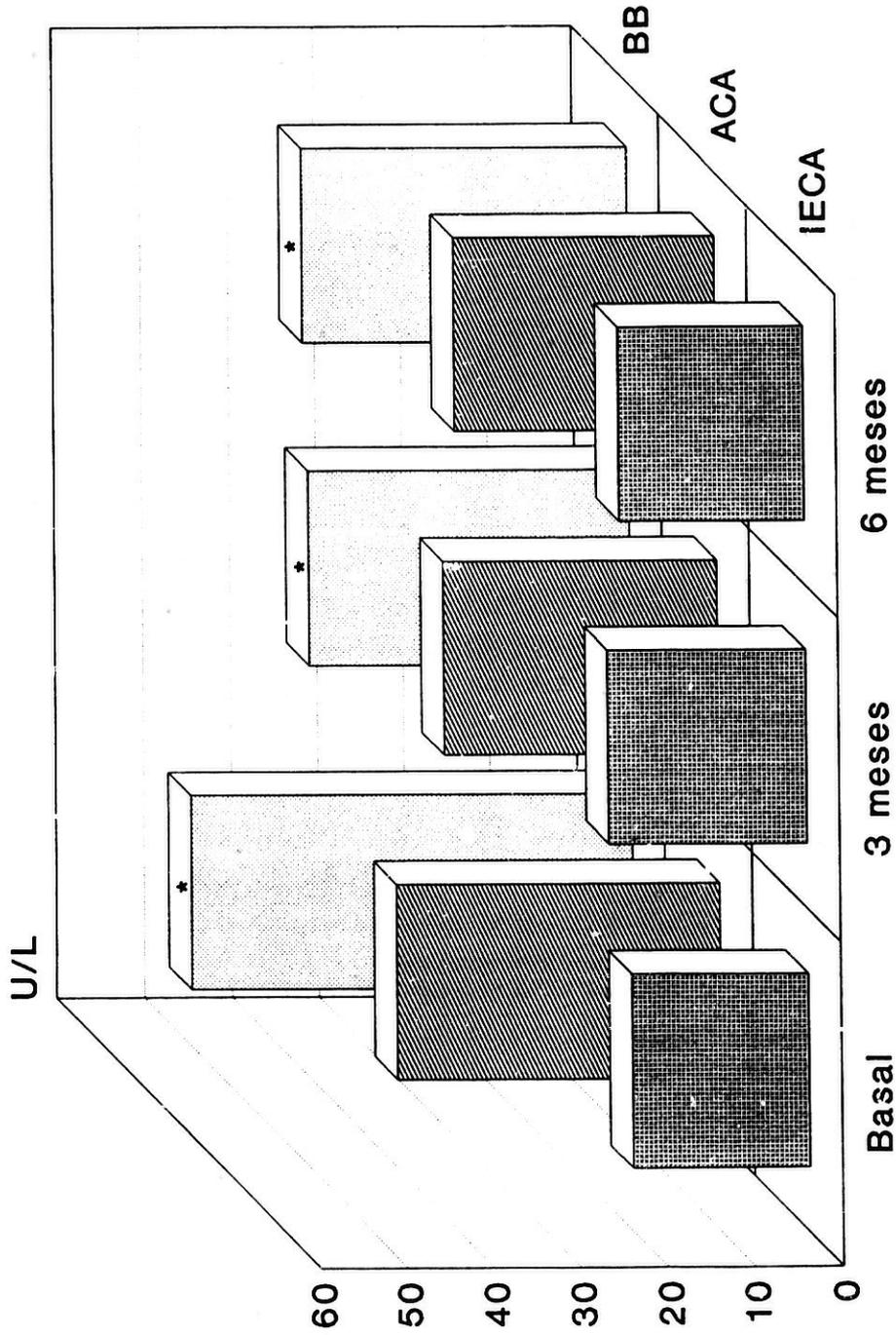
\* P<0.01 vs IECA

Fig. 42. Evolución temporal de los niveles séricos de GOT según tratamiento.



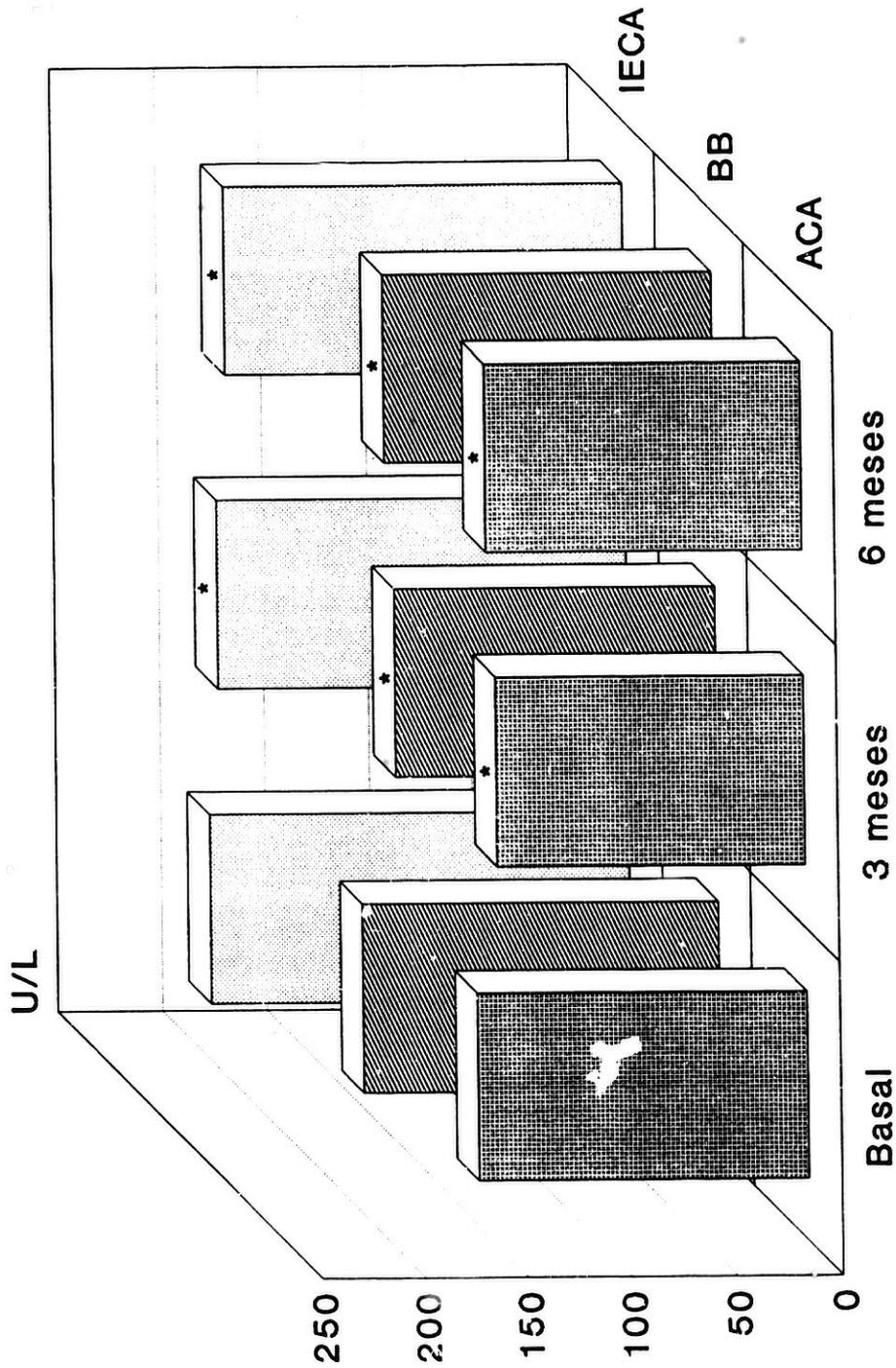
\* P < 0.01 vs IECA

Fig. 43. Niveles séricos medios de GPT por grupos de tratamiento y tiempo.



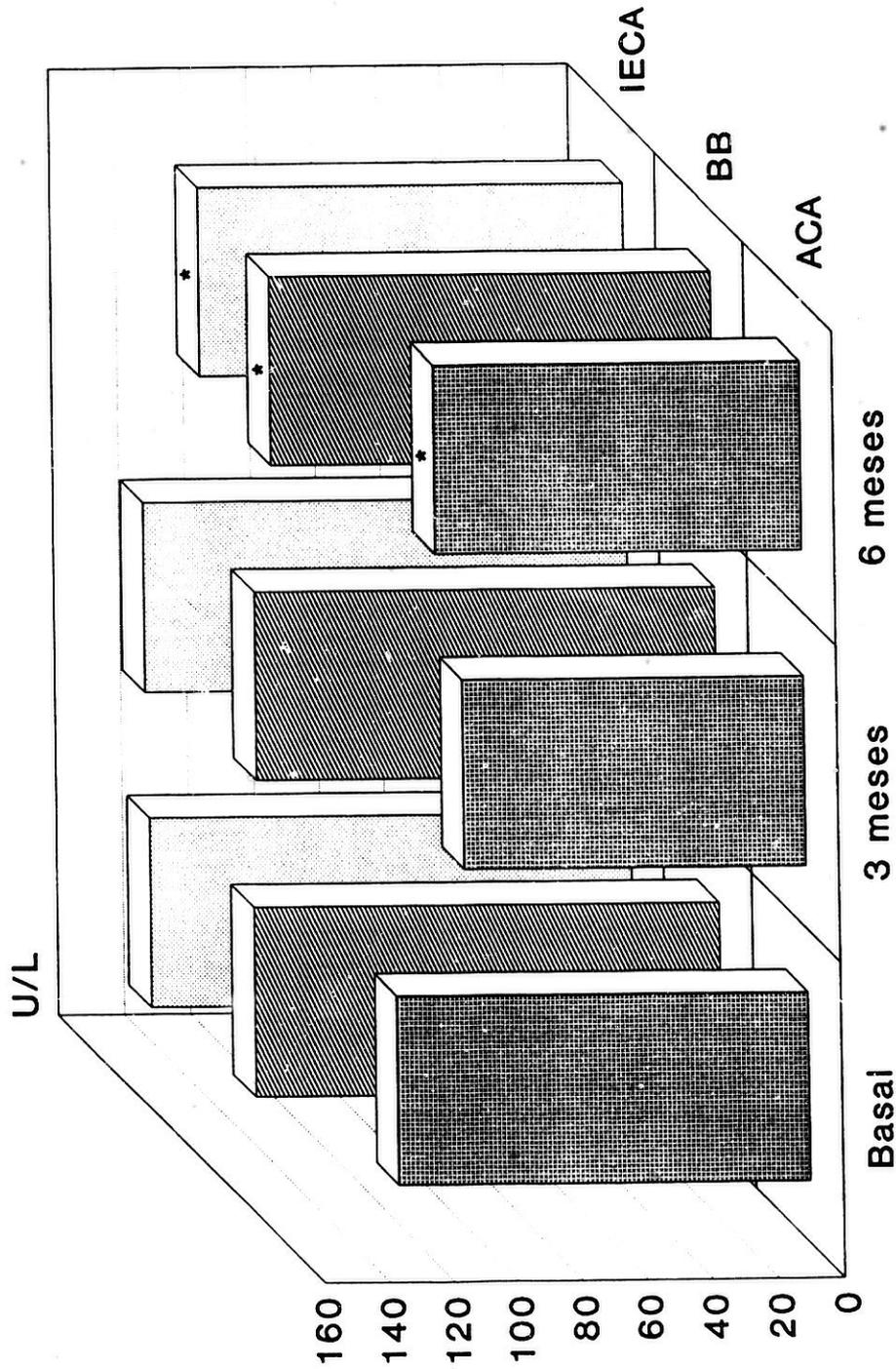
\* P<0.05 vs IECA

Fig. 44. Fosfatasa alcalina en los grupos de estudio.



\* P < 0.05 vs basal

Fig. 45. Evolución de los niveles de amilasa según tratamiento.



\* P < 0.05 vs basal

Fig. 46. Valores medios de HDL-col en 6 meses de tratamiento.

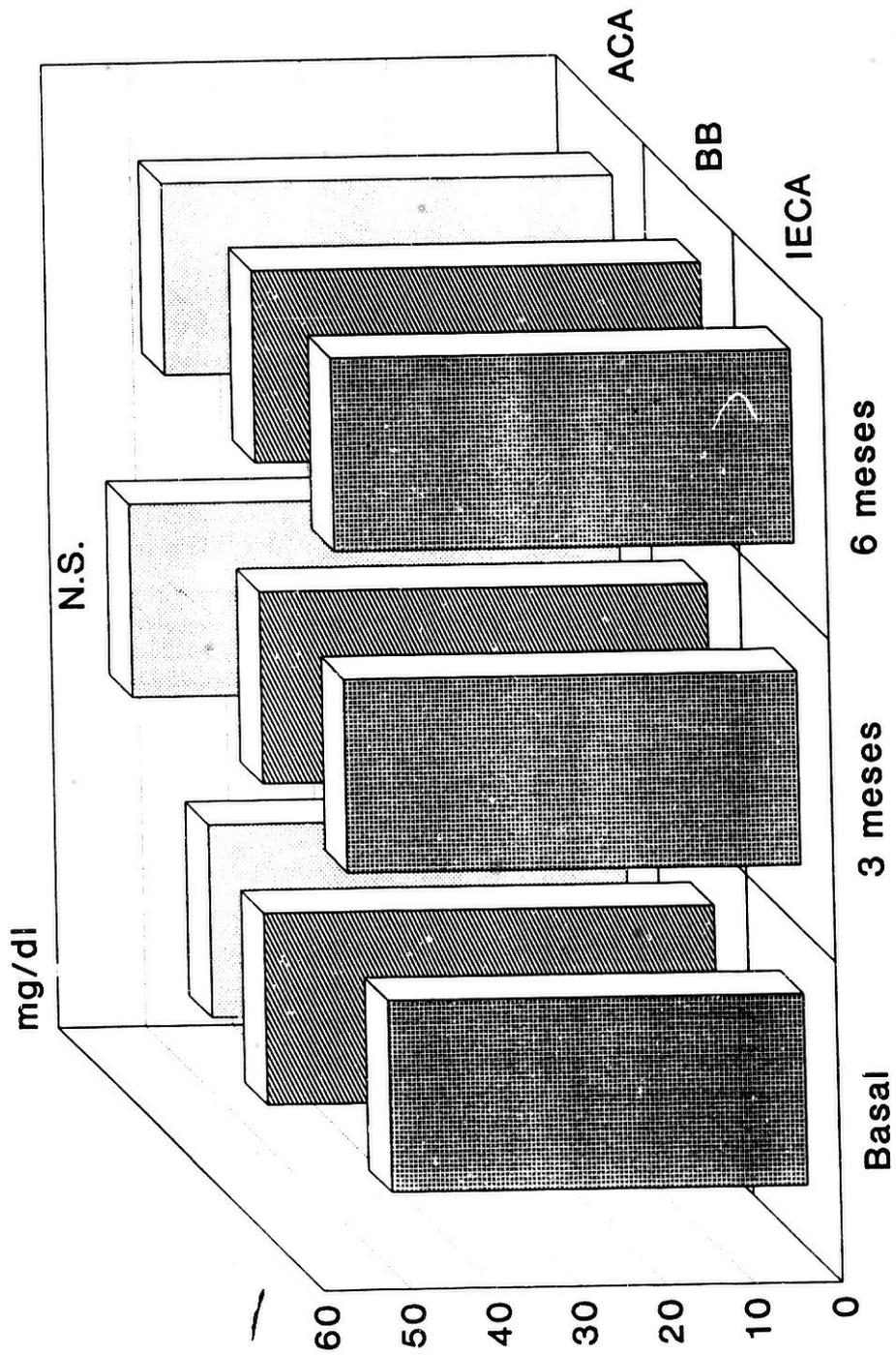
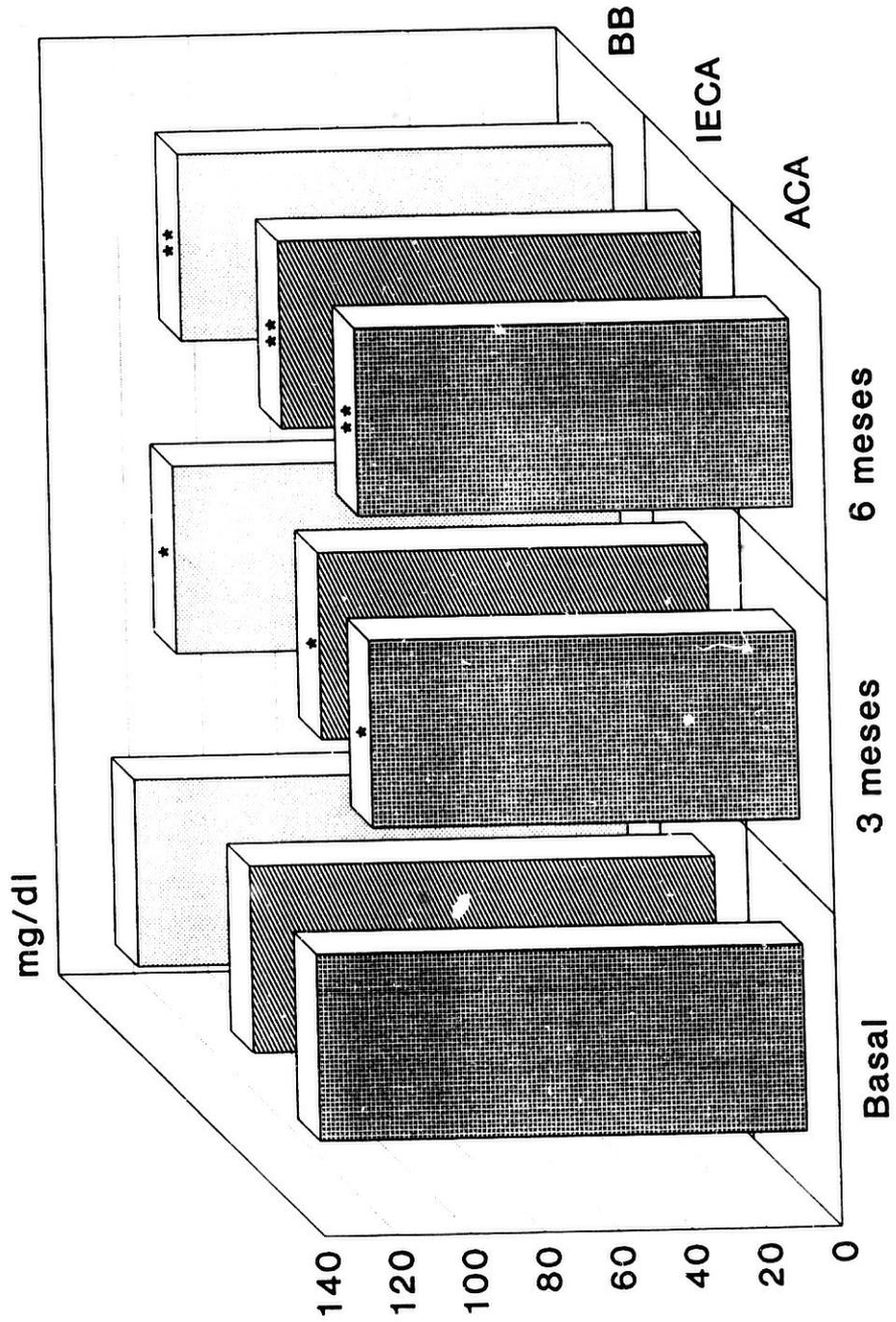


Fig. 47. Variación de los niveles séricos de LDL-col.



\* P<0.001 vs basal      \*\* P<0.01 vs basal

Fig. 48. VLDL-col: evolución en 6 meses de tratamiento.

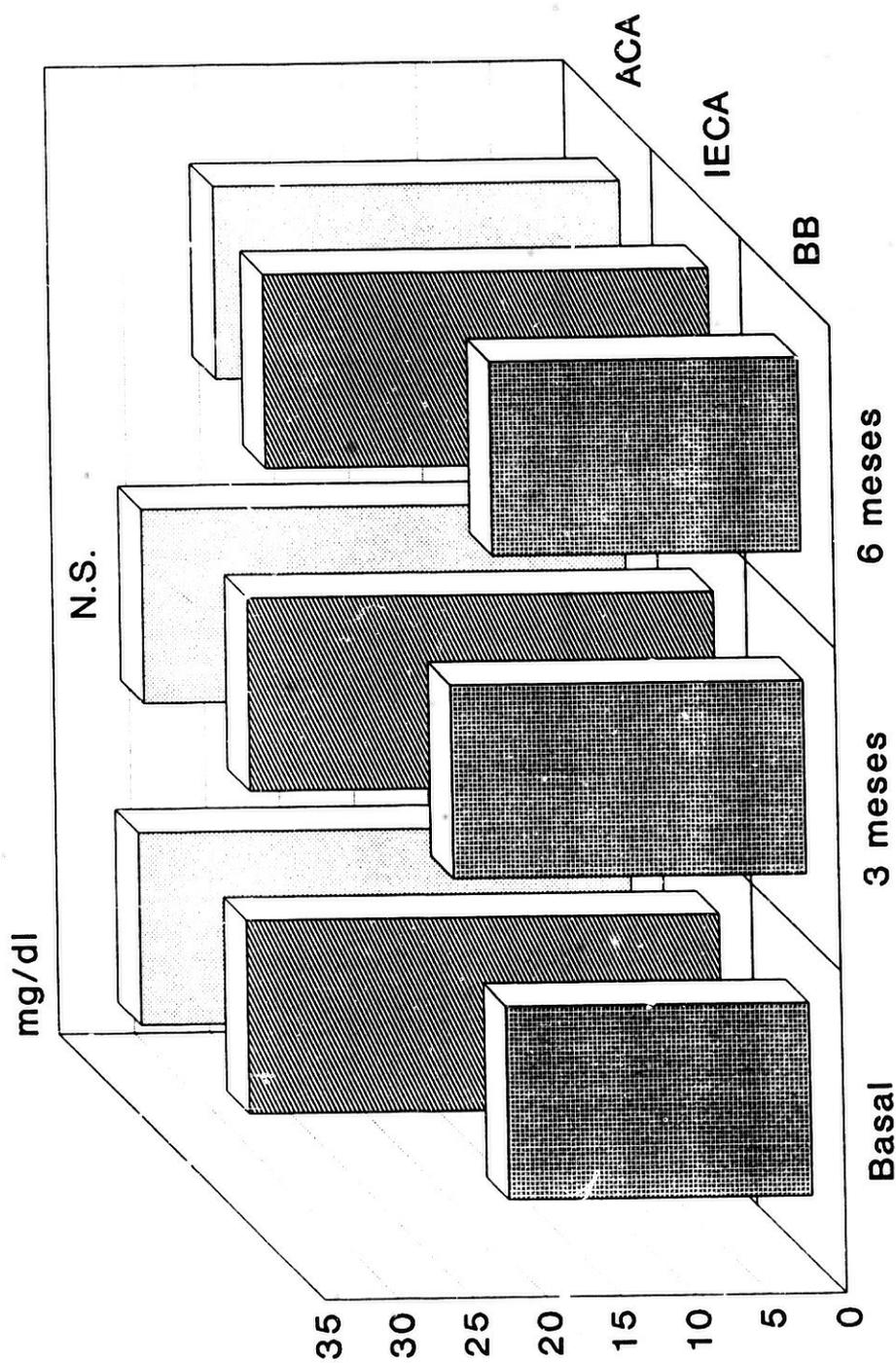


Fig. 49. Fosfolípidos: comparación entre tiempos y grupos terapéuticos.

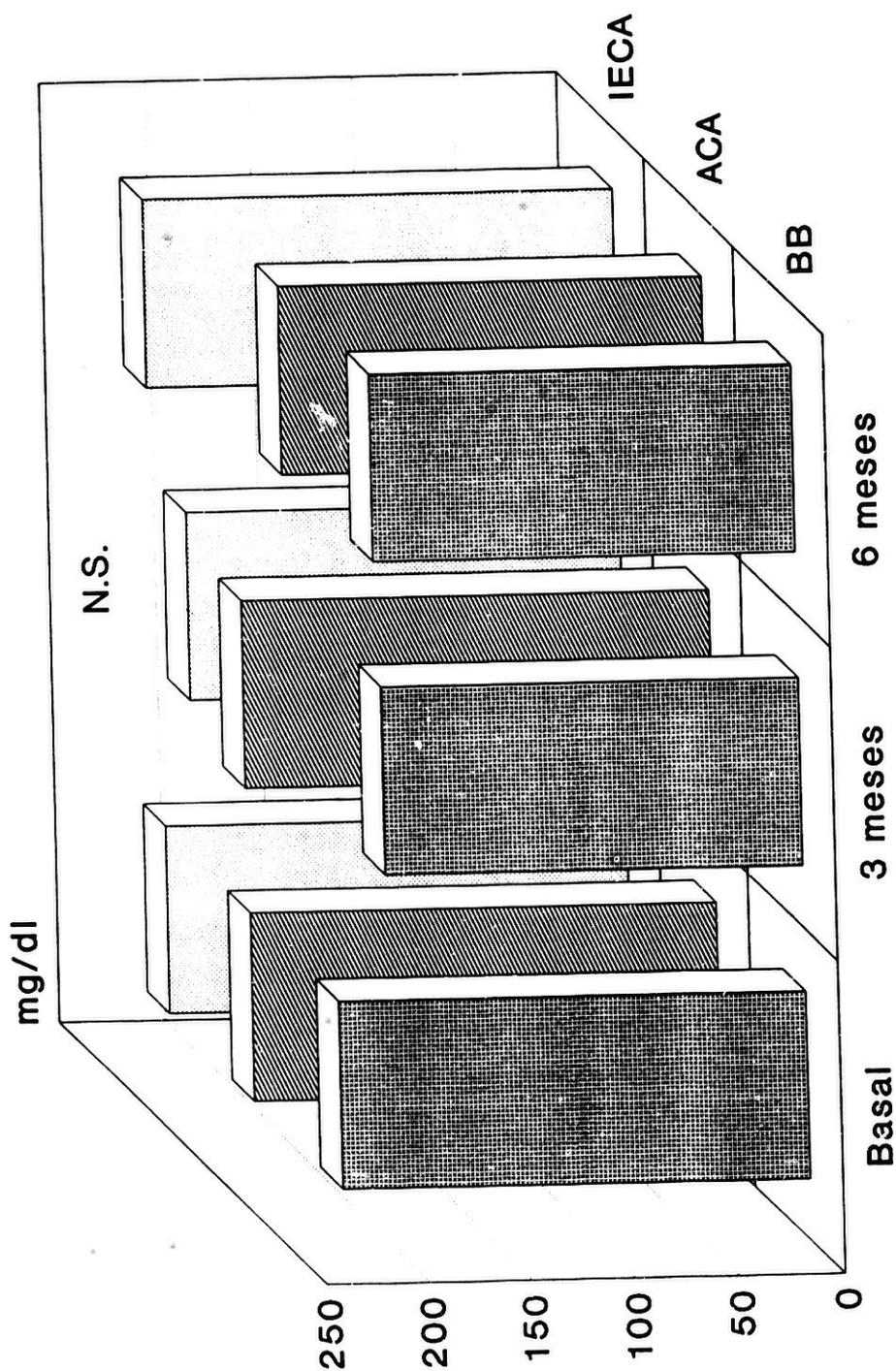
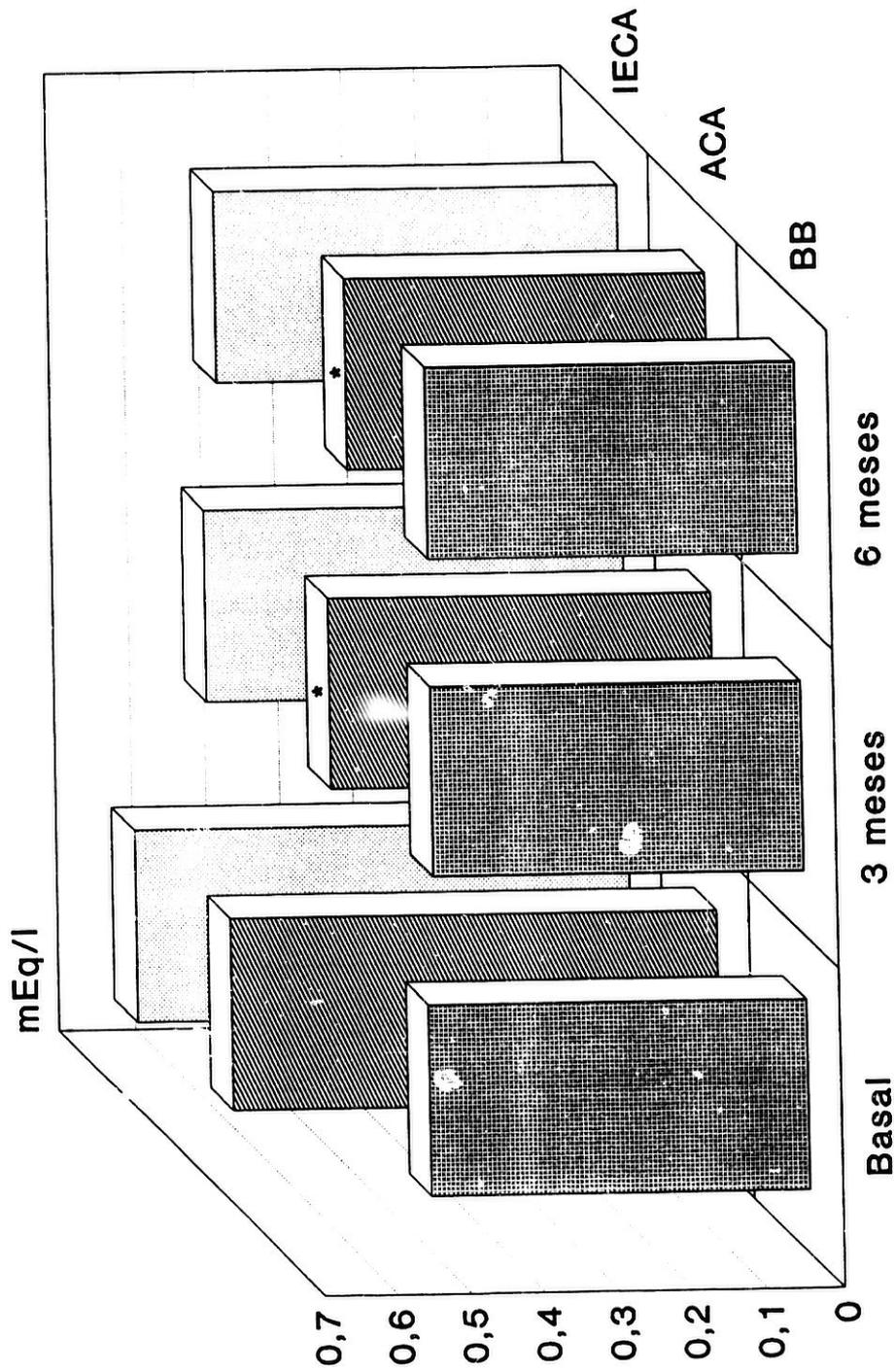
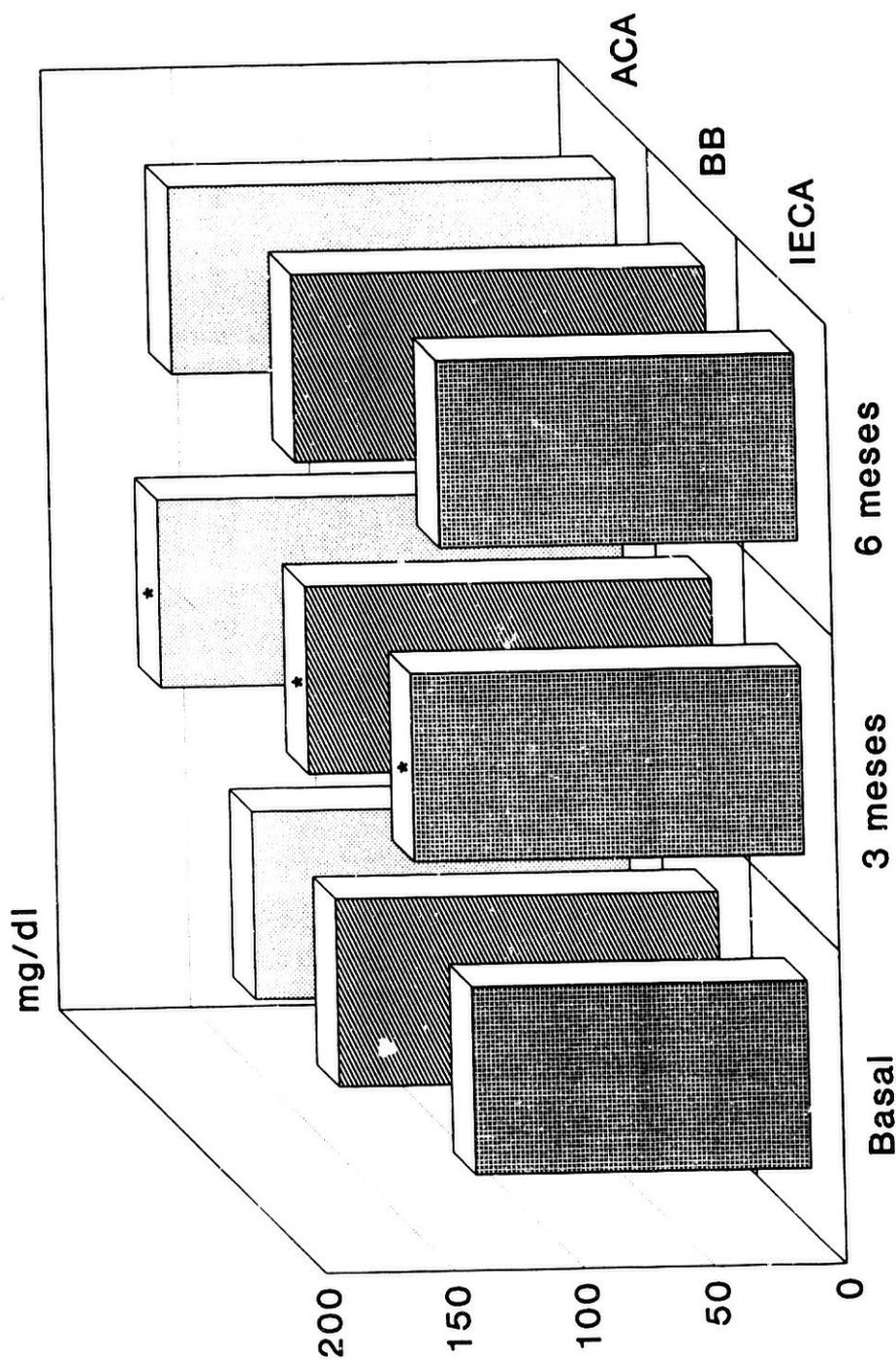


Fig. 50. Comportamiento de los niveles de AGL durante el estudio.



\* P<0.01 vs basal

Fig. 51. Evolución de los niveles medios de apoproteína A-I.



\* P<0.05 vs basal

Fig. 52. Apoproteína B por grupos de tratamiento y tiempo.

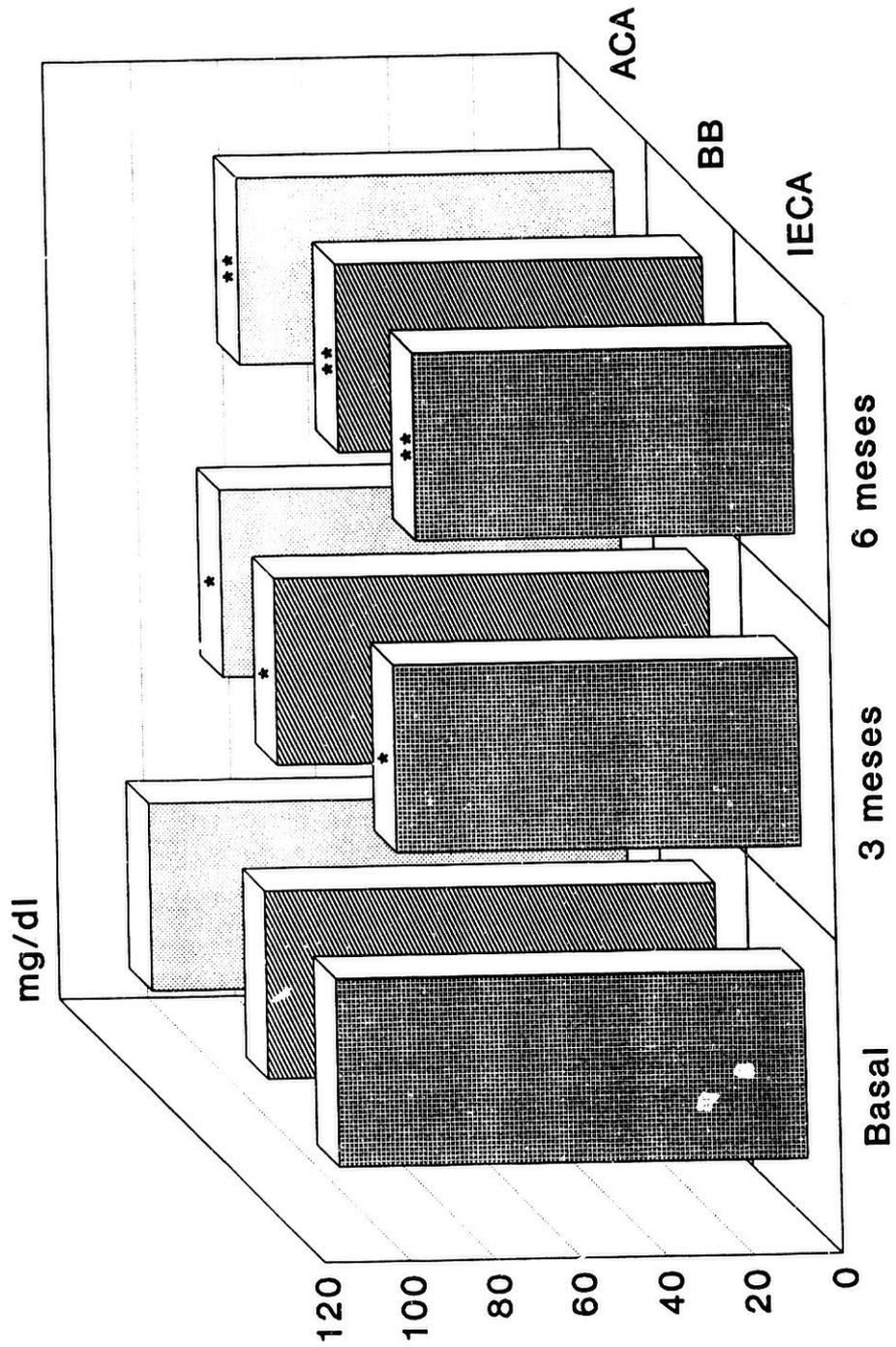


Fig. 53. Valores medios de colesterol total durante el seguimiento temporal.

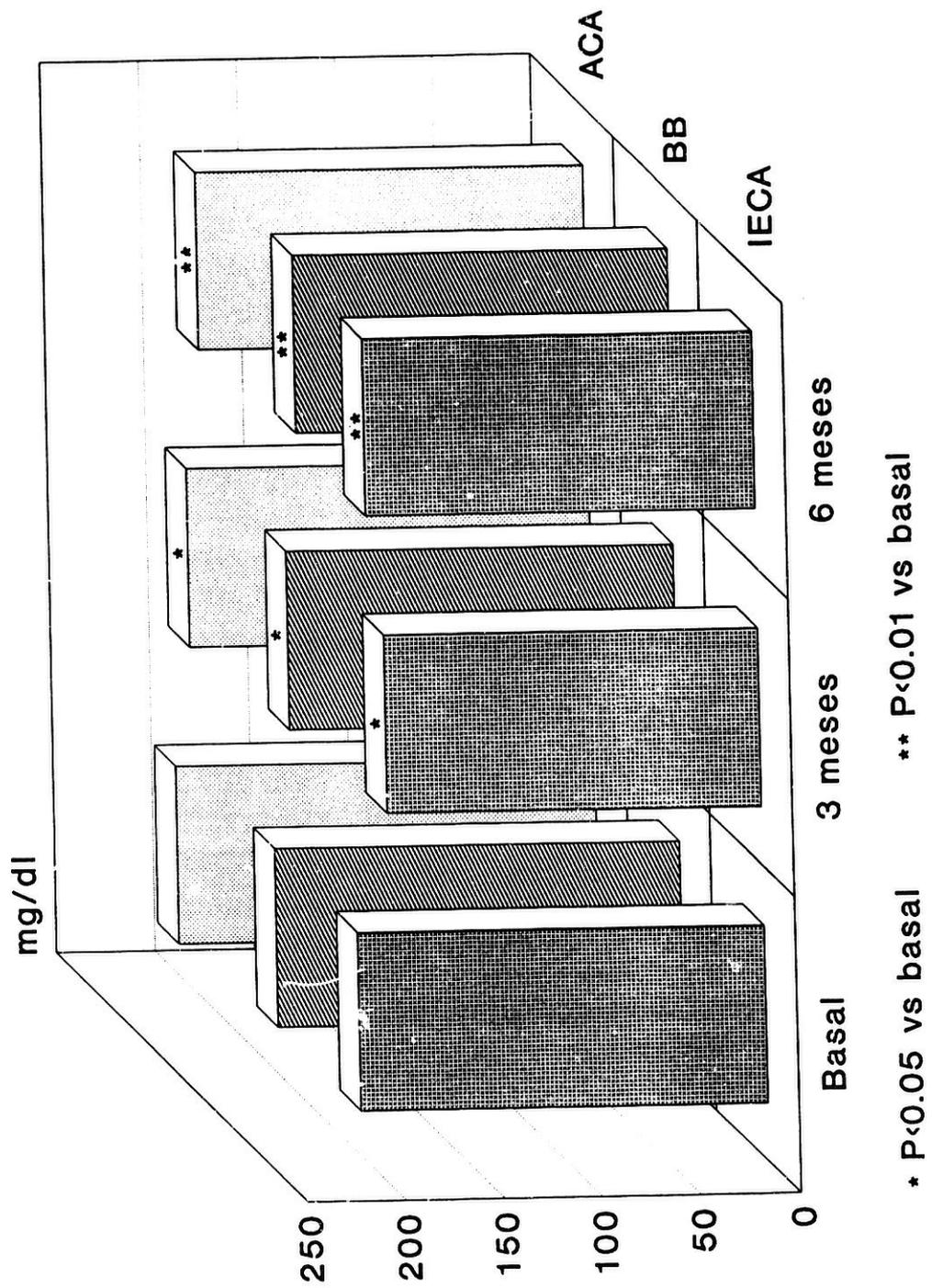


Fig. 54. Evolución de los niveles medios de triglicéridos séricos.

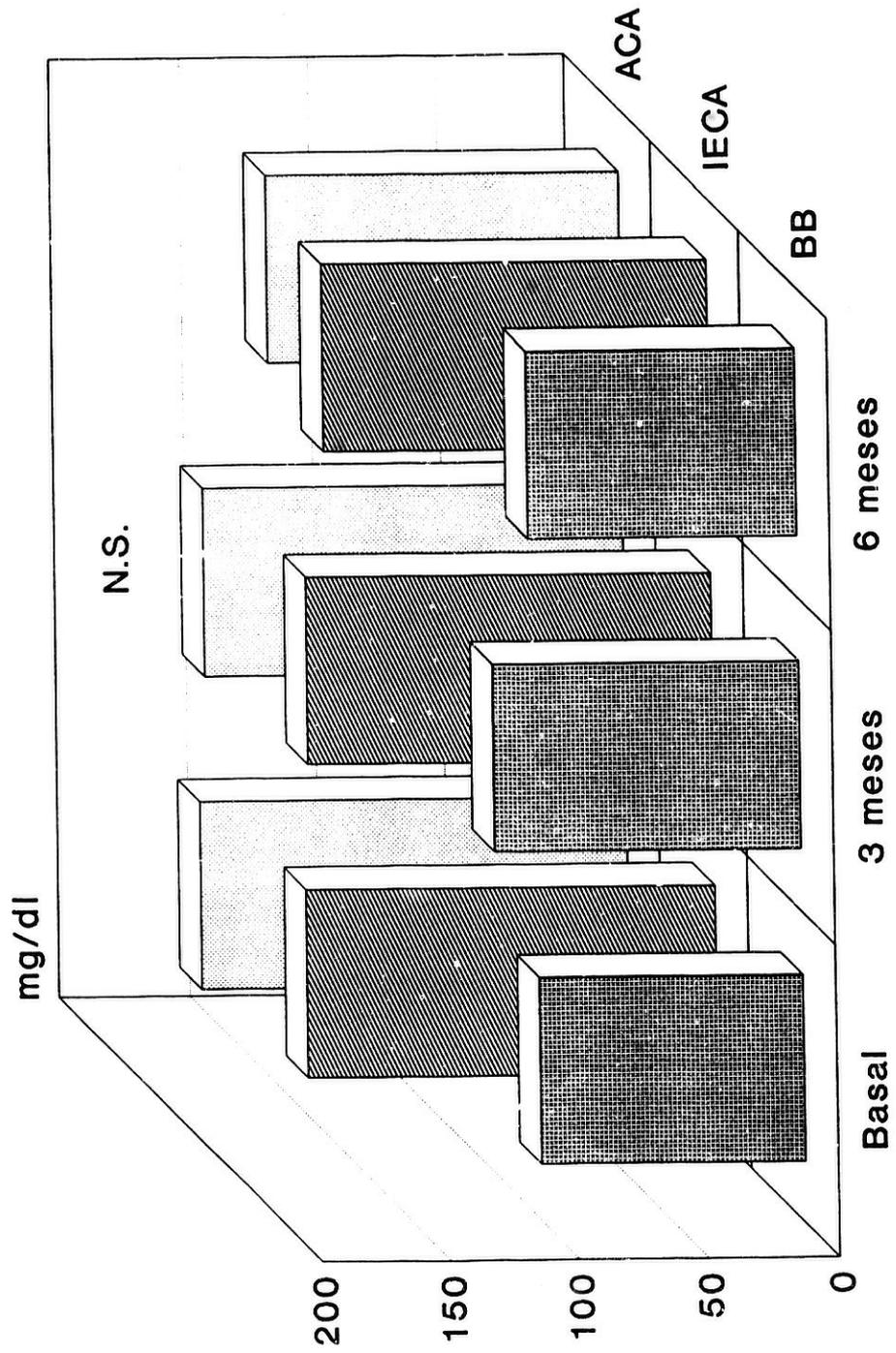
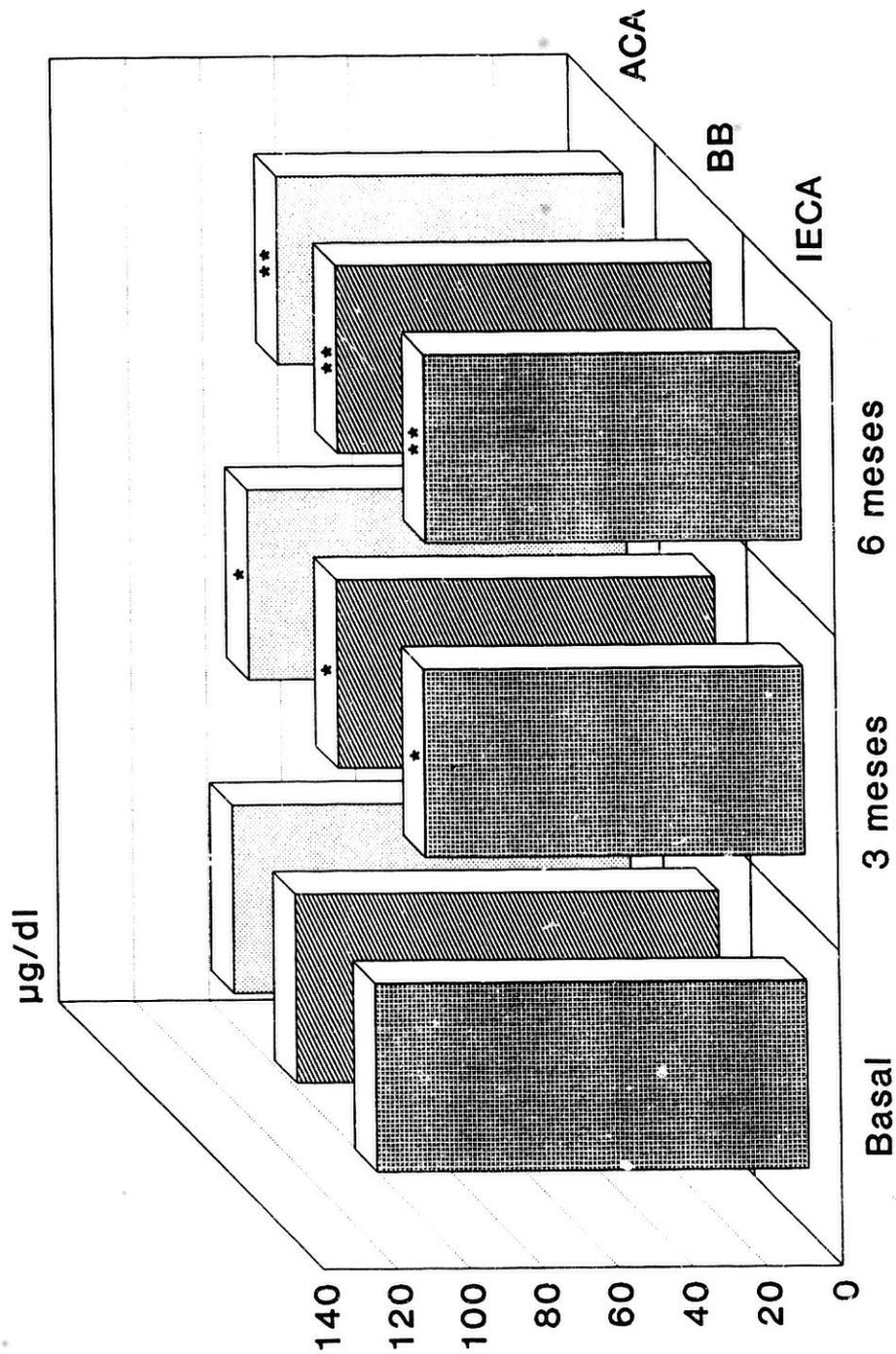
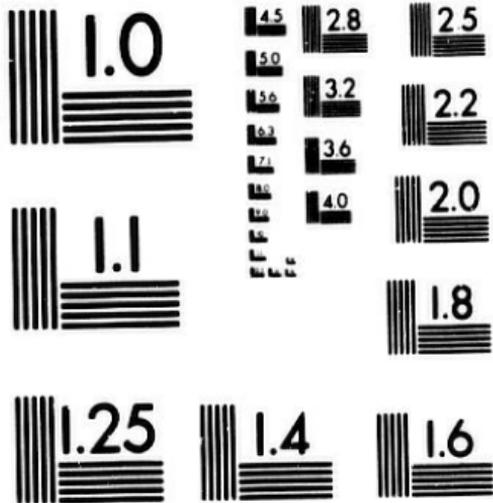


Fig. 55. Evolución de los niveles séricos de zinc durante el tratamiento.

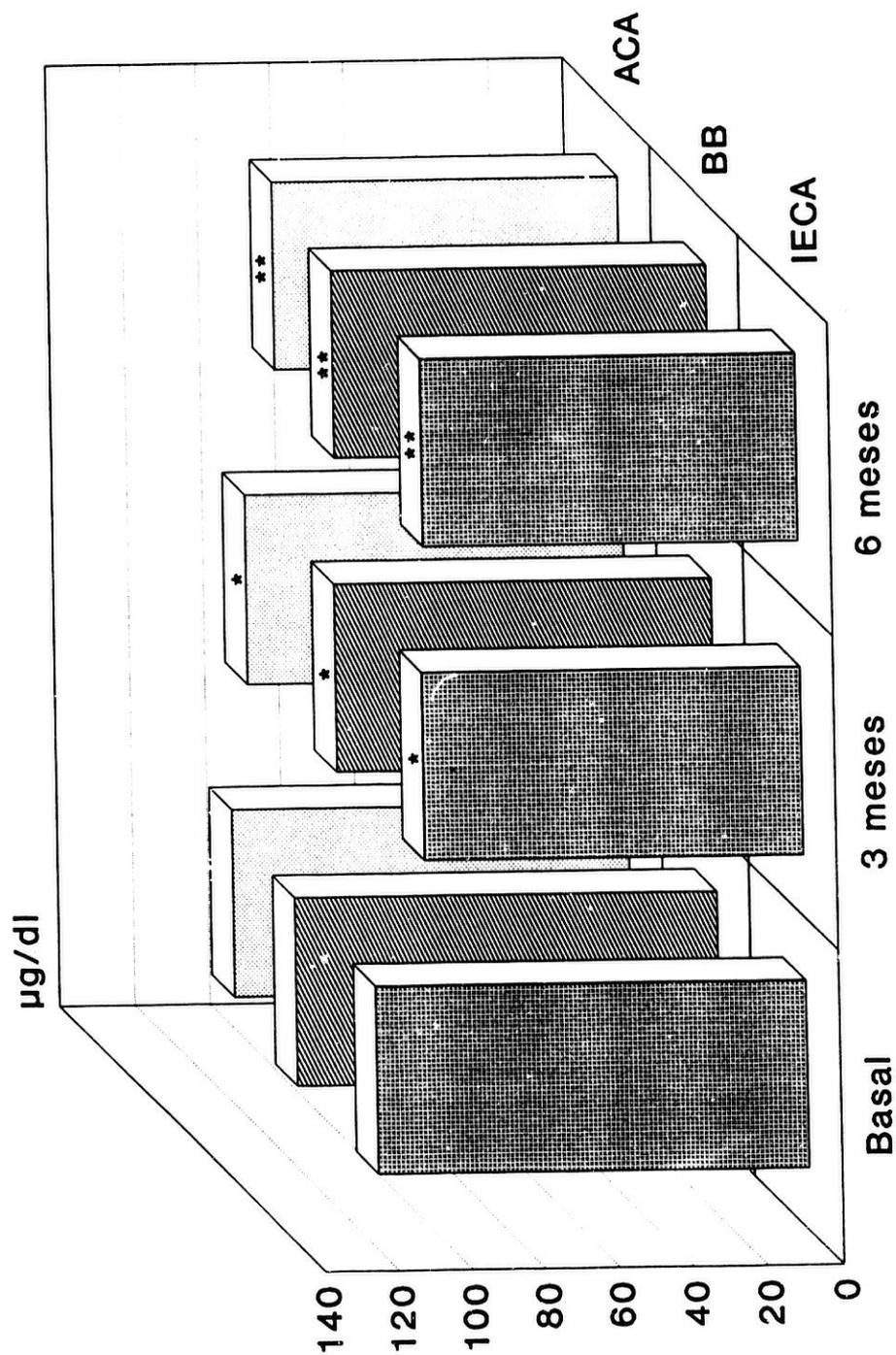


\* P < 0.01 vs basal      \*\* P < 0.001 vs basal



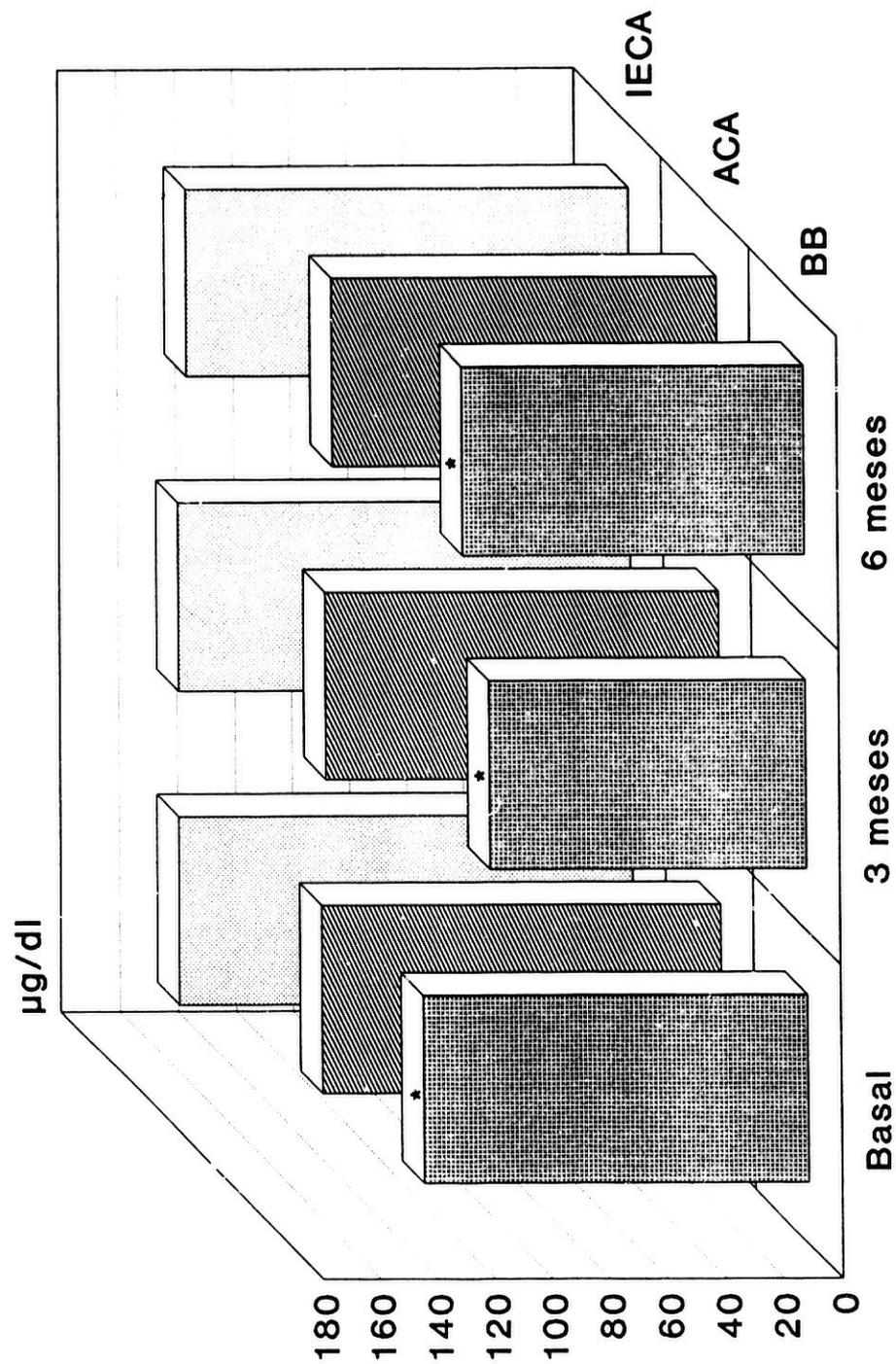
MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART  
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS  
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a  
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

Fig. 55. Evolución de los niveles séricos de zinc durante el tratamiento.



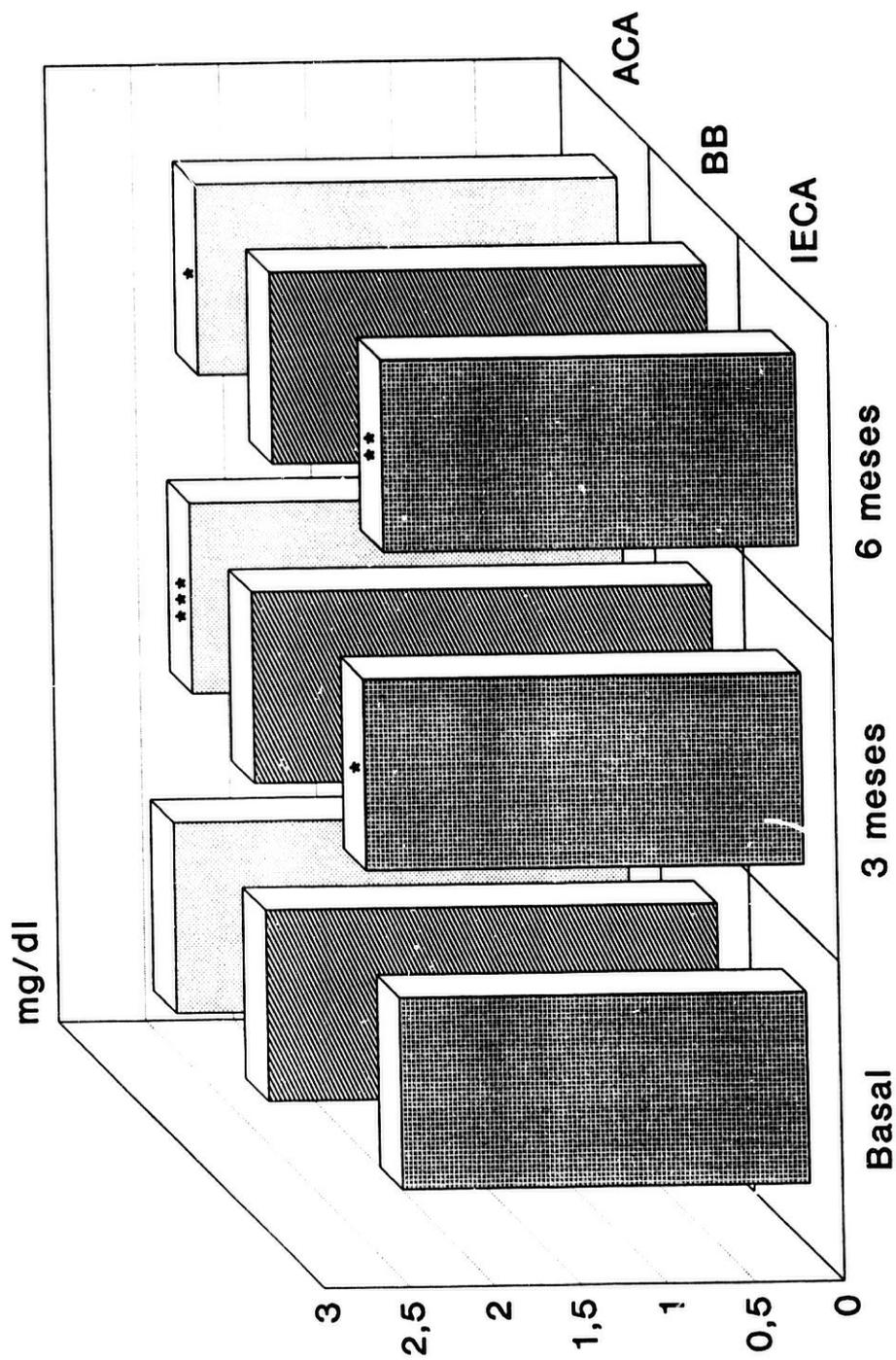
\* P<0.01 vs basal      \*\* P<0.001 vs basal

Fig. 56. Comparación de la cupremia por grupos y tiempos.



\* P < 0.01 vs IECA

Fig. 57. Evolución de los niveles séricos de magnesio.



\* P<0.01 vs basal      \*\* P<0.05 vs 3 meses      \*\*\* P<0.05 vs basal

Fig. 58. Niveles medios de zinc intraeritrocitario.

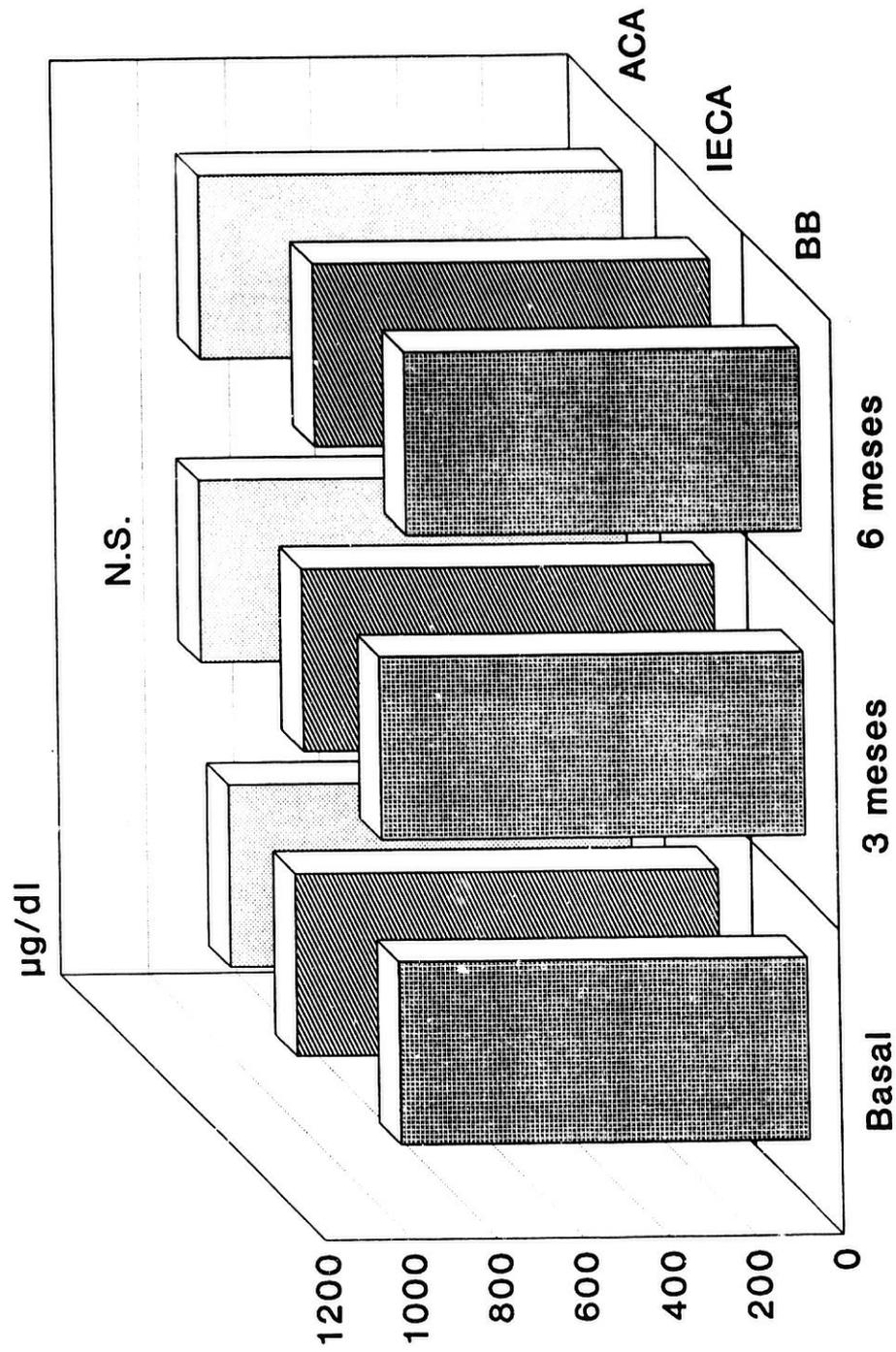


Fig. 59. Valores medios de cobre intraeritrocitario durante el seguimiento.

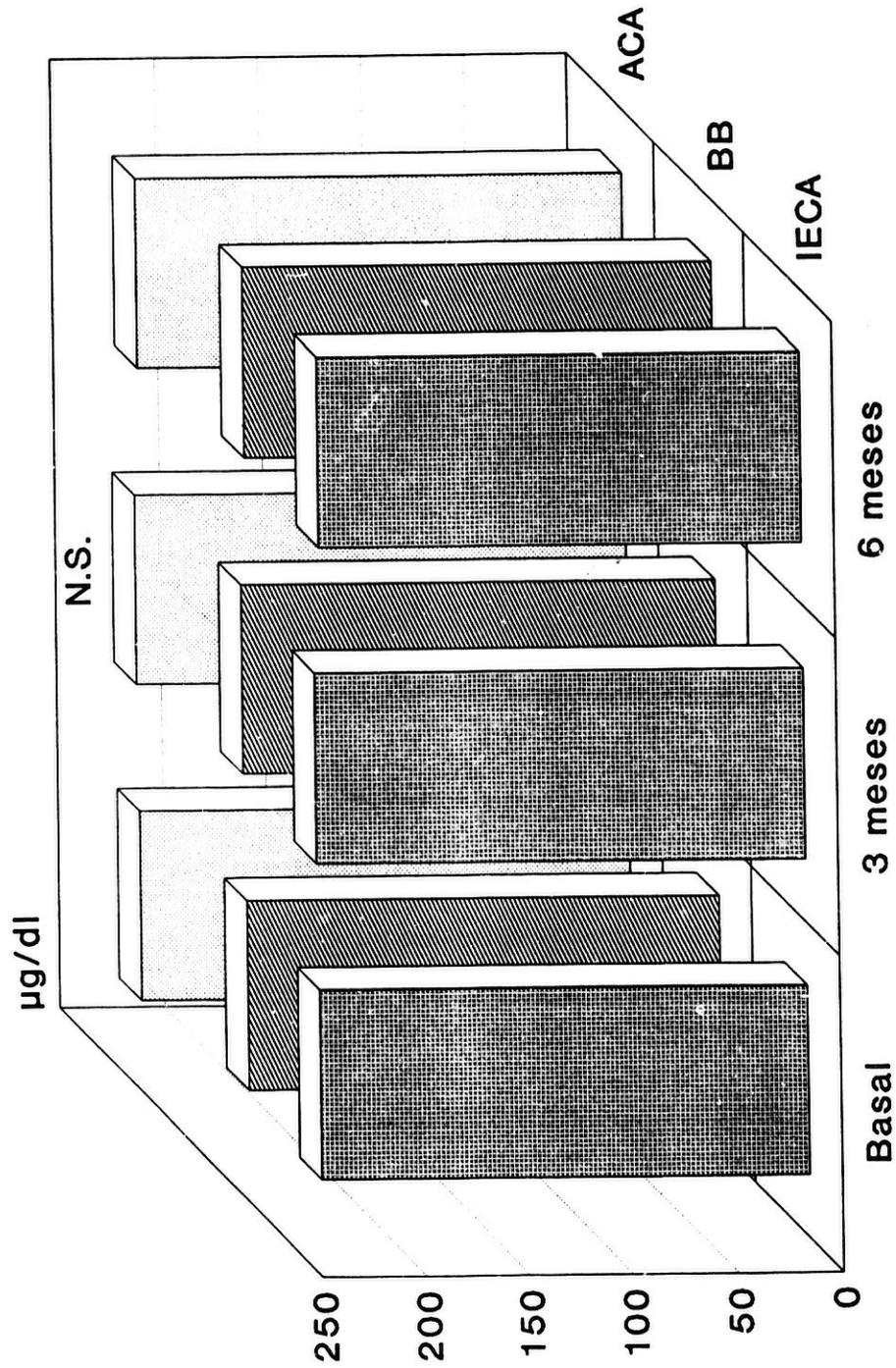


Fig. 60. Magnesio intraeritrocitario en 6 meses de tratamiento.

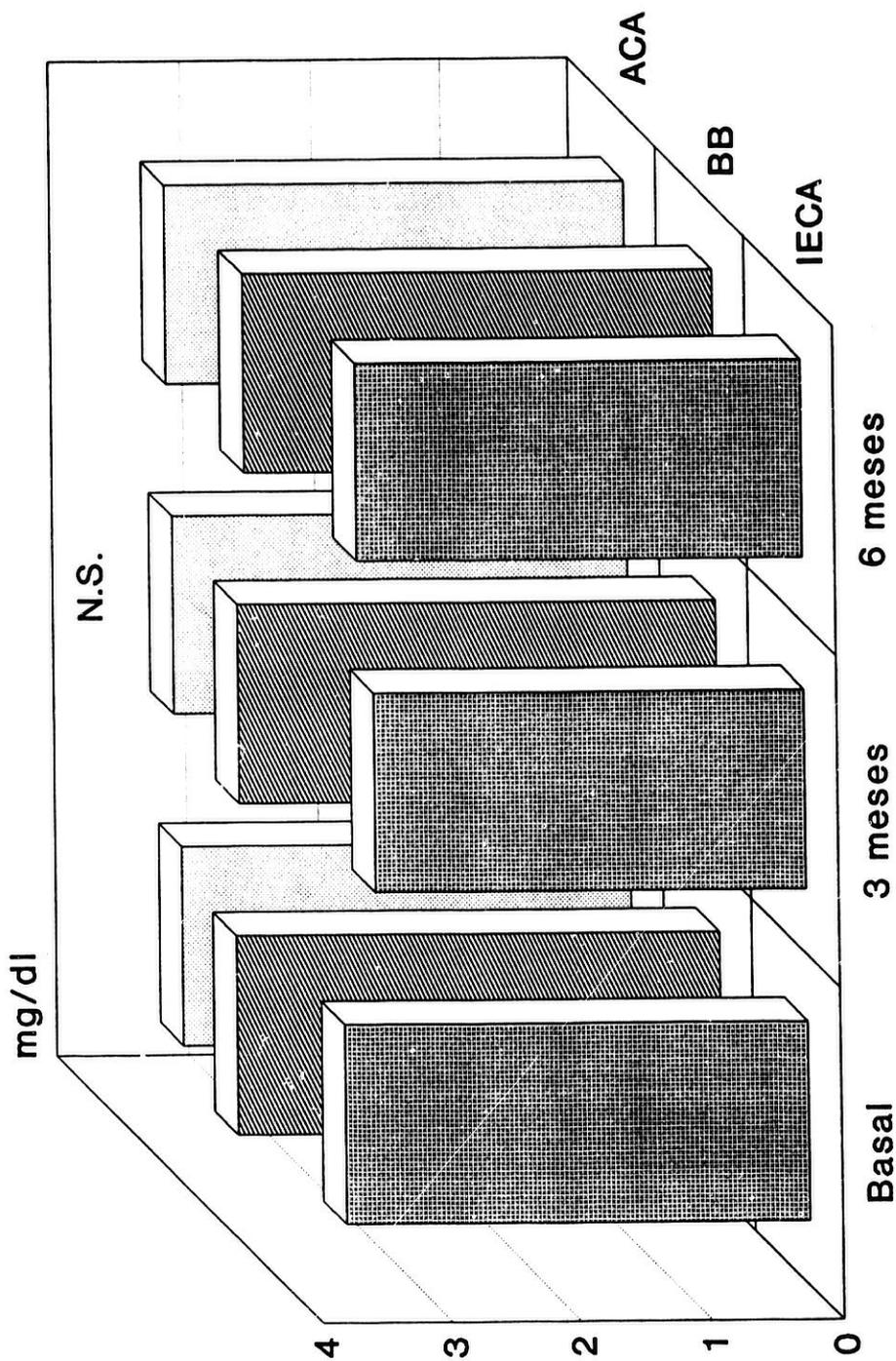


Fig. 61. Evolución de los niveles medios de selenio sérico.

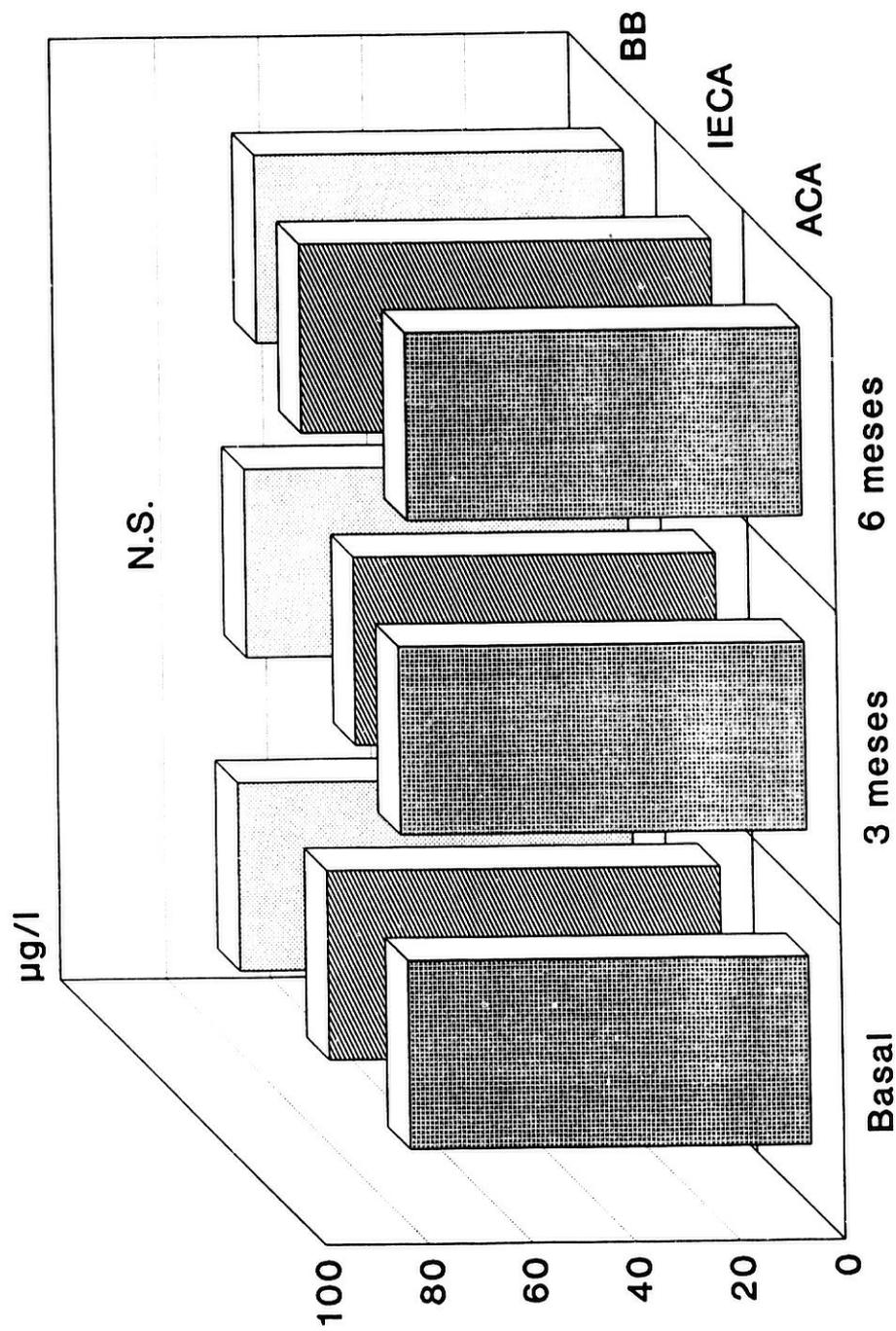


Fig. 62. Correlación entre HDL-col y zinc sérico.

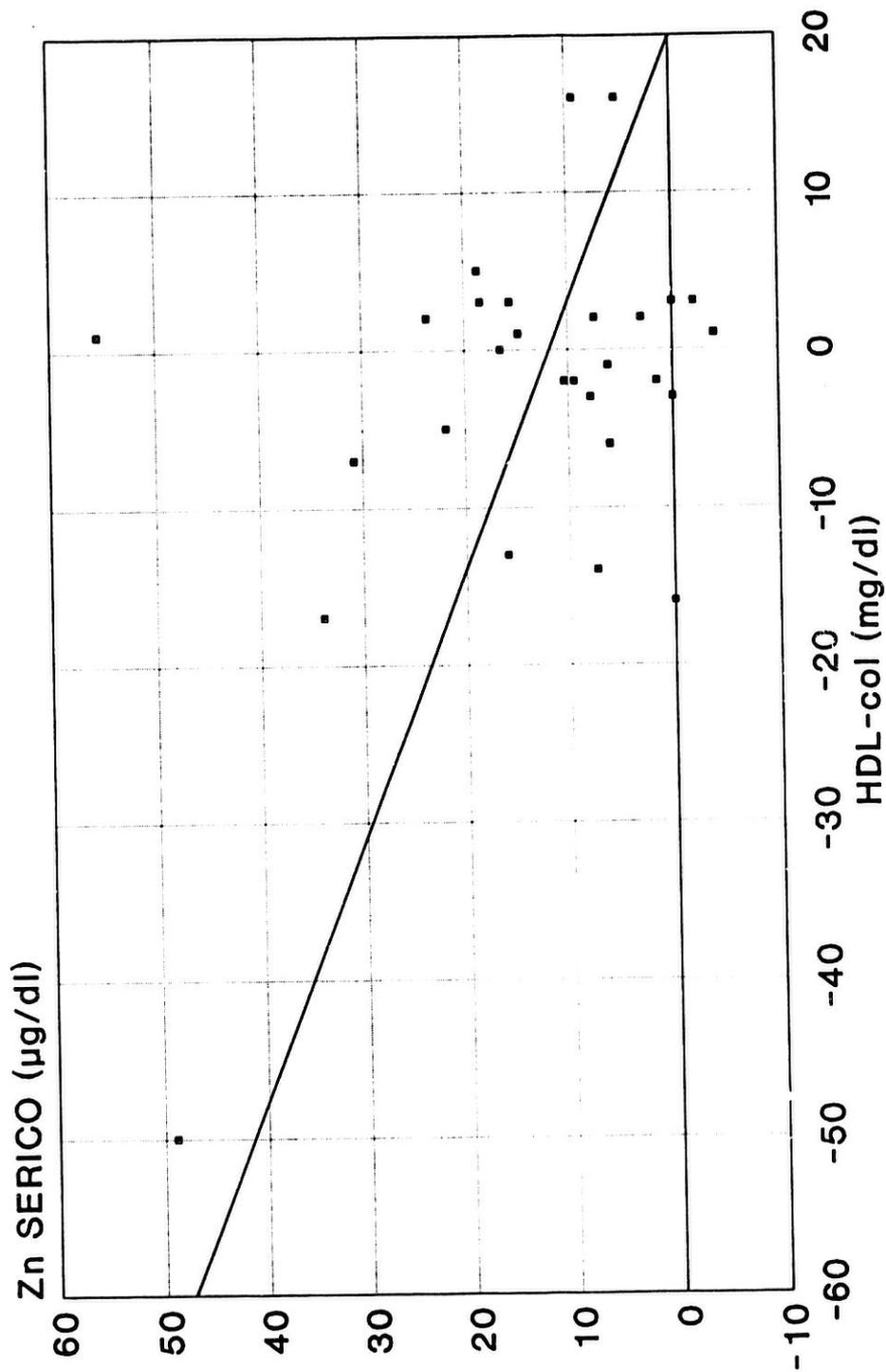


Fig. 63. Correlación entre zinc sérico y fosfatasa alcalina.

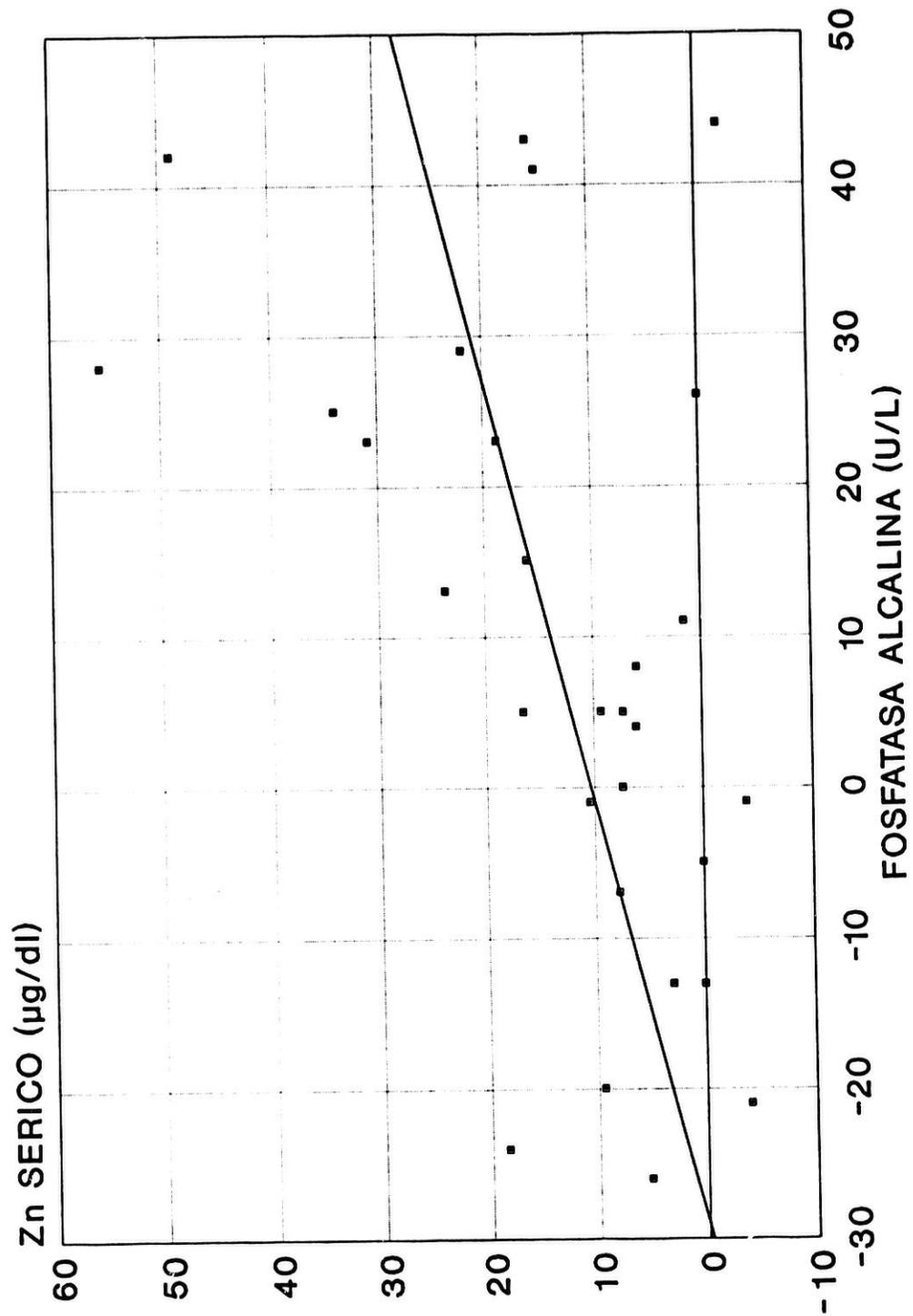


Fig. 64. Correlación entre amilasa y zinc séricos.

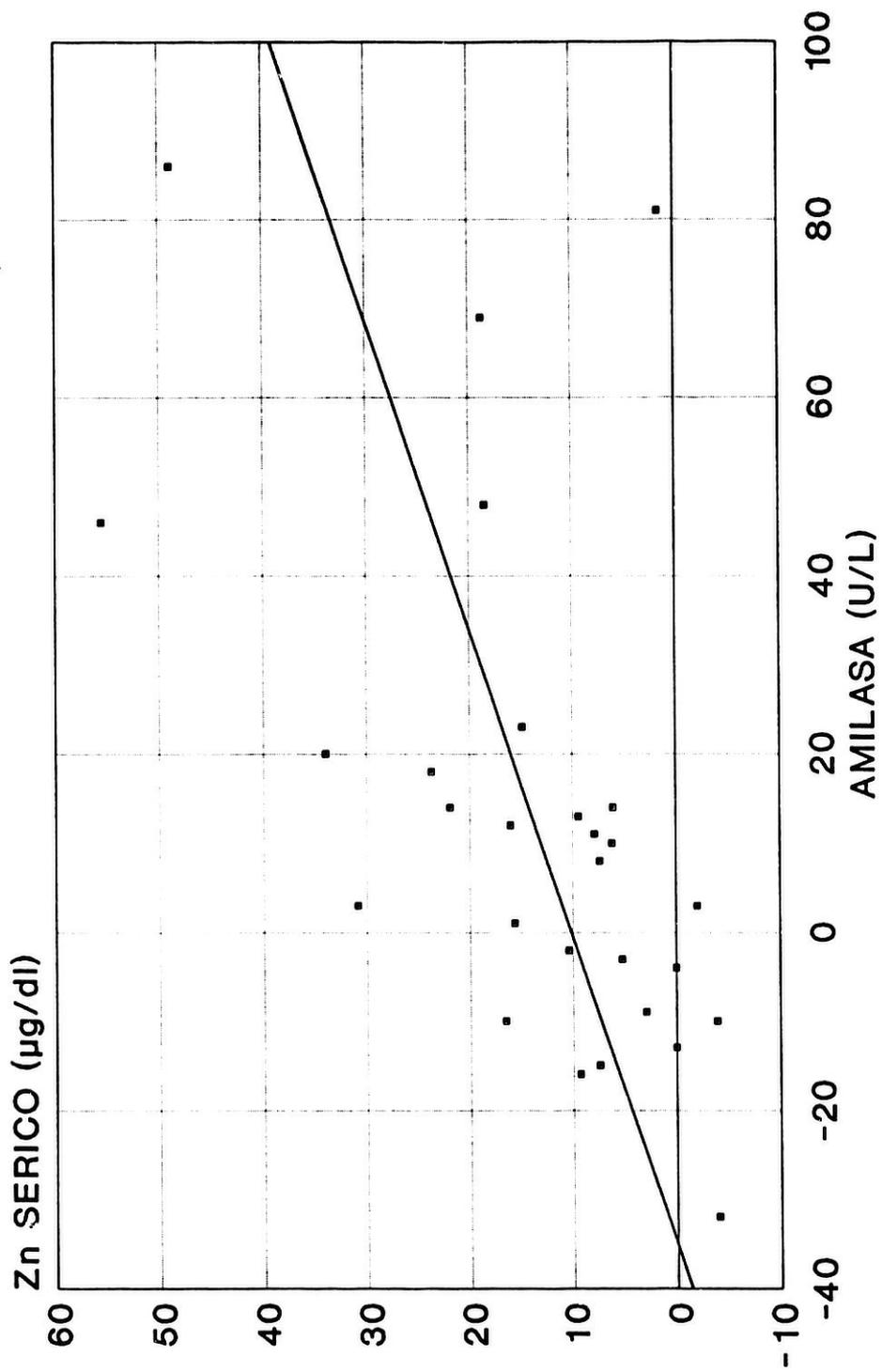
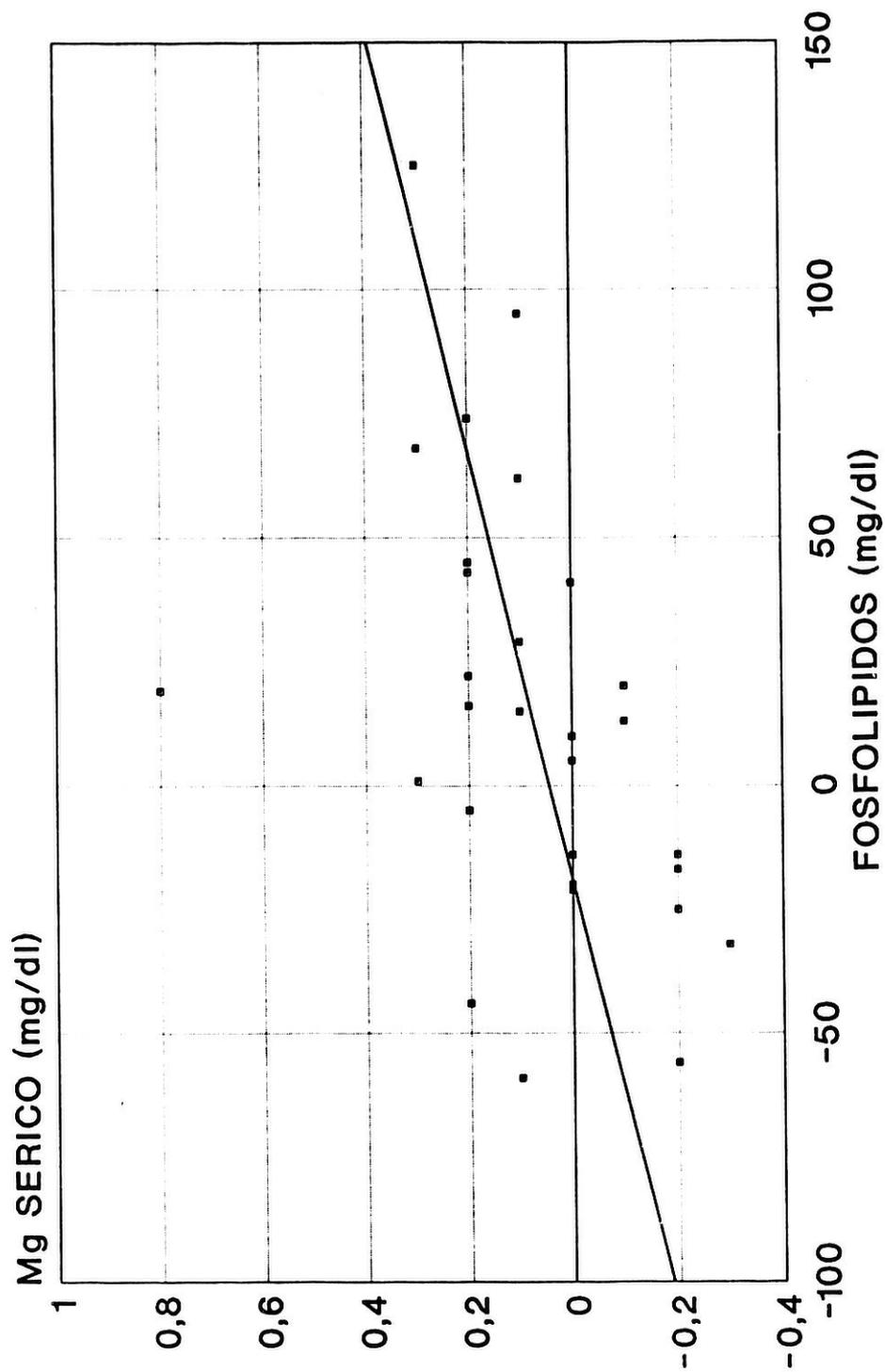




Fig. 66. Correlación entre fosfolípidos y magnesio sérico .



INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

FIGURAS

**BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Aaseth J, Smith-Kielland A, Thomassen Y. «Selenium, alcohol and liver diseases». *Ann Clin Res* 1986; 18: 43-47.
2. Abu-Hamdan DK, Desai H, Sondheimer J, Felicetta J, Mahajan S, McDonald F. «Taste acuity and zinc metabolism in captopril-treated hypertensive male patients». *Am J Hypertens* 1988; 1: 303S-308S.
3. Altura BM, Altura BT. «New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects». *Magnesium* 1985; 4: 226-244.
4. Altura BM, Altura BT. «New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. II. Experimental aspects». *Magnesium* 1985; 4: 245-271.
5. Altura BM, Altura BT. «Magnesium, electrolyte transport and coronary vascular tone». *Drugs* 1984; 28 (Suppl 1): 120-142.

6. Altura BM, Altura BT. «Interactions of magnesium and potassium on blood vessels aspects in view of hypertension. Review of present status and new findings». *Magnesium* 1984; 3: 175-194.
7. Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A. «Mg<sup>2+</sup>-Ca<sup>2+</sup> interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg<sup>2+</sup> versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels». *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 729-745.
8. Altura BT, Brust M, Bloom S, Barbour RL, Stempak JG, Altura BM. «Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis». *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1840-1844.
9. Alvarez-Sala Walther LA, Mata López P, de Oya Otero M. «Tratamiento de las hiperlipoproteinemias». *Rev Clin Esp* 1990; n° extr: 49-57.
10. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond WW, Fu PC. «Enzymatic determination of total serum cholesterol». *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
11. Allen KG, Klevay LM. «Cholesterol metabolism in copper deficient rats». *Life Sci* 1978; 22: 1691-1698.
12. Amery A, Birkenhäger W, Brixko R y cols. «Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60». *Lancet* 1986; 2: 589-592.
13. Applebaum-Bowden D, Haffner SM, Harstook E, Luk KH, Albers JJ, Hazzard WR. «Down regulation of the low-density lipoprotein receptor by dietary cholesterol». *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 360-367.
14. Aranda Arcas JL. «El sistema nervioso simpático en la hipertensión arterial». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 47-54.
15. Aranda Lara P. «Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1987; 3: 197-216.
16. Arora RB, Roy S, Khan SU. «Role of elements in pathophysiology of hypertension and antihypertensive drug development». *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 59 (Suppl 7): 344-347.
17. Arriba Vírveda, L. «Significado y valoración de los lípidos plasmáticos». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1987; 3: 55-66.

18. Artola S, Villegas A, Moscat J, Schüller A. «La viscosidad sanguínea: síndromes de hiperviscosidad e hipoviscosidad». *N Arch Fac Med* 1984; 42: 431-438.
19. Assmann G, Lewis B, Mancini M, Paoletti R, Schettler G. «Estrategia para la prevención de la cardiopatía isquémica. Directrices acordadas por la Sociedad Europea de Aterosclerosis». *Rev Esp Cardiol* 1987; 40: 8-9.
20. Atarashi K, Takagi M, Matsuoka H, Sugimoto T. «Effects of magnesium on changes in blood pressure and plasma aldosterone induced by angiotensin II». *Am J Hypertens* 1990; 3: 488-490.
21. Aursnes I, Smith P, Arnesen H, Akesson B. «Correlation between plasma levels of selenium and antithrombin-III». *Eur J Haematol* 1988; 40: 7-11.
22. Australian National Blood Pressure Study Management Committee. «The Australian therapeutic trial in mild hypertension». *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
23. Bartolin R, Bouvenot G, Arnaud C, Turzanski JM, Gadroy P, Rey PA. «Cadmium sanguin et zinc plasmatique chez l'hypertendu. A propos de 76 observations». *Rev Med Interne* 1985; 6: 280-284.
24. Bieri JG, Corash L, Hubbard VS. «Medical uses of vitamin E». *N Engl J Med* 1983; 308: 1063-1071.
25. Blaustein MP. «Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis». *Am J Physiol* 1977; 232: C165-173.
26. Boeckh-Haebisch EM. «Cationic distribution in vessels, heart, skeletal muscle, and blood of normotensive (NWR) and spontaneously hypertensive rats (SHR)». *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1989; 135: 855-864.
27. Borgman RF. «Dietary factors in essential hypertension». *Prog Food Nutr Sci* 1985; 9: 109-147.
28. Brain MC. «Microangiopathic hemolytic anemia». *Annu Rev Med* 1970; 21: 133-144.
29. Brewer GJ, Aster JC, Knutsen CA, Knuckenberg WC. «Zinc inhibition of calmodulin: a proposed molecular mechanism of zinc action on cellular function». *Am J Hematol* 1979; 7: 53-60.
30. Bueno J. «Epidemiología de la Hipertensión arterial». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 3-8.

31. Burk R. «Selenio». En: Middleton S, ed. *Conocimientos actuales en nutrición. Tomo II*. Santiago: Universidad de Chile INTA, 1988: 509-517.
32. Bustamante Bustamante J, Martín Mateo MC, Fernández B de Quiros J. «Estudio del cobre, ceruloplasmina y zinc en relación con el metabolismo de los lípidos en arterioscleróticos». *Rev Clin Esp* 1975; 139: 243-246.
33. Bustamante J, Martín Mateo MC, Bustamante R, San Segundo D. «Estudio del efecto sobre el metabolismo de las grasas, cobre y cinc plasmático de la D-L carnitina en hemodiálisis». *Rev Clin Esp* 1983; 168: 41-43.
34. Bustamante Bustamante J, Martín Mateo M, De la Cruz C, Bratos Pérez JL, Carrasco Moro J. «Cinc y cobre en el infarto agudo de miocardio y su correlación con la actividad enzimática». *Rev Clin Esp* 1981; 161: 153-155.
35. Buxaderas Sánchez S, Farré Rovira R. «Importancia del cinc en la alimentación humana». *Nutr Clin* 1985; 5: 204-213.
36. Caimi G, Catania A, Frazzetta F, Capobianco D, Sarno A. «Essential hypertension. The behaviour of the haemorheological determinants and their trends during beta-blocker treatment». *Jpn Heart J* 1983; 24: 723-729.
37. Calero M, Sampalo A, Freire J. «Variaciones de los niveles de renina y aldosterona en enfermos hipertensos esenciales bajo la administración de sulfato de zinc». *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 227-231.
38. Calero M, Sampalo A, Zamora E, Senra A, Freire J, Millán J. «El sulfato de zinc modifica el perfil del sistema renina-angiotensina-aldosterona del individuo normotenso». *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 223-226.
39. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. «Hyperuricemia in primary and renal hypertension». *N Engl J Med* 1966; 275: 457-464.
40. Cano Parra MD. «Niveles de HDL-colesterol en sujetos sanos de distintas zonas geográficas de la provincia de Granada y en sujetos con hipertrigliceridemia». *Tesis de Licenciatura*. Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 1986.
41. Cantero Hinojosa J. «Farmacología de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina». En: Gil Extremera B, ed. *Actualización en Hipertensión Arterial*. Granada: Gráficas del Sur S.A., 1989: 265-270.

42. Cañizo FJ, Durán F, Cachafeiro V, Lahera V, Rodríguez FJ. «Fisiología y fisiopatología del sistema kalicreína-kinina en la hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 65-73.
43. Cañizo FJ, Lahera V, Durán F, Cachafeiro V, Rodríguez FJ. «Progreso de los beta-bloqueantes en el tratamiento de la hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1987; 3: 117-125.
44. Carmena R, Ros E, Gómez-Gerique JA y cols. «Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. Documento Oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis». *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 1-9.
45. Cocco G, Iselin HU, Strozzi C, Cesana B, Baumeler HR. «Magnesium depletion in patients on long-term chlorthalidone therapy for essential hypertension». *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 335-338.
46. Combs GF Jr, Combs SB. «Selenium in human nutrition and health». En: *The role of selenium in nutrition*. New York: Academic Press INC, 1986: 327-399.
47. Consensus Conference: «Lowering blood cholesterol to prevent heart disease». *JAMA* 1985; 253: 2080-2086.
48. Crouse SF, Hooper PL, Atterbom HA, Papenfuss RL. «Zinc ingestion and lipoprotein values in sedentary and endurance-trained men». *JAMA* 1984; 252: 785-787.
49. Cherry FF, Bennett EA, Bazzano GS, Johnson LK, Fosmire GJ, Batton KK. «Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy». *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2367-2375.
50. Chisolm JC, Handorf CR. «Zinc, cadmium, metallothionein, and progesterone: do they participate in the etiology of pregnancy induced hypertension?». *Med Hypotheses* 1985; 17: 231-242.
51. Dahl LK. «Salt and hypertension». *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 231-244.
52. Dahlheim H, White CL, Rothmund J, Von Lutterotti N, Jacob IC, Rosenthal J. «Effect of zinc depletion on angiotensin I-converting enzyme in arterial walls and plasma of the rat». *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 125-129.

53. Del Rio A, Arcocha V, Romero RM, Novoa D, Barrio E. «Hipertensión arterial e hiperuricemia: influencia de la restricción salina y la administración de diuréticos». *Hipertensión* 1985; 3: 95-98.
54. Denis A, Bureau F, Duhamel JF, Galeraud I, Drodowski M. «Los oligoelementos en pediatría I. Fisiología y patología del zinc y del cobre». *Pediátrika* 1987; 7: 174-183.
55. «Dieta e hipertensión». *Lancet (ed. Esp.)* 1985; 6: 109-111.
56. Doni MG, Avventi GL, Bonadiman L, Bonaccorso G. «Glutathione peroxidase, selenium, and prostaglandin synthesis in platelets». *Am J Physiol* 1981; 240: H800-803.
57. Dorup I, Skajaa K. «Magnesium og langvarig diuretikabehandling». *Ugeskr Laeger (Denmark)* 1989; 151: 759-763.
58. Dura Travé T, Villa Elizaga I. «Aspectos del metabolismo del zinc. Revisión». *Acta Pediatr Esp* 1983; 41: 245-251.
59. Dura Travé T, Villa Elizaga I. «Actividad biológica del zinc. Revisión». *Acta Pediatr Esp* 1984; 42: 27-33.
60. Dworkin B, Rosenthal WS, Jankowski RH, Gordon GG, Haldea D. «Low blood selenium levels in alcoholics with and without advanced liver disease. Correlations with clinical and nutritional status». *Dig Dis Sci* 1985; 30: 838-844.
61. Dyckner T, Wester PO, Widman L. «Amiloride prevents thiazide-induced intracellular potassium and magnesium losses». *Acta Med Scand* 1988; 224: 25-30.
62. D'Angelo A, Giannini S, Benetollo P y cols. «Efficacy of captopril in hypertensive diabetic patients». *Am J Med* 1988; 84: 155-158.
63. Elin RJ. «Magnesium metabolism in health and disease». *Dis Mon (United States)* 1988; 34: 161-218.
64. Ernst E, Roloff CH, Marshall M. «Betablocker increases blood fluidity». *Herz U GefäÙe* 1984; 4: 470-479.
65. Fernández B. de Quiros J, Iñiguez Lobeto C, Carreres Quevedo J. «Metabolismo del cinc y su significado biológico». *Rev Clin Esp* 1978; 151: 1-7.

66. Fodor JG, Rusted IE. «Electrolyte profiles in a hypertensive population: The Newfoundland Study». *Clin Invest Med* 1987; 10: 586-591.
67. Fondu P, Hariga-Müller C, Mozes N, Neve J, Van Steirteghem A, Mandelbaum IM. «Protein-energy malnutrition and anemia in Kivu». *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 46-56.
68. Foster DW. «Insulin resistance. A secret killer?». *N Engl J Med* 1989; 320: 733-734.
69. Freis ED. «Salt, volume and the prevention of hypertension». *Circulation* 1976; 53: 589-595.
70. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. «Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge». *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
71. Frohlich JJ, Pritchard PH. «The clinical significance of serum high density lipoproteins». *Clin Biochem* 1989; 22: 417-423.
72. Fruchart M, Bertrand M, Parra H, Gentilini JL, Boniface B, Boniface M. «Lipoproteínas y apolipoproteínas plasmáticas. Interés de su determinación en el diagnóstico de la arteriosclerosis coronaria». *La Presse Méd (ed. Esp.)* 1983; 2: 77-80.
73. García Zozaya JL, Padilla Vioria M, Castro A. «Aldosterone and magnesium in essential arterial hypertension». *Clin Physiol Biochem* 1988; 6: 293-300.
74. García Zozaya JL, Padilla Vioria M, Castro A. «Normotension with decreased plasma renin activity and low serum ionic calcium levels: a prehypertensive state?». *South Med J* 1989; 82: 686-691.
75. García Zozaya JL, Padilla Vioria M, Castro A. «Urinary excretion of zinc in patients with essential arterial hypertension». *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985; 48: 445-454.
76. Gebre-Medhin M, Ewald U, Tuvemo T. «Serum selenium is related to low-density lipoproteins in healthy children but not children with diabetes». *Ups J Med Sci (Sweden)* 1988; 93: 57-62.
77. Gil Extermera B, Maldonado Martín A, Díez Ruíz A, Mederer Hengstl S, Ruíz Martínez M. «Zinc in liver cirrhosis after intravenous zinc sulphate overload». *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 429.
78. Gil Extermera B. «Fármacos inhibidores del enzima de conversión». En: Gil Extermera B, ed. *Actualización en Hipertensión Arterial*. Granada: Gráficas del Sur S.A., 1989: 265-270.

79. Gil Extremera B, Maldonado Martín A, Rufz Martínez M, Rubio Luengo MA. «Zinc in adult human serum in Spain». *Rev Esp Fisiol* 1989; 45: 217-220.
80. Golik A, Averbukh Z, Cohn M y cols. «Effects of diuretics on captopril-induced urinary zinc excretion». *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 359-361.
81. Golik A, Modai D, Averbukh Z y cols. «Zinc metabolism in patients treated with captopril versus enalapril». *Metabolism* 1990; 39: 665-667.
82. Golik A, Modai D, Weissgarten J y cols. «Hydrochlorothiazide-amiloride causes excessive urinary zinc excretion». *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 42-44.
83. Gómez Leyva A, Cantero Hinojosa J, Guzmán Regueiro G. «Enfermedad cerebrovascular. Estudio de 433 casos en la provincia de Granada». *An Med Intern (Madrid)* 1988; 5: 327-332.
84. Goodwin JS, Hunt WC, Hooper P, Garry PJ. «Relationship between zinc intake, physical activity, and blood levels of high-density lipoprotein cholesterol in a healthy elderly population». *Metabolism* 1985; 34: 519-523.
85. Gordon EF, Gordon RC, Passal DB. «Zinc metabolism: Basic, clinical, and behavioral aspects». *J Pediatr* 1981; 99: 341-349.
86. Gotto AM Jr, Phil D. «Apolipoproteínas plasmáticas: regulación de la estructura y función de las lipoproteínas del plasma». *Cardiovascular Reviews & Reports (ed. Esp.)* 1987; 8: 19-22.
87. Goyer RA. «Toxic effects of metals». En: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. *Casarett and Doull's Toxicology. 3ª edición*. New York: MacMillan, 1986: 582-635.
88. Grande Covián F. «El papel de los micronutrientes en la nutrición y la aventura de su de su descubrimiento». *Cholesterol* 1989; 2: 6-15.
89. Grundy SM. «Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol». *N Engl J Med* 1986; 314: 745-748.
90. Gryglewski RJ, Moncada S. «Polyunsaturated fatty acids and thrombosis». *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 1-2.

91. Guyton AC. «Regulación de la presión arterial: II. El sistema renal de líquidos corporales para control de la presión a largo plazo. Mecanismos de hipertensión». En: *Tratado de Fisiología Médica*. 5ª edición. Madrid: Interamericana, 1980: 278-293.
92. Gwynne JT. «High-density lipoprotein cholesterol levels as a marker of reverse cholesterol transport». *Am J Cardiol* 1989; 64: 10G-17G.
93. Halsted JA, Smith JC Jr. «Plasma-zinc in health and disease». *Lancet* 1970; 1: 322-324.
94. Halliwell B, Gutteridge JMC. «Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy». *Lancet* 1984; 1: 1396-1397.
95. Hannedouche T, Delgado A. «Hypokaliemie, hypomagnesemie et arythmies ventriculaires au cours du traitement diurétique de l'hypertension artérielle». *Arch Mal Coeur (France)* 1988; 81: 819-824.
96. Hattori K, Saito K, Sano H, Fukuzaki H. «Intracellular magnesium deficiency and effect of oral magnesium on blood pressure and red cell sodium transport in diuretic-treated hypertensive patients». *Jpn Circ J (Japan)* 1988; 52: 1249-1256.
97. Henrotte JG, Santarromana M, Bourdon R. «Concentrations en magnésium, calcium et zinc du plasma et des erythrocytes de rats spontanément hypertendus». *C R Acad Sci III* 1985; 300: 431-436.
98. Hinks JH, Inwards KD, Lloyd B, Clayton BE. «Body content of selenium in coeliac disease». *Br Med J* 1984; 288: 1862-1863.
99. Hollenberg NK, Adams DF. «The renal circulation in hypertensive disease». *Am J Med* 1976; 60: 773-784.
100. Hollifield JW. «Magnesium depletion, diuretic and arrhythmias». *Am J Med* 1987; 82: 30-37.
101. Hollifield JW. «Thiazide treatment of systemic hypertension: effects of serum magnesium and ventricular ectopic activity». *Am J Cardiol* 1989; 63: 22G-25.
102. Hvarfner A, Bergstrom R, Morlin C, Wide L, Ljunghall S. «Relationships between calcium metabolic indices and blood pressure in patients with essential hypertension as compared with a healthy population». *J Hypertens* 1987; 5: 451-456.

103. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. «Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension». *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
104. Ikram H. «Arrhythmias, electrolytes, and ACE inhibitor therapy in the elderly». *Gerontology (Switzerland)* 1987; 33 (Suppl 1): 42-47.
105. Intersalt Cooperative Research Group. «Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion». *Br Med J* 1988; 297: 319-328.
106. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. «High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the lipid Research Clinics Prevalence Study». *Am J Epidemiol* 1990; 131: 32-47.
107. Janghorbani M, Kasper LJ, Young VR. «Dynamics of selenite metabolism in young men: studies with the stable isotope tracer method». *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 208-218.
108. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (The). «The 1984 Report». *Arch Intern Med* 1984; 144: 1045-1057.
109. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (The). «The 1988 Report». *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-1038.
110. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The). Final Report of the Subcommittee on Nonpharmacological Therapy of 1984. «Nonpharmacological approaches to the control of high blood pressure». *Hypertension* 1986; 8: 444-467.
111. Kannel WB. «Factores de riesgo en la enfermedad coronaria: experiencia del seguimiento durante 3 décadas del estudio Framingham». *Hipertens Arterioescl* 1989; 2: 77-86.
112. Kannel WB, Wolff PA, Verter J, McNamara PM. «Epidemiologic assesment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study». *JAMA* 1970; 214: 301-310.
113. Kaplan NM. «Nonpharmacologic therapy of hypertension». *Med Clin North Am* 1987; 71: 921-923.
114. Keys A. «Coronary heart disease in seven countries». *Circulation* 1970; 41 (Suppl 1): 1-211.

115. Keys A, Anderson JT, Grande F. «Serum cholesterol response to changes in the diet. II. The effect of cholesterol in the diet». *Metabolism* 1965; 14: 759-765.
116. Keys A, Anderson JT, Grande F. «Serum cholesterol response to changes in the diet. I. Iodine value of dietary fat versus 2S-P». *Metabolism* 1965; 14: 747-758.
117. Khan SN, Rahman MA, Samad A. «Trace elements in serum from Pakistani patients with acute and chronic ischemic heart disease and hypertension». *Clin Chem* 1984; 30: 644-648.
118. Klevay LM. «Coronary heart disease: The zinc/copper hypothesis». *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 764-774.
119. Klevay LM. «Elements of ischaemic heart disease». *Perspect Biol Med* 1977; 20: 186-192.
120. Klevay LM. «Hypercholesterolemia in rats produced by an increase in the ratio of zinc to copper ingested». *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 1060-1068.
121. Klevay LM, Reck SJ, Jacob RA, Logan GM Jr, Munoz JM, Sandstead HH. «The human requirement for copper. I. Healthy men fed conventional American diets». *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 45-50.
122. Knekt P, Aromaa A, Maatela J y cols. «Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-years follow-up». *Am J Epidemiol* 1988; 127: 28-41.
123. Krzesinski JM, Carlier PG, Rorive GL. «Interrelationship of Hypertension, Plasma Lipids and Atherosclerosis» *Drugs* 1988; 36 (Suppl 2): 18-26.
124. Lahera V, Cachofeiro V, Durán F, Cañizo FJ, Rodríguez FJ. «Fisiología y fisiopatología de las prostaglandinas en la hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 55-64.
125. Lahera V, Durán F, Cañizo FJ, Cachofeiro V, Rodríguez FJ. «Efecto de los diuréticos sobre los sistemas vasodilatadores renales». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1987; 3: 85-93.
126. Laragh JH. «Hormona natriurética auricular: un nuevo elemento para control de la presión arterial y homeostasis del volumen de sodio». En: Hansson L, ed. *1986 Hipertensión Yearbook*. Barcelona: Medsi, 1987: 27-39.

127. Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Bruhler FR, Sealey JE, Vaughan EP. «Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease». *Am J Med* 1972; 52: 633-652.
128. Laragh JH, Lamport B, Sealey J, Alderman MH. «Diagnosis exjuvantibus. Individual response patterns to drugs reveal hypertension mechanisms and simplify treatment». *Hypertension* 1988; 12: 223-226.
129. Laragh JH, Letcher RL, Pickering TG. «Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension». *JAMA* 1979; 241: 151-156.
130. Laragh JH, Resnick LM. «Recognizing and treating two types of long-term vasoconstriction in hypertension». *Kidney Int* 1988; 25 (Suppl): S152-174.
131. Lazebnik N, Kuhnert BR, Kuhnert PM. «Zinc, cadmium, and hypertension in parturient women». *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 437-440.
132. Leighton RF. «Management of the patient with a low HDL-cholesterol». *Clin Cardiol* 1990; 13: 521-532.
133. Levander OA, Morris VC. «Dietary selenium levels needed to maintain balance in North-American adults consuming self-selected diets». *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 809-815.
134. Lever AF, Beretta-Piccoli C, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Robertson JIS. «Sodium and potassium in essential hypertension». *Br Med J* 1981; 283: 463-468.
135. Lockett CJ, Reyes AJ, Leary WP, Alcocer L, Olhaberry JV. «Zinc, angiotensin I-converting enzyme and hypertension». *S Afr Med J* 1983; 64: 1022-1024.
136. Lopes Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. «Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three diferents methods». *Clin Chem* 1977; 23: 882-884.
137. Lorimer AR, MacFarlane PW, Provan G y cols. «Blood pressure and catechclamine responses to stress in normotensive and hypertensive subjects». *Cardiovasc Res* 1971; 5: 169-173.
138. Loseva MI, Krasnikova LB. «Rasprostranennost' arterial'noi gipertonii i stenokardii napriazheniia sredi sel'skogo naseleniia, prozhivaiushchego vkontrastnykh po geokhimicheskim usloviyam raionakh Novosibirsk» oi oblasti. *Kardiologiya* 1988; 28: 31-34.

139. Luque Otero M, Fernández Pinilla C, Martell Claros N, Fernández-Cruz A. «Genética de la hipertensión arterial esencial». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 9-16.
140. Maciejko JJ, Homes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJT. «Apoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease». *N Engl Med* 1983; 309: 385-389.
141. Maldonado Martín A, Gil Extremera B, Fernández Soto M y cols. «Zinc levels after intravenous administration of zinc sulphate in insulin-dependent diabetes mellitus patients». *Klin Wochenschr* 1991; 69: 640-644.
142. Maldonado Martín A, Quesada Simón MA, Gil Extremera B, Arjona García M, Rufz Martínez M, Rubio Luengo MA. «Metabolic and antihypertensive effects of nifedipine in hypertensive patients». *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 2): S57-S59.
143. Martínez M, Camprodón R, Neiss J, Farré LI. «Técnicas de relajación». *Hipertensión* 1988; 5: 536-540.
144. Martínez-Amenos A, Carratalá J, Pintó X y cols. «Hipertensión arterial maligna. Aspectos clínicos y factores pronósticos en 165 casos (1974-1984)». *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 661-665.
145. Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y, Emori T, Marumo F, Hirakawa K. «Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage». *Lancet* 1989; 2: 1402.
146. Maxwell MH, Waks AU. «Cations in essential hypertension». *Am J Cardiol* 1987; 59: 108A-114A.
147. McGregor GA. «Dietary sodium and potassium intake and blood pressure». *Lancet* 1983; 1: 750-752.
148. McCarron DA. «Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension». *N Engl J Med* 1982; 307: 226-228.
149. McCarron DA. «Calcium and magnesium nutrition in human hypertension». *Ann Intern Med* 1983; 98: 800-805.
150. McCarron DA, Morris CDE. «Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension». *Ann Intern Med* 1985; 103: 825-831.

151. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. «Blood pressure and nutrient intake in the United States». *Science* 1984; 224: 1392-1398.
152. Miettinen TA, Alfthan G, Huttunen JK y cols. «Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content of serum lipids». *Br Med J* 1983; 287: 517-519.
153. Ministerio de Sanidad y Consumo. «Consenso para el control de la hipertensión arterial en España». *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 76-94.
154. Miyamoto H, Araya Y, Ito M y cols. «Serum selenium and vitamin E concentrations in families of lung cancer patients». *Cancer* 1987; 60: 1159-1162.
155. Moore JA, Noiva R, Wells IC. «Selenium concentrations in plasma of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosis». *Clin Chem* 1984; 30: 1171-1173.
156. Mora Macía J, Ocón Pujadas J. «Ejercicio físico y presión arterial». *Hipertensión* 1989; 6: 453-459.
157. Moreno Esteban B. «Hipertensión y diabetes». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 17-20.
158. Moreno Esteban B, Rodríguez Poyo-Guerrero P. «Obesidad e hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 21-25.
159. Motoyama T, Sano H, Fukuzaki H. «Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension». *Hypertension* 1989; 13: 227-232.
160. Mountokalakis T, Dourakis S, Karatzas N, Maravelias C, Koutselinis A. «Zinc deficiency in mild hypertensive patients treated with diuretics». *J Hypertens* 1984; 2 (Suppl): S571-572.
161. Murdoch DL, Gillen GJ, Morton JJ y cols. «Twice-daily low-dose captopril in diuretic-treated hypertensives». *J Hum Hypertens (England)* 1989; 3: 29-33.
162. Navarro F, Mellado JM, Pérez Cano R, Cruz Fernández JM, Garrido M. «Cinc sérico en el infarto agudo de miocardio. I. Valor diagnóstico y pronóstico». *Rev Clin Esp* 1980; 158: 49-52.
163. Navarro F, Mellado JM, Pérez Cano R, Cruz Fernández JM, Garrido M. «Cinc sérico en el infarto agudo de miocardio. II. Alteraciones del mismo por influencias de distintos factores de riesgo de cardiopatía isquémica». *Rev Clin Esp* 1980; 158: 53-55.

164. Naylor WG. «Selectividad tisular». En: *Antagonistas del calcio*. Barcelona: Springer-Verlag, 1990: 113-129.
165. Naylor WG. «Identificación, mecanismo de acción y nomenclatura de los antagonistas del calcio». En: *Antagonistas del calcio*. Barcelona: Springer-Verlag, 1990: 69-85.
166. Naylor WG. «Antagonistas del calcio y aterosclerosis». En: *Antagonistas del calcio*. Barcelona: Springer-Verlag, 1990: 235-247.
167. Neil-Dwyer G, Marus A. «ACE inhibitors in hypertension: assessment of taste and smell function in clinical trials». *J Hum Hypertens* 1989; 3 (Suppl 1): 169-176.
168. Nève J, Vertongen F, Molle L. «Selenium deficiency». *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 629-656.
169. OMS. «Guidelines for the treatment of mild hypertension: Memorandum from WHO/ISH meeting». *Lancet* 1983; 1: 457-458.
170. OMS. Informe de un Comité de Expertos. «Hipertensión arterial». Ginebra, 1978: Serie de Informes Técnicos, n° 628.
171. Örndahl G, Rindby A, Selin E. «Selenium therapy of myotonic dystrophy». *Acta Med Scand* 1983; 213: 237-239.
172. Örndahl G, Rindby A, Selin E. «Myotonic dystrophy and selenium». *Acta Med Scand* 1982; 211: 493-499.
173. Ortega Núñez A. «Alcohol, ácido úrico e hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 27-34.
174. O'Connor DT, Strause L, Saltman P, Parmer RJ, Cervenka J. «Serum zinc is unaffected by effective captopril treatment of hypertension». *J Clin Hypertens* 1987; 3: 405-408.
175. O'Dell BL. «Cobre». En: Middleton S, ed. *Conocimientos actuales en nutrición. Tomo II*. Santiago: Universidad de Chile INTA, 1988: 497-508.

176. Pardell Alenta H. En: *La hipertensión arterial en España. Compendio de trabajos epidemiológicos sobre Hipertensión Arterial. 2ª edición.* Madrid: Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; 1986.
177. Paumard A, López-Vidriero E, Gil V, Rodríguez FJ. «Estudio y valoración del hipertenso esencial». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión.* Madrid: Saned, 1985; 1: 107-118.
178. Pekkanen J, Linn S, Heiss G y cols. «Ten-years mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease». *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-1707.
179. Perrild H, Jessen-Jurgensen H, Pedersen F, Fogh-Andersen N. «Serum magnesium, calcium, phosphate and PTH following long-term beta-blockade in ischaemic heart disease». *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 299-301.
180. Petering HG, Murthy L, O'Flaherty E. «Influence of dietary copper and zinc on rat lipid metabolism». *J Agric Food Chem* 1977; 25: 1105-1109.
181. Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH. «Acceleration of healing with zinc sulfate». *Ann Surg* 1967; 165: 432-436.
182. Potter JF, Beevers DG. «Efecto presor del alcohol en la hipertensión». *Lancet (ed. Esp.)* 1984; 4: 335-338.
183. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. «Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegalia, dwarfism and hypogonadism». *J Lab Clin Med* 1963; 61: 537-549.
184. Prasad AS, Rabbani P, Abbasi A, Bowersox E, Fox MRS. «Experimental zinc deficiency in humans». *Ann Intern Med* 1978; 89: 483-490.
185. Prasad, AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR, Darby WJ. «Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism and anemia». *Arch Intern Med* 1963; 111: 407-428.
186. Puddey IB, Beilin LJ, Vandogen R. «El consumo regular de alcohol eleva la presión arterial en individuos hipertensos tratados». *Lancet (ed. Esp.)* 1987; 11: 86-90.

187. Puska P, Iacono JM, Nissinen A. «Controlled randomized trial of the effect of dietary fat on blood pressure». *Lancet* 1983; 1: 1-5.
188. Quesada T, Ubeda M. «Fisiología del sistema renina-angiotensina». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 77-82.
189. Rabinad E, Gaya J, Ingelmo M, Rivera F. «Sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial». *Cardiovascular Reviews & Reports (ed. Esp.)* 1991; 12: 207-215.
190. Ramos Jiménez A. «Complicaciones viscerales de la hipertensión arterial». En: Gil Extremera B, ed. *Actualización en Hipertensión Arterial*. Granada: Gráficas del Sur S.A., 1989: 81-91.
191. Rasmussen HS, Aurup P, Goldstein K y cols. «Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease. A double-blind, placebo controlled study». *Arch Intern Med* 1989; 149: 1050-1053.
192. Rayssiguier Y. «Role of magnesium and potassium in the pathogenesis of arteriosclerosis». *Magnesium* 1984; 3: 226-238.
193. Reddy CC, Massaro EJ. «Biochemistry of selenium: a brief overview». *Fundam Appl Toxicol* 1983; 3: 431-436.
194. Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH. «Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations». *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6511-6515.
195. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. «Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity». *N Engl J Med* 1983; 309: 888-891.
196. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. «Calcium metabolism in essential hypertension: relationship to altered renin system activity». *Fed Proc* 1986; 45: 2739-2745.
197. Riordan JF. «Biochemistry of zinc». *Med Clin North Am* 1976; 60: 661-674.
198. Robertson D, Hollister AS, Kincaid D y cols. «Caffeine and hypertension». *Am J Med* 1984; 77: 54-60.

199. Rodríguez FJ, Gil Valdés V, Paumard A, Beneyto MC, López Vidriero E. «Tratamiento de la hipertensión arterial. Papel del médico general». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 181-200.
200. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman D, Hoekstra WG. «Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase». *Science* 1973; 179: 588-590.
201. Roulston JE, Allan D. «Studies with an automated kinetic assay for plasma angiotensin-converting enzyme activity and its potentiation by zinc ion». *Clin Chim Acta* 1987; 168: 187-198.
202. Sakurai H, Tsuchiya K. «A tentative recommendation for the maximum daily intake of selenium». *Environ Physiol Biochem* 1975; 5: 107-118.
203. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkariainen J, Puska P. «Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study». *Lancet* 1982; 2: 175-179.
204. Salonen JT, Salonen R, Lappeteläinen R, Mäenpää PH, Alfthan G, Puska P. «Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data». *Br Med J* 1985; 290: 417-420.
205. Salonen JT, Salonen R, Seppänen K y cols. «Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men». *Atherosclerosis* 1988; 70: 155-160.
206. Saltman P. «Trace elements and blood pressure». *Ann Intern Med* 1983; 98: 823-827.
207. Sampaio Lainz A, Calero Fresneda M. «Cinc: un nuevo elemento a considerar en hipertensión». *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 415-417.
208. Sancho Rof, J. «Empleo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el tratamiento de la hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre hipertensión*. Madrid: Saned, 1985; 1: 91-94.
209. Sanders TA, Roshanai F. «The influence of different type of omega 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers». *Clin Sci* 1983; 64: 91-99.

210. Schaefer EJ, Levy RI, Ernst ND, Van Sant FD, Brewer HB Jr. «The effects of low cholesterol, high polyunsaturated fat and low fat diets on plasma lipid and lipoprotein cholesterol in normal hypercholesterolemic subjects». *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1758-1763.
211. Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. «Essential trace metals in man: selenium». *J Chronic Dis* 1970; 23: 227-243.
212. Seelig M. «Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion». *Am J Cardiol* 1989; 63: 4G-21G.
213. Serfass RE, Ganther HE. «Defective microbicidal activity in glutathione peroxidase-deficient neutrophils of selenium-deficient rats». *Nature* 1975; 255: 640-641.
214. Shibutani Y, Sakamoto K, Katsuno S, Yoshimoto S, Matsuura T. «Serum and erythrocyte magnesium levels in junior high school students: relation to blood pressure and a family history of hypertension». *Magnesium (Switzerland)* 1988; 7: 188-194.
215. Singh RB. «Is verapamil a better magnesium agonist rather than a calcium antagonist? A hypothesis?». *Med Hypotheses* 1987; 24: 1-9.
216. Singh RB, Rastogi SS, Mehta PJ, Cameron EA. «Magnesium metabolism in essential hypertension». *Acta Cardiol (Belgium)* 1989; 44: 313-322.
217. Stewart RD, Griffiths NM, Thomson CD, Robinson MF. «Quantitative selenium metabolism in normal New Zealand women». *Br J Nutr* 1978; 40: 45-54.
218. Takayama MN, Itoh S, Nagasaki T, Tanimizu I. «A new enzymatic method for determination of serum choline containing phospholipids». *Clin Chim Acta* 1977; 79: 93-98.
219. Tall AR, Small DM, Atkinson D, Rudel LL. «Studies of the structure of low density lipoprotein isolated from macaca fascicularis fed with atherogenic diet». *J Clin Invest* 1978; 62: 1354-1363.
220. Tamargo J. «Progresos de los calcio-antagonistas en el tratamiento de la hipertensión». En: Rodríguez FJ, López-Vidriero E, eds. *Lecciones sobre Hipertensión*. Madrid: Saned, 1987; 3: 127-136.
221. Tanner AR, Bantock I, Hinks L, Lloyd B, Turner NR, Wright R. «Depressed selenium and vitamin E levels in an alcoholic population. Possible relationship to hepatic injury through increased lipid peroxidation». *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1307-1312.

222. Thomson CD, Robinson MF. «Selenium in human health and disease with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand». *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 303-323.
223. Touyz RM, Milne FJ, Seftel HC, Reinach SG. «Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents». *S Afr Med J* 1987; 72: 377-381.
224. Tsunoda K, Abe K, Yoshinaga K y cols. «Maternal and umbilical venous levels of endothelin in women with pre-eclampsia». *J Hum Hypertens* 1992; 6: 61-64.
225. Vanhoutte PM, Cohen RA. «Calcium-Entry blockers and cardiovascular disease». *Am J Cardiol* 1983; 52: 99A-103A.
226. Verho M, Bossaller W, Heinen B. «Serum trace-elements levels in piretanide-treated hypertensive: a double-blind trial against hydrochlorothiazide plus amiloride». *Int J Clin Pharmacol Res* 1987; 7: 5-11.
227. Verho M, Bossaller W, Malerczyk V. «Serum selenium levels in diuretic-treated hypertensives: a double-blind trial of piretanide against hydrochlorothiazide plus amiloride». *Int J Clin Pharmacol Res* 1988; 8: 5-8.
228. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. «Effects of treatment of morbidity in hypertension». *JAMA* 1967; 202: 112-116.
229. Vicente Rull JR, Moreno Millán E, Zugaza Salazar MC, Borque de Larrea LA. «Déficit de zinc debido a fistula intestinal de alto débito y nutrición parenteral total prolongada». *Med Intensiva* 1983; 7: 279-283.
230. Vivoli G, Borella P, Bergomi M, Fantuzzi G. «Zinc and copper levels in serum, urine, and hair of humans in relation to blood pressure». *Sci Total Environ (Netherlands)* 1987; 66: 55-64.
231. Wahle KWJ, Davies NT. «Effect of dietary copper deficiency in the rat on fatty acid composition of adipose tissue and desaturase activity of liver microsomes». *Br J Nutr* 1975; 34: 105-112.
232. Waller DG, Nicholson HP, Roath S. «The acute effects of nifedipine on red cell deformability in angina pectoris». *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 133-138.
233. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. «Endothelin in myocardial infarction». *Nature* 1990; 344: 114.

234. Weed RI, LaCelle PL, Merrill EW. «Metabolic dependence of red cell deformability». *J Clin Invest* 1969; 48: 795-809.
235. Wester PO, Dickner T. «Magnesium and hypertension». *J Am Coll Nutr* 1987; 6: 321-328.
236. Whang R. «Magnesium deficiency. Causes and clinical implications». *Drugs* 1984; 28 (Suppl 1): 143-150.
237. White CL, Pschorr J, Jacob IC, Von Lutterotti N, Dahlheim H. «The effect of zinc in vivo and in vitro on the activities of angiotensin converting enzyme and kininase-I in the plasma of rats». *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2489-2493.
238. Widmann L, Dyckner T, Wester PO. «Effects of triamterene on serum and skeletal muscle electrolytes in diuretic-treated patients». *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33: 577-579.
239. Wilson PW. «High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease». *Am J Cardiol* 1990; 66: 7A-10A.
240. Willett WC, Polk BF, Morris JS y cols. «Prediagnostic serum selenium and risk of cancer». *Lancet* 1983; 2: 130-134.
241. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S y cols. «A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells». *Nature* 1988; 332: 411-415.
242. Yasuda M, Kohno M, Tahara A y cols. «Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease». *Am Heart J* 1990; 119: 801-806.
243. Zumkley H, Bertram HP, Vetter H, Zidek W, Losse H. «Zinc metabolism during captopril treatment». *Horm Metab Res* 1985; 17: 256-258.

Esta tesis doctoral se  
concluyó el día  
25 de Julio de 1992,  
festividad de Santiago,  
patrón de España,  
durante el transcurso  
de la EXPO'92 de Sevilla,  
momentos antes de la  
ceremonia de apertura de  
la Olimpiada de Barcelona,  
en nuestra ciudad de Granada,  
enclave privilegiado, en este  
mágico año de  
1992

-oOo-