

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO
SIMPATICO EN HIPERTENSOS JOVENES Y SU
RELACION CON LA HEMODINAMICA Y LA
MORFOLOGIA CARDIACAS

MADRID, 1995

AUTOR: M^a ISABEL EGOICHEAGA CABELLO

DIRECTOR: Dr.D. MANUEL LUQUE OTERO

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

MARIA ISABEL EGOICHEAGA CABELLO ha dedicado los dos últimos años a estudiar en un amplio grupo de hipertensos las relaciones entre las concentraciones de catecolaminas circulantes y la hemodinámica y morfología cardíacas. Su trabajo reúne todos los requisitos para ser presentado y defendido publicamente como tesis doctoral por el rigor del planteamiento y el análisis crítico de los resultados obtenidos.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: MANUEL LUQUE OTERO
(fecha y firma)
D.N.I.: 27786261

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el Trabajo presentado por Dña. MARIA ISABEL EGOICHEAGA CABELLO, titulado: "ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO EN HIPERTENSOS JOVENES Y SU RELACION CON LA HEMODINAMICA Y MORFOLOGIA CARDIACAS", dirigido por el Prof. Dr. Manuel Luque Otero, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

15-3-1995

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. Carlos Perezagua
(fecha y firma)

Manuel Luque Otero, Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de San Carlos de Madrid y Profesor Titular Universitario adscrito al Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA: Que el trabajo titulado "Actividad del sistema nervioso simpático en hipertensos jóvenes y su relación con la hemodinámica y la morfología cardíacas", que presenta la licenciada María Isabel Egocheaga Cabello para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección en el Servicio de Medicina Interna III (Unidad de Hipertensión) del Hospital Universitario de San Carlos.

Madrid, 26 de Abril de 1995

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Luque', with a large, sweeping flourish that extends to the right and loops back under the name.

Fdo.: Manuel Luque Otero

A mi madre Delly,
a mi marido Vicente,
a mi hermano Juan Enrique
y a mi tío Juan,
mi pequeña familia.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Prof.D. Arturo Fernández-Cruz por sus enseñanzas y por mostrarme el camino hacia la investigación científica integrada en la clínica médica.

Mi más profundo agradecimiento y admiración sincera al Prof. D. Manuel Luque Otero, director de esta tesis, que ya antes de acabar la licenciatura en Medicina inculcó en mí el afán investigador y me mostró la satisfacción que otorga la práctica clínica diaria.

Mi cariño y agradecimiento a la Dra Fernández Pinilla y a la Dra Martell Claros por sus enseñanzas, su ánimo y su apoyo que han permitido que pudiera finalizar esta tesis.

Mi agradecimiento a la Dra Carmen Ruiz y a la Dra Ada Aubele, por su interés y esfuerzo sin los que no podría ser realidad este proyecto.

A mi marido, que tantos momentos soportó sin que "le hiciera caso", por su cariño y paciencia.

Al Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Complutense de Madrid, por la concesión de una de las becas para Formación de Personal Investigador, ya que así pude dedicar el tiempo y el material necesario en los inicios de mi experiencia en la investigación.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION.....	1
1.1. LA HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	1
1.2. CONCEPTO DE HIPERTENSION ARTERIAL EN EL NIÑO Y EN EL ADOLESCENTE.....	4
1.3. FACTORES ETIOPATOGENICOS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.....	10
1.3.1. FACTORES GENETICOS EN EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.....	10
1.3.1.1. Agregación familiar de la presión arterial.....	10
1.3.1.2. Modos de transmisión genética.....	13
1.3.1.3. Marcadores genéticos.....	14
1.3.2. FACTORES DIETETICOS: el SODIO.....	15
1.3.2.1. Aspectos epidemiológicos de la relación sodio-tensión arterial.....	15
1.3.2.2. Aspectos fisiopatológicos de la relación sodio-hipertensión arterial.....	20
1.3.3. FACTORES HEMODINAMICOS EN EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.....	24
1.3.4. FACTORES NEUROHORMONALES.....	33
1.3.4.1. Sistema renina-angiotensina.....	33
1.3.4.2. Sistema kalikreina-kinina-prostaglandinas..	36
1.3.4.3. Factor natriurético atrial.....	40
1.3.4.4. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO.....	43
.Anatomía funcional: Sistema Nervioso Central.....	43
.Unión Neuroefectora Simpática.....	48
.Las Catecolaminas.....	56
.Acciones del Sistema Nervioso Simpático.....	61

1.4. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.....	70
1.4.1. MODELOS EXPERIMENTALES.....	70
1.4.2. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO EN HUMANOS.....	73
1.4.3. POSIBLES MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS.....	87
1.4.3.1. Alteraciones en la cinética de la noradrenalina.....	87
1.4.3.2. El papel de la adrenalina.....	89
1.4.3.3. Cambios en los receptores.....	90
1.4.3.4. Alteraciones en la respuesta presora.....	91
1.4.3.5. Respuesta a fármacos.....	93
1.4.3.6. Respuesta al estrés.....	94
1.4.4. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO Y HEMODINAMICA CARDIACA.....	96
1.4.5. SODIO Y SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO	98
1.4.6. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO E HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.....	102
2. OBJETIVOS.....	107
3. MATERIAL Y METODOS.....	108
3.1. GRUPOS DE ESTUDIO.....	108
3.1.1. PERFIL DEL GRUPO. Características clínicas.....	108
3.1.2. FORMA DE SELECCION.....	110
3.2. METODICA.....	110
3.2.1. DETERMINACION DE LA TENSION ARTERIAL.....	111
3.2.2. DETERMINACION DE LAS CATECOLAMINAS PLASMATICAS.....	112
3.2.2.1. Condiciones previas.....	112
3.2.2.2. Toma de muestras.....	113
3.2.2.3. Medición.....	113
3.2.2.4. Crítica al método.....	114

3.2.3. DETERMINACION DE LOS DERIVADOS URINARIOS DE CATECOLAMINAS.....	121
3.2.4. DETERMINACION DE SODIO URINARIO Y ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA.....	122
3.2.5. ECOCARDIOGRAMA.....	123
3.2.6. DOPPLER CARDIACO.....	125
3.3. METODO ESTADISTICO.....	126
4. RESULTADOS.....	127
4.1. RESULTADOS EN LOS TRES GRUPOS INICIALES.....	127
4.1.1. CARACTERISTICAS CLINICAS.....	127
4.1.2. PARAMETROS ANALITICOS.....	133
4.1.3. CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y METABOLITOS URINARIOS.....	135
4.2. RESULTADOS EN LOS TRES GRUPOS DE SUJETOS JOVENES..	142
4.2.1. CARACTERISTICAS CLINICAS.....	143
4.2.2. PARAMETROS ANALITICOS.....	149
4.2.3. CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y METABOLITOS URINARIOS.....	151
4.2.4. PARAMETROS MORFOLOGICOS Y HEMODINAMICOS CARDIACOS.....	158
4.3. ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES.....	164
4.3.1. GRUPO TOTAL.....	164
4.3.2. HIPERTENSOS JOVENES.....	167
4.3.3. NORMOTENSOS CONTROL.....	170
5. FIGURAS.....	174
6. DISCUSION.....	194
7. CONCLUSIONES.....	222
8. BIBLIOGRAFIA.....	225

INTRODUCCION

1.1. LA HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO
CARDIOVASCULAR.

Desde que se llevaron a cabo las observaciones de las compañías de seguros americanas, se sabe que los sujetos hipertensos tienen una menor esperanza de vida, aumentando la mortalidad conforme se elevan las cifras de presión arterial (TA) (1).

Las consecuencias de la elevación mantenida de la tensión arterial se pueden agrupar en dos aspectos, las complicaciones directamente relacionadas con los niveles de presión y las originadas por la aceleración de la arteriosclerosis; en la mayoría de los países desarrollados son estas últimas las más frecuentes.

Así pues la hipertensión arterial (HTA), junto con la hipercolesterolemia y el tabaquismo, es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

El Estudio de Framminghan puso de manifiesto una relación lineal y continua entre los niveles de presión arterial y la morbimortalidad cardiovascular: por cada 10 mm Hg de aumento de la tensión arterial, sistólica o diastólica, el riesgo de origen cardiovascular aumentaba en un 30 % (expresado como probabilidad de padecer un accidente

cardiovascular por cada 10.000 individuos y año). Esto sucedía incluso para cifras tensionales consideradas normales (2). Otro punto importante, derivado del mismo estudio, es la constatación de que las secuelas cardiovasculares de la arteriosclerosis (ictus, coronariopatía e isquemia arterial de miembros inferiores) son de dos a tres veces más frecuentes en los hipertensos que en los normotensos de la misma edad. El riesgo relativo siempre es mayor para los accidentes cerebrovasculares, pero debido a su mayor incidencia en la población general, la cardiopatía isquémica aparece como la secuela más frecuente de la hipertensión arterial.

Uno de los aspectos más importantes de los factores de riesgo es la frecuencia con que se presentan asociados en un mismo sujeto. El Estudio de Frammingham puso de manifiesto que la adición de factores de riesgo tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo cardiovascular. Así, un sujeto con presión arterial sistólica de 195 mmHg, colesterol, glucemia y tamaño del ventrículo normales y no fumador tiene una probabilidad de padecer un accidente cardiovascular severo en los siguientes 8 años de un 46 por 1000; pero si a esa presión se le añade un colesterol de 335 mg%, diabetes, consumo de cigarrillos e hipertrofia ventricular izquierda, dicha probabilidad asciende a un 708 por 1000. De esta manera se muestra la limitada utilidad

de actuar únicamente sobre la tensión arterial sin tener en consideración el resto de los factores de riesgo (3).

Quizás, lo anteriormente expuesto explique porqué el adecuado control y tratamiento de la hipertensión arterial no es capaz de reducir la morbimortalidad asociada tanto como era de esperar, principalmente la de origen cardiovascular. Diversos estudios de intervención y seguimiento de grandes grupos de sujetos hipertensos como el Estudio Australiano (4), el Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) (5), el European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial (EWPHE) (6) o el Medical Research Council (7), han evidenciado una reducción de la morbimortalidad vascular, fundamentalmente a expensas de una disminución de las complicaciones hipertensivas (accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal), más que de las complicaciones arterioscleróticas coronarias, si bien el HDFP, el Estudio Australiano y, más significativamente el EWPHE, también han demostrado una tendencia favorable a reducir el número de fallecimientos por infarto agudo de miocardio.

1.2. CONCEPTO DE HIPERTENSION ARTERIAL EN EL NIÑO Y EN EL ADOLESCENTE.

Los niveles de tensión arterial que delimitan norma e hipertensión en el niño y en el adolescente no están tan perfectamente identificados como en el adulto. Esto se debe a que en estas etapas de la vida la presión está relacionada con la edad, la talla y el peso. Por ello, la determinación de las cifras de presión arterial en la infancia exige que se realice una distribución porcentual de las presiones de una gran población infantil estableciéndose percentiles de distribución de la tensión arterial por edad y sexo para cada país, pues las variables antropométricas difieren de unas poblaciones a otras.

La Task Force on Blood Pressure Control in Children sugirió en 1977 que se midiera la presión arterial a todos los niños mayores de tres años como una práctica más del seguimiento pediátrico, debiendo reexaminar en un corto período de tiempo a aquellos niños que presentaran cifras de presión en el percentil 95 o por encima. En caso de que los niveles de presión arterial se mantengan alrededor de dicho percentil estos niños deben ser estudiados en busca de una posible hipertensión arterial secundaria (8).

Así, se considera hipertenso a todo niño o adolescente cuyas cifras de presión se mantengan persistentemente en

el percentil 95, o por encima, de la distribución de la tensión arterial para sujetos de su misma edad y sexo. Esta definición implica que para poder estimar en un menor de 18 años las cifras de presión arterial es necesario disponer de las cifras de una amplia población de referencia con la que comparar cada caso concreto.

En las sociedades industrializadas se ha observado que la tensión arterial aumenta con la edad, hecho que se manifiesta marcadamente en la infancia y en la adolescencia. Se han postulado diversas teorías sobre cómo se incrementa la tensión arterial a lo largo de estos años, siendo tres las más destacables:

-Todos los individuos al nacer tendrían similares niveles de presión arterial, siendo circunstancias de carácter ambiental o genéticas las que determinarían que durante la infancia y la adolescencia cada individuo se situara en un percentil de la distribución de la tensión arterial. Es lo que se denomina "horse racing" o "carrera de caballos" (9).

-En una etapa de la vida del sujeto, situada probablemente en la pubertad, las cifras de tensión arterial tienden a regresar al percentil 50 de la distribución desde los percentiles superiores e inferiores. Este es el fenómeno de "regresión a la media".

-Cada individuo nace con un nivel determinado de tensión arterial en el que tiende a mantenerse a lo largo de toda la vida. Esta teoría del "TRACKING" es la más aceptada actualmente (10).

Diversos estudios longitudinales han puesto de manifiesto que la HTA en adultos se asocia a niveles elevados de tensión arterial en la infancia. El concepto de que el nivel de tensión arterial de un sujeto se establece en la infancia ha acumulado un gran interés, ya que la detección de tensión arterial elevada en la niñez podría reducir la incidencia de HTA en la edad adulta.

Buck et al siguieron durante 7 años a 28 niños los cuales, cuando tenían 5 años de edad, presentaban cifras de tensión arterial una desviación estándar por encima de la media de la tensión arterial de niños de su misma edad. Tanto la TA sistólica como la diastólica fueron significativamente superiores a las de los sujetos control. Incluso un año después, la diferencia media entre la TA sistólica de estos niños y la de los controles era aproximadamente la misma, siendo la diferencia en las tensiones arteriales diastólicas mayor (11).

En un estudio realizado en 365 niños del área de Boston a los que se siguió durante varios años, se encontraron relaciones significativas entre las lecturas de tensión

arterial iniciales y las tomadas cuatro y ocho años después, haciéndose esta correlación más fuerte conforme los niños crecían (12).

En el Estudio Muscatine se incluyeron 8.909 escolares de Iowa entre 5 y 16 años (la mayoría de raza blanca) a los que se tomó la tensión arterial cada 2 años. Aproximadamente el 35 % de los niños cuyas presiones se situaron inicialmente en el quintil superior de la distribución de la tensión arterial permanecían en dicho quintil seis años después (13).

Otro estudio importante en el que se observó la tendencia de la tensión arterial con la edad fue el de Bogalusa, en el que se incluyeron 3.524 niños con edades comprendidas entre los 5 y 14 años, tanto de raza blanca como de color. Se realizaron nueve determinaciones de tensión arterial a cada niño, se seleccionaron 1.101 niños de 5, 8, 11 y 14 años para ser reexaminados un año después. La media de las lecturas de tensión arterial al año para cada niño presentaba una correlación de 0.7 para la TA sistólica y de 0.50 para la TA diastólica. Un análisis de regresión múltiple (en el que se incluyó tensión arterial, talla, peso y grado de maduración, entre otros) mostró que, para todos los grupos de edad, la tensión arterial basal era la variable más estrechamente relacionada con la tensión arterial al año. Este estudio también pone de manifiesto

que la media de varias determinaciones en una misma exploración es mejor que sólo una para evidenciar el nivel de tensión arterial en el que se sitúa un niño (14).

El tracking ha sido observado incluso en la primera infancia, pero la medida de la tensión arterial se realiza con más facilidad y fiabilidad en la edad escolar. A los cinco años de edad el tracking es tan consistente como el objetivado en niños mayores. Por otra parte, es más evidente para la TA sistólica, que a su vez se determina más fácilmente y con menor error de medición. Los niveles de tensión arterial en reposo son más reproducibles que las lecturas casuales sin condiciones óptimas. Gran parte de los trabajos publicados que no evidencian la existencia del tracking se basan en una única toma de tensión en cada visita de seguimiento. Todo ello confirma que son necesarias medidas seriadas para obtener de forma fiable el nivel de tensión arterial en que se sitúa cada niño ya que cuanto más cuidadosamente se tome la tensión, menor será el efecto de regresión a la media (15).

Por todo ello, los niños y adolescentes que se sitúan de forma persistente en los niveles superiores de la distribución de la tensión arterial serán los que en la edad adulta presenten cifras por encima del criterio de normalidad. Paffenbarger publicó en 1968 un estudio de seguimiento en varones que habían realizado exámenes

físicos a su ingreso en la universidad entre 22 y 31 años antes. Se les pasaron cuestionarios acerca de la presencia de HTA diagnosticada por un médico. De los 7685 casos, el 8.7% había desarrollado HTA. Cuanto mayor era el nivel de tensión arterial en su juventud, mayor prevalencia de HTA en la edad adulta. Incluso una única lectura de tensión arterial en el rango de 120-129 mmHg a la entrada en la universidad se asoció a un riesgo superior de hacerse hipertenso en comparación con TA sistólica por debajo de 120 mmHg. Asimismo, una TA diastólica entre 70 y 79 mmHg conllevó un riesgo mayor de desarrollar HTA al comparar con valores menores de 70 mmHg (16).

Los niños que persistentemente se sitúan en los niveles altos de la distribución de la tensión arterial serán los hipertensos del mañana y aquellos en los que se pueda realizar una detección precoz de la enfermedad hipertensiva para prevenir sus complicaciones.

1.3. FACTORES ETIOPATOGENICOS DE LA HTA.

1.3.1. FACTORES GENETICOS EN EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

1.3.1.1. AGREGACION FAMILIAR DE LA PRESION ARTERIAL.

La importancia de la herencia en la determinación de las cifras de presión arterial en cada individuo es conocida desde hace tiempo. Pickering consideraba que entre el 33 y el 64 % de la variación de la tensión arterial se debía a factores hereditarios (17). En diversos estudios epidemiológicos, entre ellos el Estudio de Frammingham (3), se pone de manifiesto una cierta agregación familiar de la tensión arterial, evidenciándose coeficientes de correlación entre las presiones de padres e hijos y de hermanos y hermanas en torno al 0.2.

Asimismo, la prevalencia de hipertensión arterial en individuos depende de las presiones arteriales de los progenitores. Uno de los trabajos más importantes a este respecto es el realizado en Japón por Miyao (18) en tres comunidades diferentes, demostrando cómo la prevalencia de hipertensión aumentaba conforme lo hacía la carga genética; de tal forma que, mientras que en los individuos cuyos dos progenitores eran normotensos, la prevalencia de HTA era

del 5 al 10 %, en aquellos con padre y madre hipertensos dicha prevalencia alcanzaba hasta el 40-80 %.

Pero la mejor manera de evaluar la importancia de los factores genéticos y del ambiente sobre la tensión arterial es revisando los estudios realizados en gemelos mono y dicigóticos y en niños adoptados:

Estudios en gemelos:

Uno de los estudios pioneros y aun totalmente válido es el realizado en Inglaterra comparando los resultados obtenidos en las parejas de gemelos con los de parejas de hermanos no gemelos de la misma edad y sexo (19). Los coeficientes de correlación, tras los ajustes adecuados, fueron para la TA sistólica del 0.81 en los gemelos monocigóticos, 0.44 para los dicigóticos del mismo sexo y 0.45 para los hermanos del mismo sexo. Esto implica que en ellos la herencia supone el 60 % de la presión arterial. Sin embargo, los resultados en gemelos deben ser considerados con cautela, ya que están obtenidos en las dos primeras décadas de la vida, en las que comparten las mismas condiciones ambientales.

Un estudio de especial importancia es el realizado por el grupo de Williams en la población de Utah (20), en el que se valoró la contribución de los factores genéticos y ambientales en parejas de gemelos y no gemelos, no sólo

sobre la presión arterial sino también sobre el resto de los factores de riesgo cardiovascular. La correlación de las cifras de tensión arterial fue elevada para los gemelos monocigóticos (0.4-0.5) mientras que los dicigóticos no mostraban correlaciones tan altas, sino similares a la de hermanos no gemelos. En conjunto, salvo para el HDL-colesterol, ningún factor ambiental contribuía de manera estadísticamente significativa en las presiones arteriales, lípidos plasmáticos o índice de masa corporal, demostrando que los genes contribuyen mucho más que los factores ambientales en la determinación de la presión arterial.

Estudios en hijos adoptados:

Este es probablemente el mejor modelo para distinguir entre la influencia del factor genético y el ambiental sobre la presión arterial. El estudio más conocido es el de Biron en Canadá (21), realizado sobre 756 niños adoptados, 445 hijos naturales y 1176 padres. En conjunto, las correlaciones de presiones sistólica y diastólica entre padres e hijos naturales fueron dos veces superiores a las encontradas entre los padres y los hijos adoptados. Algo similar ocurrió con las correlaciones de los hermanos entre sí. En cuanto a la variabilidad de la presión sistólica, el 34 % se debía a factores genéticos, mientras que los factores ambientales suponían el 11 % .

Este estudio de adopción demostró que en los niños la influencia del ambiente es muy importante, lo que es lógico si se piensa que la trayectoria de la tensión arterial en la infancia se explica, al menos en parte, por la agregación familiar del peso corporal, y que los factores ambientales tienen una gran influencia en la distribución del peso relativo en los niños.

1.3.1.2. MODOS DE TRANSMISION GENETICA

No existe ningún estudio que haya podido demostrar totalmente el mecanismo de transmisión de la carga genética de la tensión arterial, si bien podemos considerar las dos hipótesis más discutidas:

-Hipótesis de Platt: Sugería que la curva de distribución de la tensión arterial en la población era bimodal, lo que implica que puedan distinguirse dos poblaciones claramente diferenciadas, hipertensos y normotensos. Esto se debe a que la HTA se hereda como un rasgo dominante con una frecuencia en la población del 30-40 % y siguiendo las leyes mendelianas de transmisión genética (22).

-Hipótesis de Pickering: Postuló que lo que se heredaba no era la HTA, sino la "media" de las presiones arteriales de un individuo. La distribución de la tensión arterial en la población era continua y unimodal debiéndose elegir arbitrariamente los límites entre normotensión y

HTA. Así, la herencia de la tensión arterial parecía ser la propia de un rasgo cuantitativo de distribución continua, más que la de un rasgo mendeliano, por lo que la HTA estaría determinada poligénicamente (23).

En la actualidad se acepta completamente la teoría de Pickering sin descartar que algunos genes específicos puedan ser importantes para alterar la curva de distribución de la tensión arterial. Según Cruz-Coke (24), puede calcularse que hasta el 70 % de las modificaciones de la tensión arterial pueden ser determinadas por estos genes.

1.3.1.3. MARCADORES GENETICOS

Los estudios de sistema de histocompatibilidad leucocitario (HLA) sugieren que existen rasgos genéticos en los hipertensos. En Escandinavia, en la década de los 70, se demostró una asociación entre el HLA B15 y la hipertensión grave (25). En España Luque et al (26), estudiando hipertensos esenciales, encontraron que la distribución de los HLA, al compararla con la de una población normotensa control, señalaba que el HLA B12 era significativamente más frecuente en la HTA grave grado III de la O.M.S. que en la ligera o moderada y que en los controles normotensos. Otros estudios realizados en diversos países han demostrado similares hallazgos dependiendo del HLA descrito de cada población.

Todos estos datos sugieren que podrían existir subgrupos de hipertensos en los que genéticamente habría una predisposición especial a padecer las graves complicaciones de la HTA.

1.3.2. FACTORES DIETETICOS:EL SODIO

La influencia de diversos aspectos de la dieta sobre la presión arterial ha sido valorada desde hace años, señalando como causantes en mayor o menor grado del desarrollo de la HTA al consumo excesivo de sal, la baja ingesta de calcio o magnesio, la proporción de grasas o la obesidad.

En la actualidad no está claramente aceptada la relación entre el metabolismo del sodio y la etiopatogenia de la HTA.

1.3.2.1. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA RELACION SODIO-TENSION ARTERIAL

El mayor soporte a la teoría de que la ingesta de sodio podía constituir un importante factor en el desarrollo de la hipertensión arterial lo constituyó la observación de que en las comunidades que conservaban un estilo de vida tribal y sin contactos con la cultura occidental, la

tensión arterial era muy baja, no se elevaba con la edad y la HTA era desconocida.

Para valorar mejor los diferentes estudios realizados en torno al papel del sodio en la dieta respecto a la prevalencia de HTA, los dividiremos en dos tipos: estudios interpoblacionales e intrapoblacionales.

Estudios interpoblacionales:

Se han descrito aproximadamente 20 comunidades, de diferentes razas y climas, que podríamos llamar de "baja presión" en lugares tan dispares como Nueva Guinea, Nueva Zelanda, desierto de Kalahari o Amazonas. La mayor parte de estas sociedades consumen poco sodio (menos de 60 mmol/d) y mucho potasio, presentando cifras de presión arterial bajas y que no aumentan con la edad. Todas ellas tienen en común el carecer de protección genética frente a la elevación de la tensión arterial, ya que al someterse a la forma de vida occidental aparece HTA. Además, al aumentar el consumo de sal, sus niveles de presión se elevan (27).

En las sociedades en las que se añade sal a los alimentos, los niveles de tensión arterial son mayores que en las que no lo hacen y en aquellas la tensión arterial aumenta con la edad. En Japón, donde la ingesta de sodio es superior a 400 mmol/día, la prevalencia de HTA es superior al 40 %

(28). Este hecho ha sido comprobado igualmente en los habitantes de las Islas Salomon (29).

Las poblaciones que consumen más sodio tienen presiones arteriales más elevadas, de tal forma que la comparación entre poblaciones parece indicar que existe una relación clara entre ingesta de sodio y niveles de tensión arterial. Simpson ha revisado las curvas de regresión en varias comunidades, pudiendo establecer que por cada 100 mmol de aumento de la ingesta de sodio, la tensión sistólica se incrementa 12 mmHg y la diastólica 7 mmHg en ambos sexos (30).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en que la relación sodio-presión arterial sea real. McCarron sostiene que si se excluyen los estudios en los que la ingesta de sodio no se ha estimado con la excreción urinaria de sodio al menos durante 24 horas, tal relación desaparece (31).

Estudios Intrapoblacionales:

En contraste con la relación interpoblacional entre ingesta de sodio y niveles de tensión arterial, la correlación entre ambas variables dentro de una misma población suele arrojar resultados negativos. Existen multitud de estudios que han abordado este tema en diferentes lugares del mundo y los resultados globales, recientemente revisados por

Simpson, demuestran que es posible encontrar una relación positiva y significativa entre la excreción urinaria de sodio y el cociente Na/K en los países del este de Asia. Sin embargo, en las poblaciones occidentales tal relación no suele ser significativa, siendo en algunos casos negativa (32).

En España a penas existen datos respecto a cuál es la ingesta habitual de sodio. El estudio epidemiológico realizado por nuestro grupo en Torrejón de Ardoz sobre la tensión arterial en la infancia y la adolescencia en un grupo de más de quinientos sujetos con edades comprendidas entre los 6 y los 17 años a los que se determinó la ingesta de sodio mediante medición del mismo en orina de 24 horas puso de manifiesto una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la ingesta de sodio y la tensión arterial en algunos grupos de edad. Pero al ajustar el peso corporal en cada grupo de edad, dicha correlación desaparecía (33).

¿A qué pueden atribuirse estos hechos? Podría deberse a que a partir de cierta ingesta de Na, entre 60 y 70 mEq/d, la cantidad de sodio ingerido no fuese un importante determinante de los niveles de tensión arterial. Esto es posible si se piensa que en todas las sociedades occidentales el consumo diario de sodio está muy por encima de esos niveles. Por otra parte, la ingesta de sodio puede

variar mucho de un día a otro, por lo que una sola muestra de orina de 24 h podría no ser suficiente para caracterizar adecuadamente la ingesta de sodio de un individuo. A este respecto los epidemiólogos sostienen que son necesarias entre 7 y 14 muestras de orina de 24 h para establecer con seguridad cuál es el consumo real de sodio de un sujeto.

En un intento definitivo por establecer la relación entre sodio y presión arterial se diseñó un ambicioso estudio epidemiológico en el que participaron 52 centros de 32 países de culturas muy diferentes, el Estudio INTERSALT. Se demostró la gran variabilidad de la ingesta de sal de unas poblaciones a otras y el análisis de los datos evidenció una relación altamente significativa entre la excreción urinaria de sodio y la presión sistólica, así como con el incremento de la tensión arterial que se produce con la edad. Esta relación persistió, aunque más débil, cuando se ajustaron las otras variables del estudio; índice de masa corporal, ingesta de alcohol y de potasio. De lo anteriormente expuesto se deriva que una variación de 100 mmol en la ingesta de Na modifica la TA sistólica 2,2 mmHg (34).

1.3.2.2. ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS DE LA RELACION SODIO- HIPERTENSION ARTERIAL.

Efecto de la restricción de sodio de la dieta.

Se han publicado numerosos estudios sobre el efecto de la reducción del aporte de sodio en la dieta. El primero en que se comprobó la eficacia de la restricción sódica para reducir la tensión arterial fue el trabajo de Ambard y Beaujard, en el que consiguieron un descenso significativo de las cifras de presión arterial en las dos terceras partes de los hipertensos (35). Pero fue Kempner en 1944 quien demostró en un gran grupo de hipertensos que una estricta restricción sódica reducía la tensión arterial en la mayoría de ellos (36). En la *Tabla I* se recogen los principales estudios realizados posteriormente con diversos grados tanto de restricción salina como de duración de dicha restricción.

En conjunto, todos demuestran que la disminución del sodio ingerido produce una reducción de las cifras de presión arterial que tiende a ser mayor cuanto más elevadas son las presiones iniciales y las edades de los sujetos. Igualmente, todos encuentran un grupo de hipertensos que no responde a la restricción sódica, serían los llamados por Tuck en 1976 "sujetos sal resistentes". Denominó así a los hipertensos cuyo sistema renina angiotensina no se suprime adecuadamente durante una sobrecarga de suero

salino. Los pacientes en los que desciende la presión ante una restricción moderada de sodio serían así "sodio sensibles", en contraposición a los anteriores.

TABLA I

AUTOR	Reducción ingesta de Na	Cambios TA		Duración (semanas)
		TAS	TAD	
Parijs	-107	-6.7	+3.2	4
Morgan	-32	-2	-7	100
McGregor 1982	-108	-10	-5	4
Richards	-102	-5	-4	5
Watt	-56	-0.5	-0.3	4
Sima	-33	-8.7	-6.3	52
Fdez. Pinilla	-126	-32	-16	8

Parece inequívoca la relación entre el consumo de sal y la HTA como ponen de manifiesto los estudios hasta ahora revisados. Sin embargo, las investigaciones persisten encaminadas a encontrar cuál es el mecanismo presor del sodio.

Sodio extracelular:

La herencia y el aporte excesivo de sal juegan un importante papel en la aparición de HTA en los modelos experimentales en ratas. En varias cepas de ratas como las Dahl sal sensibles (RSS) y las ratas espontáneamente hipertensas de Okamoto (RHE) se ha descrito un factor genético predisponente al desarrollo de HTA, que condicionaría la reducción de la capacidad para excretar sodio ante una sobrecarga salina. Además Bianchi comprobó que el trasplante de riñón de ratas RSS y RHE a ratas normotensas hace que éstas desarrollen hipertensión (36,37).

Al igual que sucede en ratas hipertensas, en humanos se han demostrado alteraciones genéticas del control de la excreción urinaria de sodio. Borst y Borst de Geus elaboraron la teoría de la Autoregulación por la que un defecto en el control de la excreción renal de sodio induciría una expansión del volumen extracelular con el consecuente aumento del gasto cardíaco y la vasoconstricción compensadora (38). Existen varias hipótesis para explicar el defecto renal implicado en la retención de sodio como la alteración en la producción de prostaglandinas renales o las alteraciones estructurales en la barrera de filtración glomerular. Sin embargo, este defecto en la natriuresis no explica la patogenia en toda la población hipertensa.

Sodio intracelular:

La respuesta heterogénea a la restricción moderada de sodio no puede proceder exclusivamente de una dificultad en el manejo renal del sodio y del control del líquido extracelular, sino también del sodio intracelular. El aumento del tono de la fibra lisa arteriolar que caracteriza la HTA establecida está en relación con la concentración de calcio libre citosólico. Se ha demostrado que el aumento de sodio intracelular es capaz de elevar el calcio intracelular, condicionando vasoconstricción arteriolar, aumento de las resistencias periféricas, explicando por tanto, el efecto presor del sodio intracelular.

En las células no epiteliales la concentración de sodio intracelular está regulada por cuatro sistemas de transporte catiónico transmembranario. Las diferentes anomalías descritas por diversos autores en distintos grupos de hipertensos tienden a aumentar el contenido intracelular de sodio (anomalías Na-pump (-), Leak (+), Co (-)) o de calcio (Ca-pump (-)) o a provocar un aumento de la reabsorción renal de Na (counter (+)) (39).

A tenor de lo expuesto, la HTA esencial se caracterizaría por la existencia en todas las membranas celulares del organismo de diversas anomalías estables, de probable

origen genético, del transporte de sodio y calcio. Estas alteraciones no son idénticas en todos los hipertensos esenciales, pero son las responsables del aumento final de las concentraciones intracelulares de sodio y calcio, determinante patogénico común.

1.3.3. FACTORES HEMODINAMICOS EN EL DESARROLLO DE LA HTA.

En la HTA establecida el aumento de la tensión arterial se debe a un aumento de las resistencias periféricas (RPT) con un gasto cardíaco normal. De esta manera, como sugiere Freis (40), el corazón no jugaría un papel relevante en la etiopatogenia de la HTA. Pero si esto es cierto en la HTA establecida, todavía no se conoce con exactitud cuál es el patrón hemodinámico de las fases iniciales de la HTA.

Widimsky et al ya en 1957 describen que en el hipertenso joven el aumento del gasto cardíaco es el responsable de la elevación de la tensión arterial (41), con lo que se produce una circulación hiperquinética en la que el incremento del gasto se debería a un aumento de la frecuencia cardíaca acompañado o no de una elevación del volumen de eyección. Los resultados de diversos estudios difieren respecto a este punto, si bien la mayoría concluyen que el gasto aumenta a expensas de la frecuencia

cardíaca (42,43). Incluso algunos autores sugieren que el incremento de la frecuencia cardíaca puede ser un factor predictivo del estado hiperquinético que precedería al desarrollo de HTA (44).

Messerli et al observan que en un grupo de hipertensos límite, sólo los más jóvenes (los menores de 30 años) presentaban un aumento del índice cardíaco con resistencias periféricas normales, mientras que en los mayores de 40 años las resistencias periféricas estaban elevadas al realizar las comparaciones con normotensos control (45). Hallazgos similares a los de Julius et al, ya que sólo el 25 % de los hipertensos "lábilés" que estudian presenta un patrón hemodinámico definido por un aumento del gasto cardíaco.

Sin embargo, otros grupos no evidencian un estado hiperquinético en las fases iniciales de la HTA. Hofman describe en un grupo de adolescentes hipertensos con edades entre 10 y 19 años la existencia de mayores resistencias periféricas totales y menor gasto cardíaco que en adolescentes normotensos (46). Estas observaciones las confirma tras estudiar la hemodinámica cardíaca de 319 jóvenes de 15-19 años a los que distribuye en cuartiles según sus cifras de tensión arterial. Los sujetos situados en el cuartil superior tenían resistencias periféricas más

altas que los sujetos de los tres cuartiles restantes, sin encontrarse diferencias significativas en el índice cardíaco. Estos datos parecen soportar su hipótesis de que la elevación de la tensión arterial con la edad se debe a un incremento gradual de las resistencias periféricas que se inicia en edades muy tempranas (47).

Nuestro grupo, a diferencia del estudio de Hofman, evidenció que tanto la frecuencia cardíaca como el volumen de eyección eran superiores en los niños situados en el percentil 95 en comparación con los niños del percentil 50, siendo las resistencias periféricas similares en ambos grupos (48).

Esta disparidad en los resultados viene dada fundamentalmente por el propio concepto de HTA inicial, ya que ni la HTA límite ni la HTA "lábil" son modelos adecuados para el estudio de la hemodinámica de las fases iniciales de la HTA. En los últimos años se han realizado esfuerzos por identificar a los niños en los percentiles más altos de la distribución de la presión arterial, siendo estos individuos, como ya se ha visto, los que más posibilidades tienen de desarrollar HTA en la edad adulta.

Estudios hemodinámicos repetidos a lo largo de más de veinte años de seguimiento a hipertensos límite han evidenciado que se produce una transición en el patrón

hemodinámico cardíaco desde el de gasto elevado y resistencias periféricas normales a un patrón con gasto cardíaco normal y resistencias periféricas elevadas en los sujetos que desarrollan HTA establecida (49).

Ledingham ya había demostrado en 1963 que cuando se induce HTA de causa renal en ratas, en las primeras fases se produce un incremento del gasto cardíaco manteniéndose las resistencias periféricas en valores normales. A medida que transcurría el tiempo, el gasto comenzaba a descender mientras que las resistencias periféricas aumentaban, siendo éstas las que mantenían elevada la tensión arterial (50). Además, en los ancianos con HTA moderada el gasto cardíaco está reducido debido a una disminución en la contractilidad y en el volumen sanguíneo (51). Messerli et al mostraron que la HTA del anciano se caracteriza hemodinámicamente por un gasto cardíaco bajo como resultado de un menor volumen/latido y una frecuencia cardíaca enlentecida en comparación con los sujetos hipertensos de menor edad (52).

Al progresar la HTA desde su fase inicial, se produce una transición hemodinámica de un gasto cardíaco elevado al incremento de las resistencias periféricas en la HTA establecida. Existen dos teorías que tratan de explicar este hecho.

Una de ellas es la Teoría de la Autorregulación ya comentada, enunciada por Borst y Borst de Geus (38) y reelaborada por Guyton y Coleman (53), por la que la elevación del gasto cardíaco por encima de las necesidades metabólicas del organismo produciría una respuesta vasoconstrictora para controlar el exceso de perfusión en los tejidos con la consecuente elevación de las resistencias vasculares y de la tensión arterial.

Sin embargo, esta teoría presupone que existe un estado de sobreperfusión. Diversos estudios han demostrado que en la HTA límite está incrementado el consumo de oxígeno, por lo que sí sería necesario un gasto cardíaco elevado (54,55).

La teoría no autorreguladora sugiere que el incremento de las resistencias periféricas es debido a cambios estructurales y en la capacidad de respuesta del sistema cardiovascular causados por el aumento de la presión arterial (44). Se ha comprobado que la sensibilidad de los receptores beta cardíacos y vasculares disminuye y la de los receptores alfa arteriales aumenta conforme progresa la HTA a la vez que se evidencia hipertrofia y rarefacción tanto de las arterias y arteriolas como del corazón (56,57). Así pues, la transición hemodinámica se explicaría como una respuesta a la tensión arterial elevada más que al aumento del gasto cardíaco.

Se ha observado que en los hipertensos jóvenes predomina el tipo de hipertrofia ventricular de tipo excéntrico como mecanismo adaptativo a la sobrecarga de volumen. El aumento de volumen de eyección se acompaña de un incremento del radio telediastólico de la cámara ventricular lo que, en función de la Ley de Laplace produce un incremento en la tensión parietal del ventrículo izquierdo. Para mantener constante la tensión parietal se produce un aumento del grosor de la pared y su hipertrofia.

Sin embargo, en la HTA establecida el aumento de las resistencias periféricas condiciona el aumento de la postcarga, siendo este el inductor hemodinámico de la hipertrofia. En efecto, el incremento de la presión telesistólica tiende a aumentar la tensión parietal según la Ley de Laplace, por lo que se produce un aumento del grosor de la pared ventricular para normalizar la tensión parietal, dando lugar a una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (58). Pero además, Messerli et al observaron que el hipertenso anciano presenta valores más elevados de masa ventricular con un mayor grosor del tabique interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo en comparación con hipertensos de menor edad (52).

Las modificaciones en la morfología cardíaca se evidencian incluso en fases tempranas de la HTA. Culpepper et al realizaron un estudio ecocardiográfico a 27 adolescentes cuyas tensiones se situaban en los percentiles 75 a 95 de la distribución de la tensión arterial para edad y sexo y a 26 controles normotensos, observando que los primeros presentaban cifras más elevadas de espesor de la pared del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular y cociente entre el espesor de la pared ventricular y el diámetro diastólico. Además, encontraron una relación significativa entre los niveles de TA sistólica y diastólica y el cociente pared posterior/diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (59).

Pero estos cambios en la geometría cardíaca no parecen producirse a partir de unas determinadas cifras de tensión arterial sino que, como puso de manifiesto el Bogalusa Heart Study, podrían seguir una tendencia continua de tal forma que a mayor percentil de tensión arterial en la que se sitúe persistentemente un individuo mayores serían las dimensiones del ventrículo izquierdo. En este estudio se realizó un ecocardiograma a 654 sujetos sanos con edades comprendidas entre los 7 y 22 años cuyas tensiones permanecieron en el mismo decil de la distribución de la tensión arterial para su raza, sexo, edad y talla durante dos exámenes bianuales. Los índices de tamaño cardíaco

variaron en función de los niveles de tensión arterial y del tamaño corporal. Las medidas de la pared del ventrículo izquierdo (septo interventricular, espesor de la pared posterior) se incrementaban conforme aumentaban los niveles de tensión arterial. Estos datos demuestran que existen cambios tempranos en la morfología del ventrículo izquierdo a lo largo de la normal distribución de la tensión arterial en la juventud (60). Pero además, en adolescentes normotensos con al menos un progenitor hipertenso parecen existir los mismos tipos de modificaciones en la geometría cardíaca observados en hipertensos límite, lo que sugiere que la hipertrofia cardíaca podría preceder a la elevación de la tensión arterial (61).

Ni en modelos animales ni en pacientes hipertensos se ha podido hallar siempre una relación directa entre la tensión arterial y el grado de hipertrofia (62,63). Alrededor de la mitad de los hipertensos presenta hipertrofia clínicamente detectable, por tanto hay que admitir que el aumento de la tensión parietal requiere la concurrencia de otros factores no hemodinámicos. Se han involucrado factores ambientales como la ingesta de sodio, genéticos y raciales, constitucionales y humorales (catecolaminas, angiotensina II) entre otros, capaces de coadyuvar al desarrollo de la hipertrofia miocárdica que puede aparecer en el animal o en el humano con HTA (64).

Por último, durante los estadios iniciales de la HTA se han evidenciado cambios en la función diastólica del ventrículo izquierdo, incluso antes de que existan incrementos de la masa ventricular o alteraciones en la función sistólica (65). Los dos cambios que se han descrito son alargamiento del tiempo de relajación y disminución de la distensibilidad.

El estudio del flujo mitral mediante ultrasonidos (doppler) permite observar las modificaciones en la función diastólica. Inicialmente, en un número importante de hipertensos, sólo se afecta la fase de llenado rápido, por lo que disminuye la velocidad pico de llenado, la pendiente descendente de llenado rápido y el cociente E/A entre la velocidad pico diastólica precoz (onda E) y la velocidad pico en la diástole tardía (onda A). Cuando se desarrolla hipertrofia las alteraciones mencionadas son más manifiestas y la relación E/A se hace inferior a 1 debido a la mayor contribución auricular al llenado ventricular. Hay que considerar, no obstante, que la edad y la frecuencia cardíaca alteran los valores absolutos de los parámetros que miden la función diastólica, lo que hace difícil establecer unas cifras que cuantifiquen el grado de afectación (66).

1.3.4. FACTORES NEUROHORMONALES.

1.3.4.1. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

El descubrimiento del sistema renina-angiotensina se obtuvo gracias a un experimento realizado en 1898 por Tigerstedt y Bergmann, quienes produjeron una respuesta presora inyectando extracto de riñón de conejo en animales anestesiados. De ello postularon que el riñón secretaba una sustancia presora a la que denominaron renina (67).

Renina:

La renina se sintetiza en el riñón como prorrenina, cuyo peso molecular es de 45.000. Parte de ella es almacenada en gránulos citoplasmáticos, principalmente en la pared de la arteriola aferente, donde se convierte en renina activa con un peso molecular cercano a 40.000. Estudios experimentales sugieren que la renina es liberada no directamente a la arteriola aferente sino al intersticio desde donde entra a la circulación a través de los capilares. La vida media es de 15-20 minutos. Se metaboliza en el hígado, aclarándose por el riñón en una escasa proporción.

Ya que la renina en si misma no tiene acciones fisiológicas, las señales que condicionan su secreción son aquellas que requieren incremento o descenso de

angiotensina. Los dos mecanismos principales que regulan la liberación de renina son la carga de cloruro sódico en la mácula densa del túbulo renal y el baroreceptor de la arteriola aferente. Ambos mecanismos funcionan en cada nefrona y cada nefrona secreta renina de su propio aparato yuxtaglomerular. Otros dos mecanismos regulan la liberación de renina, que en circunstancias normales afectan a todas las nefronas simultáneamente: el corazón y el árbol arterial detectan cambios de volumen intravascular y modulan la secreción de renina a través de la vía simpática beta1. Este sistema es importante para mantener la respuesta de renina en la posición erecta en humanos.

Por otra parte, la angiotensina II ejerce un feed-back negativo sobre la liberación de renina, quizás compensando la retención de sodio en el túbulo proximal por ella inducida.

Otros factores humorales pueden influir en la secreción y liberación de renina: vasopresina y péptido atrial natriurético la suprimen, mientras que la adrenalina estimula la liberación a través de la activación de receptores beta1. Las prostaglandinas PGI2 y PGE2 igualmente estimulan la liberación de renina, lo mismo sucede con la kalikreina y las kininas (68).

Angiotensina I y II:

Angiotensina I, decapeptido producido tras el fraccionamiento del angiotensinógeno por la renina, no tiene efectos fisiológicos excepto como precursor de la angiotensina II.

La angiotensina I en sangre se convierte en angiotensina II por la acción del enzima convertidor (ECA) a nivel del endotelio vascular, fundamentalmente en el árbol pulmonar. La vida media de la angiotensina II es muy corta, metabolizándose rápidamente en el hígado y en los lechos vasculares. Sin embargo, atraviesa sin ser destruida el árbol vascular pulmonar (69).

La angiotensina II es la hormona efectora primaria del sistema, mantiene la tensión arterial directamente originando una potente vasoconstricción arteriolar, cuarenta veces superior a la causada por la noradrenalina (NA). Este efecto sobre la tensión arterial se ve amplificado por su acción que determina retención de sodio: directamente por aumentar la reabsorción tubular de sodio y producir vasoconstricción de la arteriola eferente glomerular. Indirectamente, estimulando la biosíntesis y liberación de aldosterona. Además estimula la secreción de vasopresina (ADH) y de catecolaminas suprarrenales (70).

La ECA separa el dipéptido His-Leu del terminal carboxilo de la Angiotensina I, actuando como una dipeptidil carboxipeptidasa o como una peptidildipéptido carboxihidrolasa. Dada su escasa especificidad de sustrato, actúa sobre otras sustancias como la bradiquinina (llamándose quininasa II), encefalinas y gonadotrofinas. La ECA está ampliamente distribuida en el endotelio vascular de todo el organismo, principalmente en pulmón y riñón, células germinales y macrófagos.

Así, el sistema renina-angiotensina-aldosterona mantiene la tensión arterial reduciendo la capacidad del sistema cardiovascular y aumentando el volumen intravascular con la retención de sodio y agua. Simultáneamente, juega un gran papel en la homeostasis del potasio ya que la concentración de aldosterona plasmática determina la proporción relativa sodio/potasio excretada en la orina.

1.3.4.2. SISTEMA KALIKREINA-KININA-PROSTAGLANDINAS

El sistema kalikreina-kinina renal y las prostaglandinas renales están interrelacionadas y, solas o en combinación, participan en la regulación del flujo plasmático renal, el control de la liberación de renina y la regulación de la excreción de sodio.

Se han descrito dos tipos de kalikreinas, plasmáticas y glandulares. El sistema de kalikreina plasmático es bien conocido ya que participa en los procesos de inflamación, coagulación y fibrinólisis. Se ha aislado kalikreina a partir de páncreas, glándulas salivares, riñón y orina. Es sintetizada a nivel del túbulo distal renal. Está aceptado que la kalikreina eliminada por orina refleja su síntesis renal, aproximadamente el 25-75 % se excreta en forma inactiva.

El sistema kalikreina renal es un complejo sistema multienzimático compuesto por una enzima kalikreina (prokalikreina, kalikreina activa y kalikreina inactiva), un substrato (kininógeno), unas hormonas efectoras o kininas (lysilbradikinina o kalidina, bradikinina), unas enzimas que convierten las kininas en péptidos inactivos (kininasas I y II) y un amplio número de activadores e inhibidores de kininasas y de kalikreina.

Una de las acciones fisiológicas del sistema kalikreina-kinina renal es la capacidad de modular el flujo plasmático renal. La infusión de kalikreina o bradikinina a perros anestesiados (71) o a humanos (72) produce una elevación del flujo sanguíneo renal. En sujetos hipertensos se ha descrito una relación inversa entre las cifras de tensión arterial y los niveles de kalikreina en orina (73).

No sería sorprendente que a este efecto vasodilatador se añadiera una capacidad natriurética. Algunos investigadores apoyan esta hipótesis, incluso a través de un efecto directo sobre túbulo (74); sin embargo, existen claras evidencias sobre lo contrario. En humanos, la restricción de sodio eleva los niveles urinarios de kalikreina (75). Por otra parte, el exceso de potasio en la dieta estimula la síntesis de kalikreina renal (76).

Así, aunque el sistema kinina-kalikreina parece participar en la homeostasis del sodio, su mecanismo de acción aun no está claro. Podría deberse a un doble efecto del sodio sobre la excreción de kalikreina, ya que debemos tener en cuenta los nexos de este sistema con el resto de los que participan en la regulación de la tensión arterial y en el balance hidroelectrolítico.

Las prostaglandinas (PG) derivan del ácido araquidónico, el cual se almacena en las células renales como fosfolípido y es liberado por la acción de acylhidrolasas como la fosfolipasa A2. Desde los años sesenta es conocida la existencia de la PGE2 y PGF2alfa. La mayor parte de la ciclooxygenación del ácido araquidónico se produce en la médula renal. Los efectos cardiovasculares y renales de las PG son diversos (77):

- vasodilatadoras: PGE2, PGI2, PGD2
- vasoconstrictoras: TxA2, PGF2alfa
- natriuréticas y estimuladoras de la liberación de renina: PGE2, PGI2, PGD2
- efectos adrenérgicos: PGF2alfa; efectos antiadrenérgicos: PGE2, PGI2
- sobre gasto cardíaco: inotropo positivo: PGE2; cronotropo negativo: PGE2, PGI2.

Existen evidencias de que una deficiencia de prostaglandinas podría caracterizar a algunos sujetos hipertensos. Tal fue el primero que demostró una menor excreción urinaria de PGE2 en hipertensos, además en hipertensos con renina baja la PGE2 urinaria era menor que en hipertensos con niveles de renina normal (78). Por otra parte, una producción aumentada de PG prohipertensivas como el TxA2 puede contribuir a presiones arteriales más elevadas (79). Sin embargo, las variaciones en la proporción de PG podrían ser origen o consecuencia de la hipertensión o, incluso condicionar, distintos tipos de hipertensos como sucede con los niveles de renina.

En la *Figura 1* se resumen las interrelaciones entre el sistema de las kininas, el eje renina angiotensina y las prostaglandinas renales. De acuerdo con este esquema, las PG estimulan tanto el eje de renina-angiotensina como la

kalikreina renal. Asimismo, la producción de PG es estimulada por angiotensina II y bradikinina. El sistema renina-angiotensina parece aumentar la liberación de kalikreina a través de la aldosterona. Además las PG provocan la secreción de renina por medio del baroreceptor y de la activación simpática (80).

1.3.4.3. FACTOR NATRIURETICO ATRIAL (FNA).

En 1981, De Bold publicó su descubrimiento de que los extractos de aurícula de rata contenían un potente agente diurético y natriurético que también reducía la tensión arterial y el hematocrito (81). Este factor natriurético atrial tiene estructura peptídica y se sintetiza en los gránulos del retículo endoplásmico de los miocitos atriales en forma de prohormona (pro-FNA). La aurícula derecha tiene concentraciones de FNA dos veces superiores a las de la izquierda. El FNA es segregado por el corazón y rápidamente metabolizado en los lechos vasculares de extremidades, riñón e hígado, siendo su vida media de 3,2 minutos (82).

Igualmente se ha detectado FNA en tejidos extraauriculares como ventrículos, pulmón, arco aórtico, adenohipófisis y otras zonas cerebrales (83). El principal estímulo para la secreción de FNA por el corazón es la distensión de la pared auricular, como la que ocurre por expansión de volumen, dilatación mecánica o aumento de la presión

venosa. Asimismo, se ha demostrado recientemente que los cambios posturales de posición erguida a decúbito, caracterizados por un aumento del retorno venoso y de la presión intraauricular, van acompañados de una elevación de los niveles circulantes de FNA. Por otra parte, los niveles de FNA son dependientes del estado de expansión del volumen plasmático. La infusión de salino y la inmersión hasta el cuello en sujetos sanos producen un aumento de la concentración plasmática de FNA. El FNA está elevado en situaciones patológicas como cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal (84).

El mecanismo de acción del FNA parece estar mediado por un aumento de la concentración intracelular de GMP cíclico intracitoplasmático.

Su acción a nivel renal produce una diuresis rápida y potente y de corta duración junto con un aumento en la excreción de potasio, calcio, fósforo y magnesio. El FNA parece ejercer sus efectos a este nivel tanto por aumento del filtrado glomerular como del flujo sanguíneo renal; sin embargo, algunos autores postulan una posible acción sobre el túbulo (85).

EL FNA también juega un papel complementario al del sistema renina-angiotensina en la regulación del balance de sodio y de la tensión arterial. Actúa de cuatro formas diferentes contrarrestando la acción de dicho sistema:

- produce vasodilatación, principalmente en vasos preconstreñidos por angiotensina II.
- bloquea la secreción de aldosterona.
- inhibe la secreción renal de renina.
- su acción natriurética se opone a la acción de la aldosterona.

Además el FNA es un potente inhibidor de la contracción del músculo liso vascular y no vascular (86). Por tanto, el FNA es una sustancia vasodilatadora, natriurética y diurética y capaz de inhibir la secreción de renina y de aldosterona.

Los hallazgos en hipertensos esenciales sobre los niveles de FNA no son concluyentes. El grupo de McGregor encontró cifras plasmáticas elevadas de FNA, existiendo correlación significativa entre FNA y TA sistólica, TA diastólica y TA media (87). Igualmente comprobaron que los hipertensos hiperreninémicos tienen niveles más elevados de FNA. Sin embargo, el grupo de Genest no encontró diferencias en las cifras de FNA entre hipertensos esenciales y normotensos (88). El grupo de Luque estudió los niveles de ANF en niños

con tensión arterial en los percentiles 50 y 95 no encontrando diferencias significativas entre ellos (89).

1.3.4.4. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

Anatomía funcional: Sistema Nervioso Central (SNC):

La actividad nerviosa simpática está regulada por circuitos neurales organizados jerárquicamente. Según se asciende, la complejidad de sus interacciones se incrementa. En el nivel inferior, las neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal integran pequeños feedback reguladores de la actividad simpática. Estos son más evidentes a nivel del bulbo raquídeo, donde las vías aferentes procedentes de baroreceptores de alta y baja presión sinapsan con neuronas de los núcleos del tallo cerebral. Estos centros cardiovasculares integran reflejos homeostáticos sencillos, si bien reciben influencias del hipotálamo y posiblemente de centros superiores.

El hipotálamo es el principal centro responsable de los patrones de respuesta que integra varios sistemas neuroendocrinos para producir efectos metabólicos, circulatorios y de comportamiento. Estos patrones pueden ser modificados por el aprendizaje, la memoria, la atención y la motivación desde los centros límbicos y corticales.

-Médula espinal:

Es el lugar más distal del SNC que genera patrones de actividad simpática. La mayoría de las neuronas preganglionares se localiza en las columnas intermediolaterales (lámina 7) de la región toracolumbar de la médula espinal (90). Estas neuronas sinapsan con las postganglionares en los ganglios simpáticos paravertebrales o inervan la médula suprarrenal. Su frecuencia de descarga es baja. Esta actividad tónica depende principalmente de la estimulación desde quimiorreceptores, aferentes viscerales y somáticos y estructuras supraespinales. Las neuronas postganglionares acaban en terminaciones nerviosas, especialmente en finas redes en la adventicia y media de las arteriolas donde se libera noradrenalina.

Sin embargo, los lechos vasculares del músculo esquelético parecen poseer inervación noradrenérgica y colinérgica al igual que las glándulas sudoríparas ecrinas. Variaciones en la descarga de las neuronas preganglionares influyen en la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas y desde la médula adrenal. De esta forma la tensión arterial se ajusta de forma rápida y segmentaria.

-Bulbo raquídeo:

Es la región del SNC más importante en el control de la tensión arterial. No es únicamente responsable del tono

vasomotor sino también de su regulación refleja. Así, las neuronas bulbares son esenciales para la integración de reflejos barorreceptores y quimioceptores y para las respuestas de adaptación a estímulos como el dolor o el ejercicio físico (91).

El núcleo del tracto solitario (NTS) es el principal lugar de terminación de las aferentes de los barorreceptores aórtico y carotídeo. Las neuronas de este núcleo regulan la tensión arterial a través del sistema nervioso simpático (SNS) y de la liberación de vasopresina (92). El NTS recibe proyecciones de varios núcleos reguladores cardiovasculares de telencéfalo, hipotálamo, cerebelo y médula. Por ello, el NTS puede influir en la regulación cardiovascular en respuesta a muchas fuentes de información. Por otra parte, emite eferentes a las neuronas preganglionares simpáticas si bien también regula las parasimpáticas que llegan a corazón. Igualmente está conectado con el núcleo paraventricular del hipotálamo pudiendo influir en la actividad de las neuronas liberadoras de vasopresina (93).

En el bulbo se asientan también los núcleos preganglionares parasimpáticos: ambiguo y dorsal motor del vago. Machado y Brody demostraron que el núcleo ambiguo está involucrado en la regulación de la tensión arterial, probablemente a través de conexiones con áreas presoras del bulbo (94).

El área postrema que se sitúa caudalmente al NTS también recibe información baroceptora. Dado que está junto a la barrera hematoencefálica, sus neuronas pueden regular la concentración plasmática de diversas sustancias, entre ellas la angiotensina II.

En la pasada década, Reis y colaboradores demostraron la importancia de la zona ventrolateral del bulbo en el control del tono vasomotor y en su regulación refleja (95). En concreto, en la zona rostral, en la que se denominó área C1, se identificó un grupo de neuronas adrenérgicas (neuronas que contienen feniletanolamina-N-transferasa, PNMT) simpatoexcitatorias y capaces de liberar adrenalina cuando son estimuladas (96). Proyectan sus axones a los núcleos simpáticos de la médula espinal donde sinapsan con las neuronas preganglionares. Por otra parte, estas neuronas son ricamente inervadas por áreas del NTS que reciben información barorefleja, cerrándose así el arco reflejo. La estimulación del área C1 produce un significativo incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, liberación de catecolaminas y liberación de arginina vasopresina de la neurohipófisis (97).

Caudalmente al área C1 se ha identificado un grupo de neuronas noradrenérgicas en un área llamada A1. La

estimulación de estas neuronas inhibe la actividad simpática, a través de su acción sobre las neuronas del área C1, descendiendo la tensión arterial y la frecuencia cardíaca y bloqueando las respuestas hipotalámicas presoras y sobre riñón generadas por la estimulación del hipotálamo. Estos hallazgos sugieren que la noradrenalina liberada en el área A1 tiene una potente influencia inhibitoria sobre las neuronas encargadas del tono vasomotor (98).

-Hipotálamo:

Es el principal centro subcortical regulador de la actividad simpática. Las áreas lateral y posterior del hipotálamo al igual que el núcleo ventrolateral son regiones simpatoexcitatorias. La estimulación eléctrica de áreas concretas de estos núcleos incrementa la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares (99). Además de su papel en la regulación de la liberación de vasopresina, el núcleo paraventricular del hipotálamo contribuye al control central del sistema cardiovascular modulando el sistema autonómico presor ya que recibe y emite conexiones con bulbo, núcleos vagales parasimpáticos y neuronas simpáticas torácicas (100). Su estimulación produce una respuesta superponible a la reacción de defensa.

Por último, el hipotálamo anterior también participa en el control neurógeno de la tensión arterial así como en la homeostasis hidroelectrolítica, en concreto la región anteroventral del tercer ventrículo (AV3V) (101).

En resumen, la salida de impulsos desde las neuronas preganglionares simpáticas de los cuernos laterales de la médula espinal está regulada por un complejo sistema jerárquico de circuitos. Los baroreflejos están mediados por impulsos procedentes de receptores periféricos que llegan principalmente al NTS. Las neuronas de esta región proyectan a las del área C1 así como hacia centros superiores del sistema nervioso. Las fibras descendentes de C1 hacia las neuronas preganglionares completan el arco reflejo simpático. Tanto las neuronas del área C1 como las preganglionares están sujetas a regulación desde otras estructuras de tallo cerebral, hipotálamo, sistema límbico, órganos circunventriculares y corteza cerebral.

Unión Neuroefectora Simpática:

Conocer los mecanismos y elementos implicados en la unión de la neurona postganglionar con la célula neuroefectora permite comprender porqué la noradrenalina y sus metabolitos reflejan la actividad simpática.

En la mayor parte de las terminaciones nerviosas simpáticas la noradrenalina es el neurotransmisor liberado. Las varicosidades de los nervios simpáticos contienen vesículas electrodensas en cuyo interior se almacena noradrenalina. Además, contienen dopamina-beta-hidroxilasa, trifosfato adenosina y péptidos como encefalina y cromogranina A.

La *Figura 2* muestra un diagrama de la unión simpática neuroefectora con la liberación y metabolismo de la noradrenalina.

-Síntesis de catecolaminas:

La hidroxilación de tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA) es el paso limitante en la biosíntesis de catecolaminas. Es inhibida por DOPA, dopamina y noradrenalina, mientras que se acelera esta transformación con la estimulación simpática. La tetrahidrobiopterina actúa como cofactor en este paso. La DOPA se convierte rápidamente en dopamina (DA) por la acción de una descarboxilasa y pasa a las vesículas que contienen dopamina-beta-hidroxilasa donde se transforma en noradrenalina. La actividad tirosinhidroxilasa y dopamina-beta-hidroxilasa sólo ocurre en tejido cromafín y en las vesículas de neuronas noradrenérgicas estando ausente en neuronas dopaminérgicas. Estas se caracterizan tanto por la ausencia de dopamina-beta-hidroxilasa como por la presencia de DOPA-

descarboxilasa tirosin-hidroxilasa en el cuerpo neuronal y en el axón (102).

En la médula suprarrenal y en algunos núcleos cerebrales la noradrenalina es metilada a adrenalina por medio de una enzima citosólica, la feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT).

En la *Figura 3* se describe la ruta biosintética de las catecolaminas.

-Liberación de catecolaminas:

Los mecanismos de liberación de las catecolaminas han sido descritos claramente en las células adrenomedulares: la acetilcolina depolariza las células cromafines aumentando la permeabilidad de la membrana al sodio y el transporte transmembranario de calcio. El calcio inicia una cascada de cambios biomecánicos no bien conocidos que conducen a liberación por exocitosis del contenido de las vesículas (103). Sin embargo, la noradrenalina citoplasmática no se libera durante la depolarización.

La noradrenalina regula su propia liberación estimulando los receptores inhibidores presinápticos alfa-2. La estimulación de otros receptores presinápticos por acetilcolina (en los receptores muscarínicos), dopamina,

prostaglandinas del tipo E, histamina o purinas también inhibe la liberación de noradrenalina (104). Los moduladores que aumentan la liberación de noradrenalina son angiotensina II, acetilcolina (en los receptores nicotínicos) y adrenalina (estimulando los receptores presinápticos beta-2).

-Disposición de la noradrenalina:

Cerca del 70-80 por cien de la noradrenalina liberada es recaptada por las terminaciones nerviosas. Este proceso, llamado uptake-1, es sodio dependiente, no estereoselectivo y consume energía (105). Este paso es inhibido por desipramina, cocaína y ouabaína. La noradrenalina en el citoplasma axonal es en su mayor parte incluida de forma selectiva nuevamente en las vesículas, o bien puede ser oxidada por la monoaminoxidasas (MAO) mitocondrial dando lugar a dihidroxifenilglicol (DHPG), el principal metabolito intraneuronal de la noradrenalina.

Los tejidos extraneurales aclaran la noradrenalina liberada en la sinapsis por un proceso diferente, también consumidor de energía, denominado uptake-2. Este proceso es inhibido por metanefrina y corticoides y tiene una gran afinidad por la adrenalina. La noradrenalina se transforma en normetanefrina y la adrenalina en metanefrina por la acción de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), esta enzima existe

fundamentalmente en los tejidos extraneurales, sobre todo en riñón e hígado. Los productos de la acción de la MAO extraneuronal también son sustratos de la COMT, formando ácido vanilmandélico (AVM) y metoxihidroxifenilglicol (MHPG) (106).

Sólo una pequeña fracción de noradrenalina difunde a plasma desde la unión neuroefectora escapando a la captación neuronal y de las células efectoras. La proporción de noradrenalina liberada que llega a la circulación difiere de tejido a tejido, dependiendo de diversos factores como la anchura de la unión neuroefectora, la densidad de terminaciones nerviosas, la permeabilidad capilar a la noradrenalina, la capacidad de los sistemas de recaptación neuronal y extraneuronal y la tasa de activación nerviosa simpática. Considerando el cuerpo como un todo, puede estimarse que entre un 10 y un 20 por ciento de la noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas llega a plasma (107).

-Receptores Adrenérgicos:

Ahlquist fue el primero en señalar que existían dos tipos de receptores para catecolaminas: alfa y beta (108). El los distinguió farmacológicamente, pero el descubrimiento de inhibidores selectivos de estos receptores confirmó tal distinción.

El isoproterenol es un agonista beta, la adrenalina se considera agonista alfa y beta, mientras que la noradrenalina es preferentemente agonista alfa. Posteriormente, los receptores alfa han sido subdivididos en alfa-1 y alfa-2, así como los receptores beta, en beta-1 y beta-2. Cada subtipo ha sido identificado como glicoproteínas de un peso molecular entre 60.000 y 90.000 daltons. Se cree que son sintetizadas en el retículo endoplásmico, transportadas en el aparato de Golgi e insertadas en la membrana celular, la cual atraviesan siete veces. De esta forma, el receptor se extiende desde un grupo amino terminal extracelular hasta un grupo carboxilo intracelular (109). La vida media de un receptor adrenérgico es de varias horas. Sin embargo, la exposición de las células diana a los agonistas acorta esta vida media y promueve una serie de mecanismos de retroalimentación (no totalmente conocidos) que disminuyen la respuesta de la célula diana (110).

Aunque hay amplias diferencias entre los subtipos de receptores y sus efectos, poseen cierta similitud en su mecanismo de acción. Todos estimulan las moléculas efectoras adecuadas interaccionando con proteínas transductoras, llamadas proteínas G debido a que enlazan e hidrolizan guanina (GTP). La adenilato ciclasa y su producto, el AMP cíclico son el sistema efector de las

receptores beta-1 y beta-2, actuando la proteína Gs como transdutora. Las acciones de los receptores alfa-2 parecen ser mediadas por la inhibición de la generación de AMPc. Los receptores alfa-1 parecen activar varias fosfolipasas, incluyendo la A2 y la C y estimulando así la entrada de calcio extracelular (109).

La estimulación de los receptores alfa produce vasoconstricción generalizada. Los alfa-1 se localizan preferentemente en la zona postsináptica, cercana a las terminaciones nerviosas y responden predominantemente a la noradrenalina endógena. Los receptores alfa-2 se localizan fuera de la sinapsis y se activan preferentemente por las catecolaminas circulantes (111). La estimulación de los receptores alfa-2 presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas.

Mientras que tanto adrenalina como noradrenalina estimulan los receptores beta-1, la adrenalina es un potente agonista beta-2. La estimulación de los receptores beta-2 presinápticos produce un aumento de la liberación de noradrenalina, mecanismo de feedback positivo que contrarresta el feedback negativo a través del receptor alfa-2 presináptico (112,104).

Por otra parte, existen receptores alfa-2 en el SNC, principalmente a nivel del NTS, núcleos anterior y posterior del hipotálamo y las columnas intermediolaterales de la médula espinal. La administración central de noradrenalina produce una disminución de la actividad simpática y un descenso de la tensión arterial, a excepción de cuando es administrada a nivel del hipotálamo posterior donde se genera un efecto excitatorio (113).

-Receptores dopaminérgicos:

Los receptores dopaminérgicos en el SNC y en ciertos órganos endocrinos se clasifican en dos subtipos D1 y D2, fuera del SNC se subdividen en DA1 y DA2. Los estudios fisiológicos y farmacológicos realizados parecen demostrar la localización postsináptica de los receptores DA1, probablemente en el músculo liso de la capa media arterial, en el túbulo contorneado proximal y en el tubo colector (114). Su activación estimula la adenilatociclasa generándose AMPc. Los receptores DA2 se localizan tanto pre como postsinápticos y su estimulación inhibe la génesis de AMPc. Se han identificado presinápticamente en las terminaciones simpáticas de la adventicia arterial renal, mesentérica y cerebral y también en el glomérulo renal (115). Los receptores DA2 presinápticos podrían estar involucrados en la inhibición de la liberación de noradrenalina en la unión neuroefectora simpática (116).

La función de los receptores DA2 postsinápticos, identificados en la íntima arterial (endotelio), aun no se conoce (117).

Las Catecolaminas:

-Metabolismo de las catecolaminas:

Como su nombre indica, la molécula de las catecolaminas se caracteriza por poseer un grupo catecol y un grupo amino. Su ruta biosintética se inicia a partir del aminoácido esencial tirosina y ha sido descrita previamente.

La mayor parte de la adrenalina y la noradrenalina que entra en circulación desde la médula adrenal, las terminaciones nerviosas o el sistema dopaminérgico sufren dos pasos metabólicos iniciales: la desaminación oxidativa (ruta principal en el metabolismo intraneuronal), y la oximetilación (predominante en el metabolismo extraneuronal). La aldehído deshidrogenasa y la aldehído reductasa transforman los aldehídos resultantes a ácidos o glicoles respectivamente. Las catecolaminas circulantes se oxidan preferentemente al ácido y las del SNC se reducen con preferencia al glicol. En ambos casos, casi todos los metabolitos formados por MAO o COMT son convertidos por la otra enzima al mismo producto común, 3-metoxi-4-hidroxifeniletinlenglicol (MHPG) o ácido 3-metoxi-4-

hidroximandelico (también llamado ácido vanililmandélico, AVM). El producto correspondiente de la degradación de la dopamina, que no contiene grupos hidroxilo en la cadena lateral, es el ácido homovanílico (AHV) (118).

Las catecolaminas pueden circular en el plasma libres o conjugadas, siendo teóricamente ésta la forma inactiva. Las formas no conjugadas circulan unidas a albúmina. Igualmente es posible encontrar metabolitos urinarios libres y conjugados, siendo la dopamina la catecolamina libre más abundante en orina. El 60 % de la NA, el 80 % de la A y el 98 % de la DA circulantes lo son en forma conjugada. Las enzimas responsables son las glucurónido y sulfato conjugasas y la fenilsulfo-transferasa (PST) (119). Se desconoce dónde se lleva a cabo la sulfoconjugación, si bien se ha descrito una elevada actividad de la PST en plaquetas y en hígado (120). Se debe tener en cuenta que parte de las catecolaminas sulfatadas que se encuentran en el plasma proceden de la dieta, en especial de alimentos ricos en L-DOPA y en dopamina como son el queso, el plátano y la vainilla entre otros (121).

-Niveles plasmáticos y Distribución regional:

La noradrenalina del torrente circulatorio proviene fundamentalmente de las redes de terminaciones simpáticas del aparato cardiovascular, especialmente de las arteriolas

pero también de vénulas, arterias elásticas y musculares y corazón (nodo sinusal, tejido de conducción, miocardio auricular y ventricular). Es por esto por lo que los niveles plasmáticos de noradrenalina podrían reflejar más concretamente la actividad nerviosa simpática a nivel cardiovascular. Sin embargo se ha demostrado inervación simpática directa en diversos órganos y tejidos como hepatocitos, adipocitos, células del túbulo renal y músculo liso génitourinario y digestivo (122). Por otra parte, en condiciones basales no se libera noradrenalina de la glándula suprarrenal.

La barrera hematoencefálica intacta no permite el paso de catecolaminas de la mayor parte del SNC. Los niveles de noradrenalina en líquido cefalorraquídeo son inferiores a los del plasma; por lo que parece improbable que el SNC contribuya en los niveles plasmáticos de catecolaminas.

La vida media de la noradrenalina es muy corta, entre 1 y 3 minutos. Mantener una determinada concentración en el plasma supone una liberación continua de noradrenalina a la circulación. Por ello, la determinación de los niveles basales no proporciona información sobre su liberación o aclaramiento del plasma, sino sólo el resultado neto.

Los niveles de catecolaminas plasmáticas considerados normales varían de unos trabajos a otros. Los estudios realizados por el grupo de Esler (123) con infusiones de noradrenalina tritiada permitieron el conocimiento de la cinética de la NA. En condiciones basales la tasa de aclaramiento de NA del plasma es de 2.3-4.8 l/min. El aclaramiento se calcula dividiendo la tasa de infusión del trazador por su concentración plasmática en situación basal. Así, la liberación teórica de NA a plasma puede ser calculada a partir del producto de la concentración de NA y el aclaramiento de NA. La tasa de liberación de NA a plasma en un sujeto sano en supino oscila entre 0.6 y 1.6 microg/min.

Diversos factores son los que pueden influir tanto en la liberación como en el aclaramiento de noradrenalina del plasma. De ellos, los dependientes de los procesos de recaptación y metabolismo ya han sido analizados. Pero además, intervienen otros factores como el gasto cardíaco, el flujo plasmático en la zona, la masa del órgano y la permeabilidad vascular local a la noradrenalina entre otros (107).

Según lo anteriormente expuesto, los niveles plasmáticos de catecolaminas en una muestra aislada de sangre venosa o arterial no reflejan las variaciones regionales sino que

son su balance neto y por ello no siempre detectan la posible liberación regional excesiva de noradrenalina.

Las principales fuentes de noradrenalina plasmática son los pulmones, los riñones y el músculo esquelético, como se describe en la *Figura 4*. La liberación de noradrenalina del corazón supone sólo un 3 %, aunque tenga una rica inervación simpática, el incremento arteriovenoso de NA es pequeño y recibe una relativamente baja proporción del gasto cardíaco. En la región esplácnica se libera una gran cantidad de noradrenalina pero esta es aclarada del plasma casi en su totalidad tras su paso por la circulación portal. Los riñones (que reciben cerca del 20 % del gasto) poseen una densa trama simpática. Folkow elabora la hipótesis de que el músculo esquelético es la principal fuente de noradrenalina plasmática debido a su gran masa y a la correlación existente entre el aumento de los niveles de noradrenalina y la actividad simpática muscular registrada tras diversos estímulos (124). Las glándulas suprarrenales poseen un elevado incremento arteriovenoso de NA pero reciben una pequeña proporción del gasto y su masa es relativamente baja.

Al contrario que la noradrenalina, la adrenalina procede en su mayor parte de las glándulas suprarrenales y es secretada directamente al torrente sanguíneo. La adrenalina

procedente de las uniones neuroefectoras sigue los mismos pasos e igual cinética que la descrita para la noradrenalina.

En humanos la tasa de excreción de dopamina excede bastante de la tasa de aporte de dopamina libre al riñón, se cree que una proporción sustancial de dopamina secretada por el riñón se produce localmente.

Fuentes potenciales podrían ser nervios renales dopaminérgicos, dopamina liberada de terminaciones noradrenérgicas renales, captación renal y deconjugación de dopamina conjugada circulante y tirosina circulante o tisular. Más recientemente aparecen evidencias de que la dopamina urinaria deriva principalmente de la captación renal y descarboxilación de DOPA circulante (106). En las células tubulares renales es donde se encuentra la mayor actividad DOPA-descarboxilasa en el organismo. Las concentraciones plasmáticas de DOPA son aproximadamente 10 veces las de noradrenalina (125).

Acciones del Sistema Nervioso Simpático.

De acuerdo con el papel homeostático de este sistema, la activación simpática y adrenal produce respuestas fisiológicas relacionadas no sólo con la regulación de la

tensión arterial y el mantenimiento de un volumen circulante efectivo sino también con la temperatura corporal, el aporte de nutrientes y oxígeno y con los patrones de respuesta emocional.

En un intento de esquematizar las acciones del SNS las subdividiremos en dos tipos fundamentales: fisiológicas y metabólicas. La noradrenalina media fundamentalmente los efectos fisiológicos de la activación del SNS, mientras que la adrenalina es 10 veces más potente que la noradrenalina en la mediación de los efectos metabólicos (126). Por otra parte, aunque la dopamina interactúa con receptores alfa y beta comportándose como otra catecolamina, también posee una serie de acciones propias que deben ser consideradas por separado.

-Efectos Metabólicos:

El SNS aumenta la disponibilidad de la glucosa a través de varios mecanismos. Estimula la gluconeogénesis y la glucogenolisis hepáticas, incrementa la secreción de glucagón (receptores alfa) e inhibe la liberación de insulina (vía receptores alfa₂ de las células beta pancreáticas y vía receptores beta₂), además inactivan la glucógenosintetasa (vía receptores beta) (127). En consecuencia, ejerce un efecto hiperglucemiante.

Las catecolaminas son potentes agentes lipolíticos y estimuladores de la cetogénesis. El SNS puede influir sobre la actuación de la lipoproteinlipasa (LPL) endotelial a través de los cambios en el flujo sanguíneo en tejido adiposo y muscular: la vasodilatación mediada por receptores beta2 facilita la acción de la LPL aumentando la síntesis de HDL. La estimulación de los receptores beta parece disminuir la producción hepática de VLDL y triglicéridos. El metabolismo de HDL podría estar influido por mecanismos alfa y beta adrenérgicos a varios niveles ya que la actividad de la LPL, la lipasa hepática y la lecitin-colesteroltransferasa (L-CAT) esta condicionada por ellos (127).

La homeostasis del potasio también está influida por el SNS. Estudios en animales demostraron que la infusión de A producía una elevación inicial seguida de una caída prolongada de los niveles de potasio sérico (128). Este descenso es independiente de insulina, aldosterona y excreción renal, pero está mediado por receptores adrenérgicos beta2 que requieren la activación de la adenilato-ciclasa y la estimulación subsecuente del sistema ATPasa Na/K que introduce potasio en el músculo esquelético. Además, la inhibición de los receptores beta2 incrementa la hiperkaliemia inducida por el ejercicio (129).

-Otros efectos no metabólicos:

Los efectos pulmonares de la activación del SNS incluyen broncodilatación e hiperventilación a través de los receptores beta₂, lo que aumenta el aporte de oxígeno y contrarresta la acidosis metabólica.

La agregación plaquetar es estimulada tanto por la adrenalina como por la noradrenalina (130).

Los efectos sobre el comportamiento incluyen todos aquellos que permiten la reacción de alerta o defensa, la "flight or fight reaction" de los anglosajones: disminución de la percepción de fatiga psicológica o muscular, aumento de la alerta y de la capacidad de concentración, mejora de la realización de tareas perceptivo-motoras incluso en presencia del temblor inducido por la propia activación simpática (131).

-Efectos fisiológicos:

La respuesta cardíaca a la estimulación simpática incluye taquicardia (efecto cronotrópico positivo), aumento de la contractilidad (efecto inotrópico positivo), aceleración de la velocidad de conducción atrioventricular, disminución del período refractario y aumento de la irritabilidad ventricular. Todos los anteriores mediados por receptores beta₁ cardíacos. A nivel vascular, la activación del SNS

a través de los receptores alfa produce vasoconstricción renal, cutánea y esplácnica, venoconstricción (que deriva la sangre hacia corazón y pulmones) y descenso de las resistencias a nivel de músculo esquelético (lo que aumenta el flujo sanguíneo a este nivel). En consecuencia, aumenta el gasto cardíaco (efecto beta-adrenérgico) y las resistencias periféricas (efecto alfa-adrenérgico) y por tanto la tensión arterial. Además, se redistribuye el gasto cardíaco asegurando el aporte a corazón, cerebro, pulmones y músculo esquelético y disminuyendo el flujo sanguíneo en riñones, tracto gastrointestinal y piel. En general, durante la descarga simpática el flujo coronario se mantiene gracias al incremento de la presión de llenado diastólico (132).

Los riñones tienen una rica inervación simpática que permite la regulación neural de la vasculatura renal, la secreción de renina y la función tubular. Se ha descrito que esta inervación simpática es más intensa en la región de las arteriolas aferentes (133).

La vasoconstricción de las arterias renales por la estimulación de los receptores alfa condiciona la disminución del flujo plasmático renal y consecuentemente del filtrado glomerular, disminuyendo la carga de sodio filtrado. Por otra parte, se produce una redistribución del

flujo sanguíneo desde la corteza hacia la médula renal descendiendo la presión hidrostática peritubular, lo que conlleva un aumento de la reabsorción del sodio. En consecuencia, el resultado de la estimulación simpática sobre las arterias renales es la disminución de la excreción renal de sodio.

Parece que la estimulación simpática puede afectar directamente la reabsorción del sodio en el túbulo contorneado proximal sin alterar el flujo renal o la tasa de filtración glomerular. Dibona afirma que esto ocurre virtualmente en todos los segmentos de la nefrona y que es mediado por receptores alfa1 postsinápticos localizados en la unión neuroefectora de la membrana basal peritubular y que sería a más altas frecuencias de descarga simpática cuando se afectaría el flujo renal (134).

El efecto de la activación simpática sobre el sistema renina-angiotensina renal es directo e independiente de los cambios vasculares (134). La estimulación de los receptores beta origina liberación de renina, producción de angiotensina II y secreción de aldosterona. La aldosterona aumenta el intercambio sodio-potasio, reteniendo sodio y permitiendo una expansión de volumen.

En condiciones fisiológicas con función renal normal, según aumenta la tensión arterial se aumenta la excreción de sodio y agua restaurándose la presión a la normalidad a expensas de disminuir el volumen extracelular. Ya que la actividad simpática renal disminuye la excreción de sodio, una actividad aumentada podrá alterar la relación entre tensión arterial y natriuresis con lo que se precisarán mayores niveles de presión para iniciar la diuresis (136).

-Acciones de la Dopamina

En 1974, Alexander et al observaron que la sobrecarga salina incrementaba la excreción urinaria de dopamina y que esta se correlacionaba directamente con el cloruro sódico aportado (137). Por otra parte, los antagonistas de la dopamina o la inhibición de la síntesis de dopamina renal, disminuyen la respuesta natriurética. Así, la inhibición de la DOPA-descarboxilasa atenúa la respuesta natriurética a la infusión de salino en un 50 %, disminuyendo el sodio urinario y la dopamina excretada por orina (138). Sin embargo, parece que la DOPA participa también en la regulación del control renal del volumen extracelular, comportándose como una neurohormona, ya que la sobrecarga de sal eleva tanto la dopamina como la DOPA urinarias (125).

La dopamina exógena induce natriuresis por ejercer tanto acciones hemodinámicas como tubulares directas y por interactuar con otras hormonas que influyen en la función renal.

La administración de dopamina aumenta el gasto cardíaco y las resistencias periféricas y por tanto la tensión arterial. Se eleva, por esto y por la vasodilatación selectiva renal inducida por la dopamina, el flujo plasmático renal y la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, la dopamina a concentraciones fisiológicas ejerce un efecto hipotensor por su acción vasodilatadora tanto directa como indirecta, debida a la inhibición de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas renales (receptores DA₂ presinápticos) y por su acción natriurética.

El mecanismo íntimo por el que la dopamina induce natriuresis es aun objeto de estudio. Parece que la dopamina, vía receptores DA₁, inhibe la actividad de la bomba Na-K-ATPasa en el túbulo proximal. Bertorello y Aperia encontraron que la actividad Na-K-ATPasa en los segmentos proximales de los túbulos renales de ratas con dieta alta en sodio era significativamente menor que la de ratas en dieta con contenido normal de sodio y que esta diferencia desaparecía cuando se inhibía la formación de

dopamina (139). Por otra parte, Felder et al observaron que, a nivel del borde en cepillo de la membrana del túbulo proximal, la estimulación de los receptores DA1 induce la inhibición AMPc dependiente del contratransporte Na^+-H^+ (140).

La dopamina interactúa con otros sistemas neurohormonales que participan en la homeostasis hidrosalina. La dopamina bloquea la secreción de aldosterona a través de su acción sobre los receptores DA2 de la capa glomerular de la suprarrenal (141). Horton et al observaron que la dopamina, a través de los receptores DA1, estimula la liberación de renina a la circulación general y la producción de PG I2 (142).

En resumen, las acciones hemodinámicas y tubulares directas, así como los efectos endocrinos, contribuyen a la natriuresis inducida por la dopamina.

1.4. ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

1.4.1. MODELOS EXPERIMENTALES

En diversos modelos experimentales se ha evidenciado la participación del SNS en el inicio o en el mantenimiento de la HTA. Esto se ha comprobado en las ratas genéticamente hipertensas (GHR), en las espontáneamente hipertensas (SHR), en varios modelos de hipertensión renal y vasculorrenal, en las ratas DOC-sal sensibles y en ratas hipertensas tras deaferentación de los baroreceptores.

Aunque ninguno de estos modelos de hipertensión experimental es idéntico a la HTA esencial humana, son las SHR las que parecen imitarla en diversos aspectos. En estos animales se han encontrado tasas elevadas de actividad simpática registrada directamente en las terminaciones nerviosas (143). También se ha observado niveles elevados de NA plasmática, principalmente en las SHR jóvenes, siendo en las ratas adultas esta elevación menos consistente (144). Al igual que en humanos, estas ratas jóvenes presentan presiones arteriales elevadas a expensas de un aumento en el gasto cardíaco.

Se ha postulado que lo que estaría alterado en las SHR sería el patrón de respuesta al estrés más que la propia actividad del SNS. El hipotálamo podría intervenir a nivel central en la respuesta simpática exagerada al estrés (145). La actividad simpática eferente renal basal está elevada y la excesiva respuesta simpática renal durante condiciones desfavorables se asocia con descensos agudos en la excreción de sodio (134). Este incremento neurógeno en la retención de sodio podría explicar porqué elevaciones agudas de la tensión arterial producen HTA crónica y porqué la denervación renal retrasa el desarrollo de HTA en las SHR (146).

Fields et al observaron que en las SHR jóvenes la dieta pobre en sodio hace descender la tensión arterial pero no afecta al recambio de noradrenalina a nivel del corazón ni de las arterias mesentéricas, por lo que la reducción de la presión no parece estar asociada al descenso de la actividad simpática (147).

Otros estudios en SHR indican una hiperinervación simpática del árbol vascular y niveles elevados de noradrenalina en el tejido vascular (148). En las SHR las ramificaciones de las fibras nerviosas adrenérgicas son más densas, quizás por un ajuste neuronal local al aumento de la conducción nerviosa central en esta cepa. Ello podría explicar porqué

la liberación del neurotransmisor por impulso y unidad de tejido parece estar incrementada en la HTA precoz de las SHR (149).

Muchos son los trabajos que han descrito una excesiva liberación de noradrenalina durante la estimulación regional simpática del tejido vascular, principalmente en las SHR jóvenes. Esta excesiva liberación podría estar relacionada con un defecto en la modulación presináptica de la liberación de noradrenalina por los receptores alfa-2 (150), con una excesiva respuesta de los receptores presinápticos para la angiotensina II (151) o con una pobre respuesta presináptica a las prostaglandinas (152).

Se han descrito múltiples alteraciones en la síntesis de catecolaminas y en los receptores a nivel cerebral, pero ninguno de los estudios ha mostrado resultados convincentes. Koepke et al sugieren la participación de los receptores centrales alfa-2 y beta-2 en las respuestas antinatriurética y simpática excesivas tras el estrés en las SHR (153).

Por otra parte, los cambios hipertróficos en el corazón y en los vasos de las SHR parecen depender de mecanismos adrenérgicos. La actividad simpática ejerce un efecto trófico en el desarrollo de las vasos sanguíneos. En SHR

recién nacidas, la administración de un anticuerpo del factor de crecimiento nervioso combinado con guanetidina (que vacía los depósitos de noradrenalina) previene completamente el desarrollo de HTA. Además, la administración de agentes simpaticolíticos es capaz de prevenir los cambios hiperplásicos en las arterias de pequeño calibre (154). Las alteraciones vasculares estructurales en las pequeñas arterias y en las arteriolas de las SHR pueden detectarse precozmente a los 15 días del nacimiento, cuando las cifras de tensión arterial aun son normales, hecho que apoya la idea de que la hipertrofia cardiovascular no es únicamente una consecuencia de la presión elevada de forma mantenida (155).

1.4.2. SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN HUMANOS

Dado que el SNS es un sistema que participa en la regulación de la tensión arterial, es lógico suponer que una alteración en su actividad podría ser la causa de la HTA. Ya en 1954 Goldenberger et al observaron que la administración de catecolaminas producía una elevación del gasto cardíaco y del pulso (156). Un año después, Doyle et al advierten del componente neurogénico de la HTA: la caída de la tensión arterial tras el bloqueo ganglionar era mayor en los sujetos hipertensos que en los normotensos.

Sugirieron que, en muchos hipertensos, la elevación de la tensión arterial sería el resultado de un aumento en la estimulación nerviosa de los vasos o en la reactividad de los mismos a tal estimulación (157).

Sin embargo, desde la década de los cincuenta hasta la actualidad, los múltiples trabajos realizados en humanos no han sido en modo alguno concluyentes acerca del posible papel del SNS en la etiopatogenia de la HTA. Esto en gran parte es debido a la dificultad para poner de manifiesto dicha actividad. Hasta ahora el método menos invasivo y más empleado en la clínica es la determinación de las catecolaminas plasmáticas, si bien no carece de limitaciones.

Goldstein realizó una revisión crítica de los principales estudios comparativos realizados hasta principios de los ochenta en los que se habían empleado los niveles plasmáticos de catecolaminas como reflejo de la actividad del SNS (158). La mayoría de los 78 estudios revisados mostraban niveles más elevados de catecolaminas plasmáticas en los sujetos hipertensos con respecto a los normotensos, pero sólo en el 39% de dichos estudios tales diferencias en los niveles de noradrenalina y en el 48 % en los niveles de adrenalina eran estadísticamente significativas. El autor analiza las distintas variables que podrían

influir en tal disparidad de resultados en los distintos estudios. El tamaño de la muestra, la técnica empleada en la determinación de las catecolaminas plasmáticas, el sexo, la raza, el índice de masa corporal o la severidad de la HTA no parecen intervenir en las diferencias encontradas. Sin embargo, no sucede lo mismo al analizar la edad de los sujetos. En los estudios en los que tanto el grupo de hipertensos como el de normotensos tenían edades por debajo de los 40 años, las catecolaminas plasmáticas eran significativamente mayores en los hipertensos (*Tabla II*). Además, en este grupo no aparecía correlación entre la edad y los niveles de noradrenalina a diferencia de lo que ocurría en el grupo de normotensos.

Otro aspecto que parecía influir en los resultados de los estudios era el que se tratara de hipertensos con HTA establecida o con HTA límite. El 56 % de los grupos con HTA establecida presentaba niveles significativamente mayores de noradrenalina que los controles, mientras que sólo el 26 % de los grupos de HTA límite mostró tal diferencia. Aun más, 14 de los 15 grupos de hipertensos con HTA establecida mostraban niveles elevados de noradrenalina respecto a los grupos control.

TABLA II

VARIABLE	H (pg/ml)	N (pg/ml)	n	p
NA, F	200±95	146±45	11	0.001
NA, COMPT	289±142	227±119	34	0.001
NA, PNMT	302±162	260±142	18	0.01
NA, HPLC	436±156	353±94	1	---
NA, R	294±150	239±128	52	0.001
NA, todos los estudios	280±140	225±113	64	0.001
TC	390±172	255±72	12	0.001
A	56±45	43±38	31	0.01
DA	71±63	65±45	6	n.s.

H: grupos de hipertensos; N: grupos de normotensos.
 TC: catecolaminas totales. R:método radioenzimático;
 COMT: radioenzimático con catecol-O-metiltransferasa;
 PNMT: radioenzimático con feniletanolamina-N-metiltransferasa. HPLC: cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica.

Por otra parte, en los grupos de hipertensos con frecuencias cardíacas más altas se observaba una correlación significativa con los niveles de adrenalina.

En cuanto a los valores de dopamina, sólo cinco de los trabajos revisados los analizan, ninguno de ellos evidencia diferencias significativas entre normotensos e hipertensos.

Otro aspecto interesante de las revisiones realizadas por Goldstein (158,159,160) es el de la metodología empleada en los estudios sobre catecolaminas plasmáticas. Las características del grupo control raramente se detallan, ni siquiera se citan sus rangos de tensión arterial, o la fuente de los casos control. Además existen una serie de factores tiempo como son el período sin medicación antes de obtener la muestra, la hora del día en que se extrae la sangre, el tiempo de reposo en supino o con el compresor colocado. Prácticamente en ninguno de los trabajos se mencionan estas circunstancias, todas ellas parecen influir en los niveles de catecolaminas en plasma.

Un gran número de estudios han probado que según aumenta la edad hay una elevación gradual de la concentración de noradrenalina plasmática al igual que una tendencia a incrementarse de los valores de tensión arterial, tanto en normotensos como en hipertensos (161). La opinión más

generalizada es que exista una menor sensibilidad barorreceptora con la edad por lo que debe aumentar la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas aunque también se valora la posibilidad de un menor aclaramiento plasmático de noradrenalina en los ancianos.

Meredith et al, en un grupo de normotensos, no encuentran correlación entre la edad y las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina, ni tampoco un aumento en la actividad simpática total o a nivel renal y cardíaco con la edad. Sin embargo, a nivel del corazón la liberación de noradrenalina aumentaba y la recaptación de noradrenalina disminuía con la edad (162).

El grupo de Messerli estudia un grupo de 77 hipertensos límite y 38 normotensos, observando un incremento con la edad de la noradrenalina plasmática en los hipertensos y en el grupo total pero no en los normotensos. La adrenalina tendía a disminuir con la edad en los dos grupos de estudio, mientras que la dopamina no mostraba ningún patrón de relación con la edad de los sujetos (45).

Severs et al determinaron los niveles plasmáticos de noradrenalina en reposo y tras estímulo con cambio postural en pacientes con HTA esencial y en normotensos. En estos hubo una relación lineal positiva entre la edad y la

noradrenalina plasmática, pero esta correlación no se presentó en los hipertensos debido a los niveles más elevados de noradrenalina en los pacientes más jóvenes (163).

Idénticos datos presenta Goldstein tras determinar las catecolaminas plasmáticas en 191 hipertensos y 129 normotensos. No encuentra relación entre edad y noradrenalina basal en el grupo de hipertensos y sí en el de normotensos. Al dividir sus grupos en menores y mayores de 40 años observa que los hipertensos jóvenes tienen niveles de noradrenalina significativamente superiores a los del grupo de normotensos jóvenes, no existiendo tales diferencias entre los dos grupos de más de 40 años (164). Así parece deducirse que en los hipertensos no ancianos o en edades tempranas, la relación directa edad-niveles de noradrenalina no se manifiesta, mientras que en edades más avanzadas el patrón de elevación de la noradrenalina con la edad se asemeja al de los normotensos.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una hiperactividad simpática en la HTA, siendo prácticamente imposible comentar todos; pero sí al menos destacar los de mayor calidad metodológica.

De Champlain et al determinaron las catecolaminas circulantes en 15 sujetos normotensos y 22 pacientes hipertensos esenciales, con edades comprendidas entre 20 y 56 años, tras 20 minutos de reposo en supino. Los valores de catecolaminas séricas fueron significativamente superiores en el grupo de hipertensos que en el de normotensos (0.370 ± 0.032 ng/ml vs 0.218 ± 0.014 ng/ml, $p < 0.01$). Más de la mitad de los hipertensos tenían catecolaminas circulantes por encima del nivel máximo detectado en normotensos. Cuando los sujetos hipertensos fueron separados en dos grupos: normoadrenérgico (valores de catecolaminas dentro del rango de los normotensos: 0.206 ± 0.020 ng/ml, 13 pacientes) e hiperadrenérgico (9 pacientes), se observó que tenían características cardiovasculares diferentes. El grupo normoadrenérgico presentaba menores cifras de TA sistólica y frecuencias cardíacas más bajas. Esto sugiere que el SNS juega un papel importante en la elevación de la tensión arterial en un grupo importante de hipertensos (165).

Similares observaciones son las publicadas por DeQuattro y Chan tras determinar las catecolaminas plasmáticas en 27 hipertensos y 25 controles. El 26 % de los hipertensos tenía valores de catecolaminas por encima de la media más dos desviaciones estándar de los valores hallados en normotensos (166)

Las catecolaminas totales pueden ser un índice de la actividad del SNS, pero ya se ha descrito que no participan de la misma forma noradrenalina, adrenalina y dopamina en tal actividad. Resulta importante conocer los niveles de cada una por separado e incluso la relación entre ellos. Así, DeQuattro et al midieron el contenido en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR) de noradrenalina, adrenalina, dopamina, normetanefrina y 4-hidroxi-metoxi-fenilglicol (MHPG) en 66 hipertensos esenciales y 24 pacientes normotensos con trastornos neurológicos menores. Encontraron niveles de noradrenalina y normetanefrina elevados en plasma y LCR en los hipertensos jóvenes con HTA ligera, siendo los niveles de adrenalina similares en normotensos e hipertensos. El contenido de dopamina fue inferior en los hipertensos al igual que el cociente DA/NA. Se evidenciaron correlaciones entre las cifras de noradrenalina, tanto en plasma como en LCR, y el nivel de tensión arterial. Concluyen que los niveles elevados de neurohormonas y sus metabolitos en algunos pacientes con HTA podría relacionarse con el aumento de la síntesis y liberación de noradrenalina neural (167).

Más recientemente, Kuchel et al midieron noradrenalina, adrenalina y dopamina plasmáticas libres y conjugadas y noradrenalina, dopamina y su metabolito el ácido homovanílico en orina en 135 hipertensos esenciales y en

controles. Los pacientes fueron subdivididos en hipertensos lábiles o límite y en hipertensos establecidos. Cuando se consideraron todos los hipertensos como un solo grupo se observó que presentaban un cociente DA/NA urinario menor y cifras mayores de noradrenalina (tanto libre como conjugada), adrenalina y dopamina al comparar con los controles. En los hipertensos límite, la elevación de las catecolaminas plasmáticas fue principalmente a expensas de dopamina sulfatada, existiendo igualmente una mayor excreción urinaria de ácido homovanílico que en el resto de los hipertensos.

Podría aceptarse, pues, que existirían dos patrones diferentes de HTA respecto a la dopamina. Un estado hiperdopaminérgico en la HTA límite o inicial y un estado hipodopaminérgico en la HTA establecida (168).

La mayoría de los estudios parecen coincidir que es en las fases tempranas de la hipertensión cuando se evidencian las diferencias en la actividad del SNS con respecto a los normotensos.

Hofman et al midieron las concentraciones plasmáticas de noradrenalina en 38 jóvenes con edades entre 13 y 23 años que habían sido seguidos durante 2-4 años desde que se les encontraran presiones iniciales iguales o por encima de

140/90 mmHg y en 39 sujetos control de similar edad y de la misma población. Los sujetos que eran hipertensos cuando se determinó la noradrenalina presentaban mayores niveles de noradrenalina en comparación con sus controles (351 ± 26 pg/ml vs 248 ± 29 pg/ml, $p < 0.011$). Aun más, en aquellos sujetos en los que la tensión arterial había descendido menos de un 5 % durante el período de seguimiento, la concentración media de noradrenalina fue de 363 ± 27 pg/ml comparada con 271 ± 29 pg/ml en sus controles. Es decir, la diferencia en los niveles de noradrenalina fue principalmente a expensas del grupo de hipertensos que presentó menor descenso tensional a lo largo del tiempo. Unicamente en el grupo de normotensos hubo correlación entre la edad y las cifras de noradrenalina plasmática. En ambos grupos del estudio se observó una correlación positiva entre la noradrenalina y la TA sistólica (169).

Este mismo grupo, en 1981, publica un interesante trabajo, realizado con una muestra de similares características al anterior estudio, en el que se evidencia igualmente unos niveles más elevados de noradrenalina plasmática en los hipertensos iniciales (336 ± 146 pg/ml) que en los normotensos control (281 ± 126 pg/ml). Pero además, los hipertensos que presentaban cifras mayores de actividad de renina plasmática tenían la noradrenalina plasmática más elevada (442 ± 70 pg/ml, $n=6$) que los que presentaban una

actividad de renina plasmática normal (324 ± 100 pg/ml, $n=33$, $p<0.001$). Esta asociación de niveles altos de PRA y noradrenalina confirmaría el origen neurogénico de la HTA esencial (46).

Kjeldsen et al, estudian un grupo de 61 varones con HTA ya establecida, todos ellos con una edad de 50 años y observan que tanto la adrenalina venosa como la noradrenalina arterial eran superiores en estos sujetos en comparación con un grupo control. Encuentran además, tras un análisis multivariable, que la noradrenalina arterial resulta ser la única variable independiente predictora de la tensión arterial en el grupo de hipertensos. Pero no se tuvo en cuenta que el grupo de hipertensos tenía un índice de masa corporal muy superior al de normotensos, ni se señaló el tiempo de diagnóstico de HTA entre otros aspectos, lo que hace discutible la validez de las diferencias encontradas en los niveles de catecolaminas entre ambos grupos de sujetos (170).

Böhm et al siguieron las tensión arterial y los niveles de catecolaminas plasmáticas durante un total de 7 años en 26 individuos con HTA límite y 24 normotensos. Durante el período de observación, cinco sujetos con HTA límite pasaron a desarrollar HTA definida. Estos mostraron concentraciones de adrenalina y noradrenalina

persistentemente altas en reposo en comparación con los normotensos y los HTA límite, sugiriendo que los sujetos que desarrollan HTA establecida en el curso de los años son los que presentan una actividad simpática aumentada (171).

Otro estudio longitudinal en hipertensos límite es el realizado por Küchel et al. Estudiaron las catecolaminas totales, conjugadas y sus metabolitos urinarios en 135 hipertensos, observando que en estos los niveles de noradrenalina, adrenalina y dopamina libres y conjugadas eran superiores a los de los controles normotensos de igual edad. Sin embargo en el subgrupo de HTA límite el incremento en los niveles de catecolaminas era a expensas fundamentalmente de dopamina sulfatada, presentando una eliminación urinaria elevada de ácido homovanílico y una PRA aumentada. Durante un seguimiento de 7-12 años de los 29 sujetos con HTA límite observaron que los en los 5 que desarrollaron HTA establecida los niveles de DA sulfatada y noradrenalina libre retornaron a valores normales. Estos autores sugieren que el estado hiperdopaminérgico observado en la HTA límite es un mecanismo de defensa antihipertensiva, frente a la acción vasoconstrictora y/o antinatriurética de factores como noradrenalina, angiotensina II o endotelina, que va decayendo conforme se evoluciona hacia la HTA establecida (168).

Incluso en sujetos normotensos se ha observado la existencia de mayores niveles de catecolaminas plasmáticas en aquellos individuos situados en los percentiles más altos de la distribución de la tensión arterial en comparación con aquellos situados en los percentiles inferiores, evidenciándose una correlación entre la tensión arterial y las catecolaminas plasmáticas. Así lo describen Beilin et al tras estudiar las presiones y las catecolaminas plasmáticas de 18 normotensos (edades 20-45 años). El grupo de sujetos con presiones en el percentil alto presentó cifras mayores de noradrenalina y adrenalina plasmáticas que sus controles con presiones en el percentil bajo. Existió una correlación positiva entre la TA diastólica y los niveles de noradrenalina libre y conjugada ($r=0.81$, $p<0.001$) (172).

Esta relación directa entre la tensión arterial y las catecolaminas en plasma ha sido descrita por diversos autores.

Louis et al estudian las catecolaminas en plasma basales y tras bloqueo ganglionar en 31 hipertensos, hallando una correlación positiva y significativa entre los niveles de noradrenalina y la cifras de tensión arterial. Igualmente, los cambios en la tensión se correlacionaban con los cambios en la noradrenalina plasmática tras el bloqueo

(173). Tuck et al observaron que el ritmo circadiano de la tensión arterial era acompañado por unos cambios similares en los niveles de noradrenalina y PRA plasmáticos a lo largo de las 24 horas, existiendo una correlación significativa entre la tensión arterial y la noradrenalina tanto en el grupo de hipertensos como en el de normotensos control (174).

En el ya mencionado trabajo de Kjeldsen et al se encontró una relación significativa entre los niveles de tensión arterial y noradrenalina arterial y venosa y adrenalina en sangre arterial (170).

1.4.3. POSIBLES MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

1.4.3.1. ALTERACIONES DE LA CINETICA DE LA NORADRENALINA.
Parece evidenciada en diversos estudios la existencia de niveles elevados de noradrenalina en plasma en determinadas poblaciones de hipertensos, lo que sugiere una hiperactividad del SNS. Pero la noradrenalina plasmática sólo proporciona una muy indirecta medida de la tasa de descarga simpática. La concentración de noradrenalina en plasma está determinada no sólo por el paso a plasma tras su liberación, sino también por la tasa de aclaramiento desde la circulación. Ambos pasos pueden ser estudiados

mediante técnicas con radiotrazadores (175). El aclaramiento de noradrenalina plasmática es normal en los hipertensos (107), por lo que los niveles elevados de noradrenalina son debidos a un aumento en el paso de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas a la circulación. Esto puede ser originado por un incremento en la actividad nerviosa o por un defecto en la recaptación neuronal de noradrenalina o por ambos.

Varios estudios han demostrado menor recaptación neuronal de noradrenalina en algunos pacientes con HTA. Esler et al así lo observan al estudiar la cinética de la noradrenalina en un grupo de hipertensos. Los sujetos en los que la tasa de paso a plasma de noradrenalina estaba aumentada, presentaban un defecto en la recaptación neuronal de la noradrenalina (176). Por otra parte, cuando se ha registrado directamente la actividad simpática en los músculos esqueléticos en pacientes con HTA, no se ha encontrado ninguna alteración (177).

Cuando se utiliza noradrenalina marcada para cuantificar el paso de noradrenalina a plasma en distintos órganos, se observa que es principalmente a nivel cardíaco y renal donde la tasa de liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas a plasma está más elevada, especialmente en hipertensos jóvenes con niveles altos de

renina (178). Además, la magnitud del incremento en el paso a plasma está relacionado directamente con el nivel de actividad de renina (179), e inversamente con la edad del paciente (180). Todo ello sugiere que el flujo simpático en riñones y corazón está selectivamente activado en las fases tempranas de la HTA.

1.4.3.2. EL PAPEL DE LA ADRENALINA.

La adrenalina plasmática también se encuentra elevada en los hipertensos con niveles altos de noradrenalina, si bien algunos grupos de trabajo describen una pobre correlación entre las concentraciones plasmáticas de ambas. La adrenalina puede incrementar la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas estimulando los beta-receptores presinápticos o causando hipokaliemia, la cual podría suprimir la actividad de la Na/K-ATP y la recaptación neuronal de la noradrenalina (uptake-1) (181).

Además, se ha sugerido que la adrenalina, tras su captación por los nervios simpáticos, puede ser liberada durante la estimulación simpática y, por una acción a nivel de los beta-receptores presinápticos, aumentar la liberación de noradrenalina (182, 183). Por ello, algunos autores como Brown et al elaboraron la " hipótesis de la adrenalina ", sugiriendo que la anomalía primaria en la HTA esencial sería un aumento en la excreción de adrenalina por la

médula suprarrenal que a su vez sería la causante de un incremento en la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas, actuando no como hormona sino como coneurotransmisor (184).

1.4.3.3. CAMBIOS EN LOS RECEPTORES.

Se ha postulado que la HTA podría ser un ejemplo de una enfermedad de receptores. En el riñón de animales genéticamente hipertensos hay un incremento en el número de receptores adrenérgicos (185). Sin embargo en la clínica es difícil de estudiar, utilizándose técnicas con radioligandos, si bien en células periféricas. Es discutible aceptar que los hallazgos en plaquetas o en leucocitos se puedan extrapolar a las posibles alteraciones en tejidos no accesibles como riñón o corazón. Aún así, el número de receptores α -adrenérgicos en plaquetas y de receptores β -adrenérgicos en linfocitos parece estar aumentado en sujetos hipertensos (186), aunque es imposible saber si esto es causa o efecto de una hiperactividad del SNS.

La sensibilidad a los β -receptores cardíacos y vasculares está reducida en pacientes con HTA límite, al parecer en respuesta al aumento en la conducción simpática (187). Según progresa la HTA, desciende más la sensibilidad de los

receptores β -adrenérgicos cardiovasculares y aumenta la sensibilidad vascular de los α -receptores (57).

1.4.3.4. ALTERACIONES EN LA RESPUESTA PRESORA.

Una alternativa a la medida de catecolaminas plasmáticas es la infusión de noradrenalina y la observación de las respuestas vasoconstrictora y tensional. Los sujetos hipertensos responden con incrementos exagerados de la tensión arterial y de las resistencias periféricas totales en comparación con normotensos (57). Para Esler esta respuesta vascular aumentada sería un factor importante en el mantenimiento más que en el inicio de la HTA (107). Por ello, el hallazgo de niveles normales de noradrenalina plasmática en hipertensos podría considerarse como una evidencia más de la alteración en el control neurohormonal de la HTA.

Weidmann et al estudian los niveles de noradrenalina tras bloqueo ganglionar con debrisoquina en sujetos normotensos y en hipertensos con HTA límite y HTA establecida. Todos tenían concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina similares antes del tratamiento. La noradrenalina descendió en los tres grupos pero el descenso de la tensión arterial fue mucho mayor en los sujetos con HTA establecida que en los otros dos grupos. Concluyen que la HTA es mantenida, al menos en parte, por la asociación

inadecuada de niveles de noradrenalina normales con sensibilidad presora a la noradrenalina aumentada (188). Incluso en miembros normotensos de familias hipertensas se ha evidenciado una respuesta presora aumentada a la infusión de noradrenalina, no encontrándose alteraciones en el tono simpático basal (189).

Egan et al estudiaron el mecanismo que justificara el incremento de la vasoconstricción mediada por los α -receptores en los hipertensos. Aunque las respuestas a la infusión intraarterial de noradrenalina fueron normales, el bloqueo alfa con fentolamina produjo mayores descensos en la resistencia vascular en los hipertensos que en los normotensos control, sugiriendo que el tono alfaadrenérgico elevado es secundario a una liberación aumentada de noradrenalina al árbol arterial (190). Sin embargo, en jóvenes prehipertensos con tensión arterial en el decil superior, se ha observado una menor respuesta al efecto cronotrópico del isoproterenol y al efecto presor de la fenilefrina con respecto a los controles en los deciles inferiores de la distribución de la tensión arterial (191). La excesiva respuesta presora puede ser el resultado de una combinación de los siguientes factores: adaptación cardiovascular (hipertrofia arteriolar subsecuente a la propia elevación de la tensión arterial), mecanismos intracelulares anormales que determinen una contracción del

músculo liso vascular, aumento en el número o en la afinidad de los receptores adrenérgicos y en los receptores para otros agonistas como la angiotensina II y vasopresina, liberación excesiva de noradrenalina de las terminaciones nerviosas secundaria a un aumento en la conducción simpática o a una alteración en la modulación presináptica de la liberación de noradrenalina, defecto en la eliminación de la noradrenalina desde la unión neuroefectora, defecto en la aferencia de información al cerebro desde los barorreceptores arteriales, los barorreceptores cardiopulmonares o los quimioceptores con la consecuente desinhibición del flujo simpático, procesamiento anormal de esta información, patrones de respuesta de los sistemas homeostáticos inapropiados, o interacciones inadecuadas entre neurohormonas a distintos niveles del eje simpático-neurovascular (106).

1.4.3.5. RESPUESTA A FARMACOS.

La valoración combinada de la actividad del SNS y de la respuesta a fármacos simpatolíticos o bloqueantes de los receptores adrenérgicos podía ayudar a evaluar la contribución del SNS en la HTA.

Los hipertensos hipernoradrenérgicos tienden también a presentar mayor respuesta depresora a la clonidina que los hipertensos con noradrenalina plasmática normal (192).

Masuyama et al observaron que todos los pacientes con niveles altos de noradrenalina y de PRA respondían bien al tratamiento con beta-bloqueante, mientras que sólo el 17 % respondía al tratamiento con diurético (193). Similares son las observaciones de Myers y DeChamplain: los hipernoradrenérgicos tenían mayores descensos de la tensión arterial durante el tratamiento con atenolol, mientras que la respuesta a la hidroclorotiazida no se relacionaba con la noradrenalina plasmática (194). Incluso la respuesta de la TA sistólica tras el bloqueo agudo alfa o beta adrenérgico está directamente relacionada con los niveles basales de noradrenalina (195).

1.4.3.6. RESPUESTA AL ESTRES.

La relación entre la HTA clínica y la respuesta del SNS al estrés físico y psíquico continúa siendo controvertida. Las diferencias en los niveles de noradrenalina plasmática son más evidentes durante el sueño que durante la vigilia. No parece existir un patrón generalizado en los hipertensos de aumento de respuesta simpática ante los diversos estímulos estresantes; sin embargo, en hipertensos límite jóvenes, Matsukawa et al encontraron una respuesta excesiva de la actividad simpática muscular durante el cold pressor test (196). Asimismo, Eliasson et al observaron que la hipertensión temprana parece estar asociada a una reactividad elevada tanto cardiovascular como simpática que

se manifiesta de forma más vidente con test mentales que con otros estímulos como el cambio de decúbito a ortostatismo o el cold pressor test (197).

Parece que el ejercicio físico de tipo dinámico es el mejor estímulo para poner en evidencia la reactividad del SNS. Sin embargo, no hay unanimidad en los resultados comunicados por los diversos autores acerca de las diferencias entre normotensos e hipertensos, debido fundamentalmente a errores metodológicos.

Tosti-Croce et al observaron un patrón similar de activación del SNS y del sistema renina angiotensina durante el ejercicio agudo en hipertensos y en normotensos (198). Sin embargo, Cesarola et al sí encuentran una mayor respuesta al ejercicio (aumento de la adrenalina plasmática y de la PRA) en los hipertensos límite en comparación con los sujetos con HTA establecida y los normotensos control, independiente de la edad (199).

1.4.4. SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO Y HEMODINAMICA CARDIACA.

La posibilidad de que una hiperactividad del SNS pueda condicionar el patrón hemodinámico observado en las distintas fases de la HTA ha sido objeto de estudio por diversos autores.

El gasto cardíaco elevado característico de la HTA inicial vuelve a rangos normales tras el bloqueo autonómico con atropina y propanolol (200). Falkner et al observaron que en algunos subgrupos de hipertensos jóvenes el gasto cardíaco estaba aumentado en relación con niveles elevados de noradrenalina plasmática (201). Messerli et al comprueban que el patrón hemodinámico de la HTA límite es similar al de los sujetos obesos, aumento del gasto, pero en los hipertensos la actividad simpática (medida mediante los niveles plasmáticos de catecolaminas) está aumentada a diferencia de lo que sucede en los obesos normotensos (202).

Sin embargo, Hofman et al, en un estudio ya comentado, describen que es la elevación de las resistencias periféricas totales observada en los hipertensos adolescentes la que se relaciona positivamente con la concentración de noradrenalina plasmática y con la PRA (46). Hallazgos similares a los descritos por Messerli et

al en hipertensos límite, en los que además observó que los niveles de noradrenalina aumentaban con la edad mientras que los de adrenalina disminuían. Esto podría explicar, según estos autores, la tendencia al paso en el perfil hemodinámico desde el gasto cardíaco aumentado en la juventud hacia las resistencias periféricas elevadas en el hipertenso de mayor edad (45).

Izzo et al, tras un análisis de regresión multivariable, encuentran relación entre las resistencias periféricas totales y la noradrenalina plasmática independientemente de la edad en sujetos con HTA establecida, así como una correlación negativa entre el volumen de eyección y el gasto cardíaco con noradrenalina plasmática. Estas correlaciones demostrarían los efectos independientes del SNS y la edad en la vasoconstricción sistémica y el descenso del gasto observado en la HTA establecida (203). La distensibilidad vascular, medida como el cociente entre el volumen de eyección y la presión del pulso, también está inversamente relacionada con el nivel de noradrenalina plasmática independientemente de la edad, por lo que la noradrenalina parece acelerar el proceso arteriosclerótico causado por la propia HTA y así condicionar una mayor elevación de las resistencias periféricas (132).

La transición hemodinámica, previamente descrita en capítulos anteriores, desde un gasto cardíaco elevado a resistencias periféricas elevadas puede explicarse como la transición de HTA iniciada "neurogénicamente" a HTA mantenida "no neurogénicamente". Esta es la hipótesis de algunos autores como Julius o Egan (44,204). El corazón del hipertenso se hace menos respondedor como resultado de la sobreestimulación simpática; es decir, se reduce la sensibilidad de los beta-receptores cardíacos. Al mismo tiempo, la respuesta de las arteriolas aumenta debido a la hipertrofia vascular, esto es, la sensibilidad de los receptores alfa-adrenérgicos aumenta conforme la HTA progresa. Así en la HTA establecida, las resistencias periféricas y la tensión arterial se mantienen elevadas a expensas de la disminución de la distensibilidad cardiovascular, la menor sensibilidad de los beta-receptores y mayor de la de los alfa-receptores y de la hipertrofia cardiovascular, sin que sea necesario un aumento de la actividad simpática.

1.4.5. ~~SODIO Y SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO.~~

En sujetos sanos y en modelos animales normales, la deplección de sal tiende a ascender la noradrenalina plasmática (205). Efectivamente, parece que la restricción salina es capaz de aumentar el tono simpático renal,

estimulando la reabsorción de sodio a través de distintos mecanismos aunque, según algunos autores (206), sólo de forma transitoria.

La estimulación simpática a nivel renal, a través de los receptores alfa-1, origina vasoconstricción, lo que supone un descenso del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, disminuyendo la carga de sodio y por consiguiente el sodio excretado. Por otra parte, dicha vasoconstricción renal condiciona una redistribución del flujo intrarrenal, disminuyendo el aporte a la zona cortical y aumentando la reabsorción de sodio a nivel tubular; la cual también se aumenta por la estimulación de los receptores alfa tubulares. Además, el efecto sobre los receptores beta condiciona la liberación de renina.

Por último, como ya se comentó en capítulos anteriores, la dopamina tiene acciones natriuréticas, incrementándose la excreción urinaria de dopamina tras la sobrecarga salina, por lo que participa en la regulación del equilibrio hidrosalino. Además, la sobrecarga salina reduce la respuesta de la aldosterona a la angiotensina II. Diversas investigaciones sugieren que la dopamina inhibe la secreción de aldosterona y puede contribuir a la respuesta disminuida de la aldosterona a la angiotensina II característica de los hipertensos no moduladores (207).

Kjeldsen observó que una dieta pobre en sodio producía una elevación de la noradrenalina y de la dopamina tanto plasmáticas como plaquetarias. Este aumento en el contenido de catecolaminas de las plaquetas condiciona una mayor agregabilidad plaquetar (208).

Anderson et al, midieron la actividad simpática en hipertensos límite y en normotensos mediante la determinación de las catecolaminas plasmáticas y microneurograma en nervio peroneal tras dieta hiposódica y tras sobrecarga salina. Observaron que, en ambos grupos de sujetos, la replección salina condicionó un descenso en la actividad simpática (registrada por neurograma) y en los niveles plasmáticos de noradrenalina, así como disminución de las cifras de TA diastólica (209). Sin embargo, los hipertensos sal-sensibles son incapaces de suprimir la noradrenalina plasmática tras sobrecarga salina como sucede en hipertensos sal-resistentes y en normotensos (210), existiendo una correlación positiva entre los niveles de noradrenalina plasmática y el índice de sal sensibilidad (211). Otros estudios han apuntado que los hipertensos sal-sensibles tienen niveles mayores de noradrenalina plasmática incluso durante dieta normosalina que los hipertensos sal-resistentes o los normotensos control (212).

Lee et al pusieron de manifiesto que en los hipertensos sal-sensibles no se produce el incremento normal de la excreción urinaria de dopamina durante la sobrecarga salina (213). Williams et al observan que la tendencia a retener sodio de los hipertensos no moduladores se acompaña de una disminución de la producción de dopamina intrarrenal (214).

Parece existir pues, relación entre el descenso de la noradrenalina plasmática y la elevación de la dopamina urinaria en respuesta a la dieta rica en sodio (213). Grossman et al en ratas (215) y Gill et al en humanos (216) observaron que en los individuos hipertensos sal-sensibles existía una menor captación renal de DOPA o una menor capacidad de conversión de DOPA en dopamina a nivel renal, por lo que un cociente DA/DOPA en orina bajo podría ser un marcador de sal-sensibilidad. Estos autores sugieren que la retención de sodio y el fallo en la capacidad para suprimir la actividad adrenérgica podrían ser factores que contribuyan en la etiopatogenia de la HTA de los hipertensos sal-sensibles (217).

1.4.6. ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO E
HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Los primeros indicios que relacionaron la actividad del SNS con la hipertrofia cardíaca proceden de estudios que emplearon agonistas y antagonistas simpáticos en animales de experimentación. La administración de isoproterenol o noradrenalina producía hipertrofia ventricular izquierda sin originar alteraciones hemodinámicas o modificaciones en la tensión arterial (218, 219, 220, 221). Asimismo, se observó que los simpaticolíticos bloqueaban o disminuían la respuesta hipertrófica frente al ejercicio, anemia o a la característica de otras formas de HTA experimental (222, 223, 224).

Por otra parte, la adición de cantidades subpresoras de noradrenalina a miocitos en cultivo produce su hipertrofia (225). Así es, Simpson demostró que la noradrenalina inducía la síntesis de proteínas en miocitos fetales cultivados "in vitro" a través de los receptores alfa-1 adrenérgicos de su superficie (226). Sin embargo, Garner et al atribuyen este efecto de la noradrenalina a la estimulación de los receptores beta adrenérgicos del miocardio (227). La acción hipertrofiante de la noradrenalina parece estar mediada por la activación de la adenilato-ciclasa, con el consiguiente aumento de los

niveles de AMP-cíclico (226). Además, también se ha demostrado que la noradrenalina estimula la expresión del proto-oncogen c-myc en miocitos en cultivo de ratas hipertensas (228). En ambos casos el resultado es la hipertrofia de las células miocárdicas.

En humanos, Corea et al observaron que el mayor espesor del septo interventricular observado en hipertensos límite no se relacionaba con la tensión arterial sino con los niveles de noradrenalina plasmática (229). Un año después este mismo grupo publicó los hallazgos en HTA establecida: tanto la tensión arterial como la noradrenalina plasmática aparecieron relacionadas con el grado de hipertrofia. Los grosores del septo interventricular y de la pared posterior así como la masa ventricular se correlacionaban positivamente con los niveles de tensión arterial y de noradrenalina plasmática (230). En el análisis multivariable se constató que el grosor del septo se relacionaba principalmente con la noradrenalina plasmática, mientras que el grosor de la pared posterior lo hacía fuertemente con la TA media. Pero cuando analizaron a los hipertensos dividiéndolos en subgrupos, en función de si presentaban criterios de hipertrofia o no y de los niveles de noradrenalina observaron que la TA media y la noradrenalina se relacionaban con el índice de masa ventricular únicamente en el grupo de pacientes con

criterios de hipertrofia, haciéndose esta relación fuertemente significativa ($r=0.89$) si se tenía en cuenta únicamente a los hipertensos con hipertrofia y niveles elevados (media + 2sd) de noradrenalina. Por ello, Corea et al postulan que la noradrenalina podría estar asociada con los factores presores únicamente en un subgrupo caracterizado por hipertrofia ventricular izquierda y niveles elevados de noradrenalina (231).

Gogn et al en 1990 comunicaron que en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, principalmente en aquellos con hipertrofia asimétrica, aparecían valores elevados de noradrenalina plasmática (232).

Incluso en normotensos hijos de hipertensos se ha evidenciado que cambios en los niveles de noradrenalina en rangos fisiológicos se relacionan con modificaciones en la masa ventricular (aumento del espesor del septo interventricular y del índice de masa ventricular izquierda) sin presentar alteraciones en la tensión arterial (233).

Pero la "hipótesis de las catecolaminas" aún no ha sido totalmente probada, ya que otras líneas de investigación sugieren que la actividad adrenérgica no juega un papel independiente en la génesis de la hipertrofia cardíaca. Así

es, puesto que en los estudios que emplean simpáticomiméticos y simpácolíticos no se han tenido siempre en cuenta los efectos sobre la tensión arterial y la hemodinámica cardíaca que condicionarían crecimiento del músculo cardíaco. Por otra parte, la simpatectomía no parece frenar el desarrollo de hipertrofia cardíaca en respuesta a diversas formas de HTA experimental (234).

Son interesantes las observaciones realizadas en un tipo de HTA caracterizado precisamente por una exacerbación de la actividad del SNS como es el caso de la HTA secundaria a feocromocitoma.

Fouad-Tarazi et al (235) estudiaron a 15 pacientes con feocromocitoma probado quirúrgicamente y 15 hipertensos esenciales. Se encontró hipertrofia en 6 pacientes con feocromocitoma y en 4 hipertensos esenciales. No se evidenció correlación entre la masa ventricular y la tensión arterial ni tampoco con los niveles plasmáticos de noradrenalina o adrenalina en ninguno de los dos grupos. Estos datos coinciden con los publicados previamente por Shub et al ya que la mayoría de sus pacientes (80 %) con feocromocitoma tenían una masa ventricular izquierda normal (236).

Estos hallazgos sugieren que ni las catecolaminas plasmáticas ni la tensión arterial per se son los únicos

factores que intervienen en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en la HTA. Aún más, la disociación entre el índice de masa ventricular y los niveles de catecolaminas circulantes observada en sujetos con feocromocitoma incide en la posibilidad de que sea la noradrenalina liberada localmente y la activación consecuente de los receptores miocárdicos la que condicione la hipertrofia cardíaca.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL :

El objetivo de este estudio fue confirmar el papel del sistema nervioso simpático, estimando su actividad mediante determinación de las catecolaminas circulantes, en las fases iniciales de la hipertensión arterial, comparándolo con su relevancia en hipertensos de edad media y ancianos.

OBJETIVO SECUNDARIO :

Asimismo nos propusimos, en un subgrupo de esta población de hipertensos, establecer las posibles relaciones entre concentraciones plasmáticas de catecolaminas y dimensiones del ventrículo izquierdo y hemodinámica cardíaca.

METODO

3.1. GRUPOS DE ESTUDIO.

3.1.1. PERFIL DEL GRUPO: características.

Participaron en el estudio tres grupos de sujetos:

-**hipertensos esenciales menores de 35 años** de edad, recién diagnosticados y que no estuvieran tomando medicación antihipertensiva (**HE**).

-**hipertensos esenciales mayores de 65 años** a los que se pudiera retirar la medicación antihipertensiva durante el estudio (**HEA**).

-**grupo control**: normotensos menores de 35 años y sin antecedentes familiares de HTA (**N**).

Además, comprendidos en el grupo de hipertensos jóvenes, 16 sujetos constituían un subgrupo con características bien descritas en anteriores estudios realizados por nuestro grupo ya que eran adolescentes que habían participado en el Estudio de Torrejón (77). Se trataba de adolescentes cuyas presiones arteriales se habían mantenido en los últimos cinco años persistentemente por encima del percentil 95 de la distribución de la tensión arterial para su edad y sexo (**HT**).

Por ello, en un segundo paso, se analizaron por separado a los hipertensos jóvenes procedentes del Estudio de Torrejón y los hipertensos jóvenes que habían sido enviados por sus médicos de cabecera para estudio a nuestra Unidad (HC).

Asimismo, de entre los sujetos normotensos se extrajo un subgrupo con características de edad y sexo similares al grupo de jóvenes hipertensos procedentes del Estudio de Torrejón (NC).

Por tanto, quedan definidos 5 grupos según el siguiente esquema:

*Hipertensos Jóvenes (HE)	42
*Hipertensos del Estudio de Torrejón (HT)	16
*Hipertensos derivados por médico cabecera (HC) ..	26
*Normotensos jóvenes (N)	39
*Normotensos control para grupo de Estudio de Torrejón (NC)	16
*Hipertensos ancianos (HEA)	13
<u>TOTAL</u> sujetos	94

3.1.2. FORMA DE SELECCION

Los sujetos hipertensos fueron seleccionados de entre los pacientes que acudían para ser estudiados y tratados en la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de San Carlos.

Los sujetos normotensos eran estudiantes, de diferentes facultades universitarias y de bachiller superior, que accedieron a participar en el estudio.

3.2. METODO.

A todos los individuos se les realizó historia clínica en la que se recogieron, entre otros, los datos correspondientes a antecedentes personales y familiares, edad, sexo y peso y talla y se calculó el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$).

A todos los hipertensos se les retiró la medicación antihipertensiva y se les recomendó dieta libre durante al menos las cuatro semanas previas al estudio.

Como parte de la exploración física se les tomó la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.

A cada uno de los sujetos participantes en el estudio se le extrajeron muestras de sangre para la determinación de las catecolaminas plasmáticas y se le hizo recoger orina de 24 horas para la cuantificación de los metabolitos urinarios de catecolaminas.

Como parte del estudio analítico de los hipertensos se determinaron los valores de creatinina en sangre (Cr) y aclaramiento de creatinina (CCr), sodio (NaU) y potasio (KU) en orina de 24 horas; así como la actividad de renina plasmática (PRA).

A los hipertensos jóvenes (HC), a los adolescentes hipertensos (HT) y a su grupo control (NC) se les practicó un estudio ecocardiográfico para valorar la morfología y hemodinámica cardíacas.

3.2.1. DETERMINACION DE TENSION ARTERIAL

Se tomó la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (FC) a todos los sujetos dos veces tras permanecer al menos 5 minutos en decúbito supino (TAS sup, TAD sup) y otra más al incorporarse tras pasar tres minutos en bipedestación (TAS bip, TAD bip).

Para la toma de tensión arterial se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión (237).

Se calculó la tensión arterial media (TAM) con la siguiente fórmula:

$$\text{TAM} = [(\text{TA sistólica} - \text{TA diastólica}) / 3] + \text{TA diastólica}$$

3.2.2. DETERMINACION DE CATECOLAMINAS.

Se determinaron los niveles plasmáticos de catecolaminas libres y totales: noradrenalina libre (NAL), adrenalina libre (AL), dopamina libre (DAL), noradrenalina total (NAT), adrenalina total (AT) y dopamina total (DAT).

3.2.2.1. Condiciones previas.

La extracción de sangre se realizó tras 12 horas de ayuno. Todos los sujetos evitaron, los tres días previos, el consumo de alimentos que contienen L-DOPA y DA como vainilla, plátanos o quesos fermentados (121).

Permanecieron en reposo durante 45 minutos en sedestación (238) en ambiente relajado y a temperatura agradable y constante. No se permitió a los sujetos de estudio fumar, hablar o leer durante el tiempo de reposo.

En todas las ocasiones, la extracción se realizó a primera hora de la mañana (238).

3.2.2.2. Toma de muestras.

Se extrajeron 10 ml de sangre de la vena antecubital mediante jeringuilla (no con Vacutainer), para pasarlo a tubos de ensayo con heparinato de litio. Inmediatamente (máximo 10 minutos) se centrifugaba a 4 °C durante 2-3 minutos. Si el plasma no iba a ser procesado en el momento, se congelaba a -20 °C.

3.2.2.3. Medición.

Las catecolaminas se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica (HPLC-ECD) según método convencional de Waters-Millipore y con equipo Waters (239).

Las dificultades técnicas impuestas por la necesidad de medir cantidades del orden de picogramos en muestras de plasma de un tamaño factible se han superado ampliamente gracias a los métodos radioenzimáticos y posteriormente

mediante las técnicas de cromatografía líquida con detección electroquímica, ya que con ambas técnicas la noradrenalina puede medirse de forma precisa en los rangos fisiológicos (240).

Desde su introducción en 1973 (241), el HPLC-ECD se ha impuesto como un método con mayor especificidad y similar sensibilidad que cualquiera de las variantes del método radioenzimático (242).

Una alícuota de 1.5 ml de plasma se empleó para la extracción de las catecolaminas libres. Estas se aislaron del resto de las catecolaminas de forma selectiva mediante adsorción sobre alúmina a un pH de 8.7. Otra alícuota de 200 microlitros de plasma se utilizó para la determinación de las catecolaminas totales previa hidrólisis ácida con ácido perclórico. Posteriormente se realizó la cuantificación de las catecolaminas mediante HPLC-ECD

3.2.2.4. **Crítica al método.**

Elegimos la determinación de los niveles plasmáticos de catecolaminas para poner en evidencia la actividad del sistema nervioso simpático porque, a pesar de las dudas acerca de su utilidad, esta prueba ha mostrado ser un índice específico aunque sólo moderadamente sensible de la actividad nerviosa simpática (132). Los cálculos basados

en estudios basales con infusión de catecolaminas, marcadas isotópicamente o no, han aumentado la posibilidad de poner en evidencia las características del intercambio nervioso simpático.

Desafortunadamente, estas técnicas son complejas y costosas. Una técnica más reciente para medir la actividad nerviosa simpática consiste en la medida directa del tráfico nervioso en las fibras simpáticas periféricas, pero es igualmente costosa y no es válida para todos los diseños experimentales y menos para los ensayos en humanos (132).

Como ya se ha descrito, los niveles de catecolaminas en plasma venoso representan no sólo el producto de la secreción medular y nerviosa simpática sino también la recaptación por las terminaciones nerviosas, la degradación metabólica, la recaptación en los tejidos no neurales, la unión a receptores postsinápticos y la difusión entre la unión simpática y la circulación general. Es decir, la concentración plasmática de noradrenalina, principalmente, es el resultado neto de la tasa de liberación a plasma y el aclaramiento desde el plasma. Sin embargo, se ha observado una relación directa y significativa de los niveles plasmáticos de noradrenalina con la actividad simpática registrada individualmente en las fibras

nerviosas simpáticas (243) al igual que con las evidencias clínicas de aumento de la conducción simpática (244).

En la mayoría de los casos, las concentraciones plasmáticas de noradrenalina no son lo suficientemente elevadas para influir directamente la función cardiovascular: se requerirían concentraciones de hasta tres veces los niveles encontrados normalmente en bipedestación (245). Sin embargo, Esler (246) y Hjendahl (247) consideran que una adecuada medición de las concentraciones de noradrenalina plasmática podría utilizarse como marcador de la actividad nerviosa simpática en el sistema cardiovascular y en otros tejidos.

Así pues, aunque la determinación de los niveles plasmáticos de catecolaminas o de los niveles urinarios de sus metabolitos no carecen de críticas sí hemos de reconocer que, a nivel de la práctica clínica, constituyen el único método accesible.

Las técnicas de laboratorio para la determinación de las catecolaminas plasmáticas son tediosas y complicadas. Los métodos fluorimétrico y radioenzimático han sido los más empleados hasta principios de los años noventa. Los resultados obtenidos parecen variar dependiendo de la técnica empleada, pues en la revisión efectuada por

Goldstein (158) 8 de los 11 (73 %) estudios que utilizan la técnica fluorométrica para determinar catecolaminas son positivos, es decir, encuentran diferencias significativas en los niveles de catecolaminas plasmáticas entre los normotensos y los hipertensos, mientras que 17 de los 35 (33 %) trabajos que utilizan técnicas radioenzimáticas dan resultados positivos (chi cuadrado: 4.40, $p < 0.05$). Solamente en un estudio se empleó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Por otra parte, el método radioenzimático es escasamente válido para determinar dopamina ya que esta existe en plasma predominantemente en forma conjugada (158).

Además, las concentraciones de noradrenalina y especialmente de adrenalina son extremadamente pequeñas, del orden de 250 y 50 pg/ml respectivamente, mientras que la dopamina tiene una gran variabilidad individual.

Debido a la complejidad y escasa rentabilidad de las técnicas radioenzimáticas y fluorimétricas, nosotros empleamos la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con detección electroquímica ya que es una técnica menos complicada y de mayor especificidad que cualquiera de las modificaciones de la técnica radioenzimática (242).

Otro aspecto a considerar es que las muestras de sangre tienen que ser manejadas rápida y cuidadosamente para evitar la oxidación de las catecolaminas. Por ello, en nuestro estudio, la extracción de sangre se realizaba a los sujetos de uno en uno en una habitación del hospital contigua a la Sección de Hormonas de nuestro Laboratorio Central y se procesaban inmediatamente, siempre por el mismo técnico de laboratorio.

Dado que una amplia variedad de FACTORES AMBIENTALES frecuentemente difíciles de controlar tales como estrés psicológico, familiaridad con el entorno médico, ingesta de cafeína o de sodio, hacen variar los niveles plasmáticos de catecolaminas, es importante destacar que nuestros sujetos control no eran personal sanitario, ni estaban especialmente familiarizados con el entorno hospitalario. Debemos asumir que el estrés psicológico sería el mismo para todos los grupos del estudio pues se mantuvieron las condiciones tranquilidad y de ambiente relajado, realizándose todas las extracciones en el mismo lugar para todos.

Las características del grupo control son importantes ya que las diferencias en los métodos de selección del paciente, las características de los sujetos y el

tratamiento pueden conducir a hallazgos totalmente diferentes.

Muchos estudios no describen las características de los controles, excepto que son normotensos. En la mayoría se trata de personal sanitario (160) y, como se ha comentado, estos controles pueden percibir los factores ambientales de distinta forma que individuos no acostumbrados al ambiente hospitalario en el que se realiza la extracción.

También hay una serie de FACTORES TEMPORALES que es necesario tener en cuenta pues condicionan cambios en la actividad del sistema nervioso simpático como son el tiempo sin medicación, el tiempo de ayuno previo a la extracción (el ayuno prolongado aumenta la noradrenalina) (248), la hora del día en que se realiza la toma de muestra o el tiempo que el sujeto permanece en supino o en sedestación antes de pincharle.

Todos estos aspectos temporales se tuvieron en consideración y fueron similares para todos los sujetos: siempre se realizó la toma de muestras a primera hora de la mañana, tras 12 horas de ayuno y después de haber permanecido 45 minutos en sedestación.

La técnica para la EXTRACCION DE LA SANGRE (cateter, jeringuilla convencional o vacutainer, p ej) podría ser un factor a considerar, ya que supone un estrés para el sujeto y podría condicionar una liberación local de catecolaminas. Nosotros optamos por emplear jeringuilla convencional de 10 ml, considerando que el sistema Vacutainer provoca mayor lesión venosa y que el catéter colocado durante el tiempo de reposo previo podría generar más angustia al sujeto.

Goldstein no encontró diferencias en los resultados de los estudios respecto a la forma de obtener la muestras de sangre (catéter o punción venosa) en los distintos trabajos que revisó (160).

En los trabajos revisados, el plasma para la determinación de catecolaminas suele obtenerse frecuentemente de una vena antecubital y así lo hicimos en nuestra metódica. Sin embargo, el lugar de la punción también constituye un tema de controversia. Para Hjemdahl este no es un buen sitio para la muestra ya que el 50 % de la noradrenalina contenida en ese plasma deriva de la liberación local desde los vasos del músculo esquelético del antebrazo (249). A juicio de Elmfeldt et al, para caracterizar los cambios neurogénicos mediante el análisis de la noradrenalina plasmática se requerirían varias muestras tanto de sangre arterial como venosa en diferentes órganos en lugar de una

única muestra en una vena o arteria (250). Además, la contribución de catecolaminas al plasma es diferente en los distintos órganos (107). Pero el objetivo de nuestro trabajo no incluía la valoración de la cinética de la noradrenalina ni su distribución zonal, sino la valoración de las diferencias entre normotensos e hipertensos, por lo que asumimos que la procedencia de catecolaminas en la vena cubital será similar en ambos tipos de sujetos.

3.2.3. DETERMINACION DE DERIVADOS URINARIOS DE CATECOLAMINAS

Se determinaron los siguientes metabolitos urinarios de catecolaminas: ácido homovanílico (HV) y ácido vanilmandélico (VM), así como los derivados de la serotonina: ácido indolacético (IA) y ácido hidroxindolacético (HIA) mediante cromatografía gaseosa según metodología ya descrita (251).

Para ello, los sujetos del estudio recogieron la orina de las 24 horas previas a la extracción de sangre para la determinación de las catecolaminas plasmáticas.

Las catecolaminas se excretan tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular y también existe la posibilidad de que la actividad simpática renal contribuya a la excreción urinaria de catecolaminas. Así, la medición de los derivados urinarios de las catecolaminas proporciona una aproximación de los niveles de noradrenalina, adrenalina y dopamina a lo largo del tiempo (252).

3.2.4. DETERMINACION DE SODIO URINARIO Y ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA

El sodio en orina de 24 horas se determinó a partir de la misma orina recogida para la medición de los metabolitos urinarios de catecolaminas, empleando espectrofotometría de llama en un autoanalizador marca Instrumentation Laboratory, modelo 943.

La actividad de renina plasmática (PRA) se determinó por el método de Haber (253), tomándose muestras de plasma basales y a las 2 horas tras estímulo con furosemida y deambulación.

3.2.5. ECOCARDIOGRAMA

Un mismo cardiólogo experimentado realizó un ecocardiograma modo-M con un ecógrafo-doppler Cardio-Sigma (Kontron) con registradora Mitsubishi y empleando un transductor de 3.5 MHz (mecánico). Los pacientes permanecían en decúbito supino o decúbito lateral izquierdo de forma que permitiera acceder a una adecuada ventana para el paso de ultrasonido. Las mediciones del modo-M se hicieron a partir del ecocardiograma bidimensional en proyección paraesternal en eje largo, con el sujeto en espiración mantenida y en tres ciclos cardíacos consecutivos, según las normas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (254).

De esta manera se obtuvieron directamente las medidas del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (LVIDD), diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (LVIDS), grosor de la pared posterior (PP) y del septo interventricular (SIV) y también el diámetro de la aurícula izquierda (AI).

La masa del ventrículo izquierdo (MVI) se calculó mediante de la fórmula de Devereux y Reichek a partir de las determinaciones de SIV, LVIDD y PP obtenidas al final de la diástole (255) :

$$MVI = [1.04 * (SIV + LVIDD + PP)^3 - LVIDD^3] - 13.6 \text{ (g)}$$

La MVI se corrigió con la superficie corporal para obtener el índice de masa ventricular izquierda (LVMI).

Se calculó el espesor relativo de la pared (RWT) en función del grosor de la PP y del LVIDD con la siguiente fórmula (256):

$$\text{RWT} = (\text{PP} * 2) / \text{LVIDD}$$

El volumen de eyección (SV) se estimó mediante la fórmula de los cubos validada por Popp (257). El gasto cardíaco (GC), el índice cardíaco (IC) y las resistencias periféricas totales se estimaron aplicando las siguientes fórmulas (258):

$$\text{SV} = \text{LVIDD}^3 - \text{LVIDS}^3 \text{ (litros)}$$

$$\text{GC} = (\text{LVIDD}^3 - \text{LVIDS}^3) * \text{frecuencia cardíaca} \text{ (l/min)}$$

$$\text{IC} = \text{GC} / \text{SC} \text{ (l/min/m}^2\text{)}$$

$$\text{RPT} = \text{TAM} / \text{IC} \text{ (unidades arbitrarias)}$$

3.2.6. DOPPLER CARDIACO.

Con el fin de valorar la función diastólica ventricular se midió el flujo transmitral durante las fases de llenado ventricular precoz y tardío mediante doppler pulsado, con el ecógrafo-doppler ya descrito, desde cuatro cámaras apical. El volumen de muestra se ubicó un centímetro por debajo de la apertura de las valvas de la válvula mitral.

Se realizaron las siguientes mediciones (256):

Velocidad máxima de llenado rápido (precoz):

VE (valores normales: 0.44 - 1 m/seg)

Velocidad máxima de llenado tardío (de contracción auricular):

VA (v. n. : 0.28-0.60 m/seg)

Cociente VE / VA (v.n. > 1)

Pendiente de desaceleración (Pd):

VE / tiempo de desaceleración

(v.n. : 1.9-9.5 m/seg²)

3.3. METODO ESTADISTICO

Todos los datos obtenidos se han introducido en un ordenador compatible PC con sistema operativo MS-DOS, realizándose el análisis estadístico básico por medio del programa informático SIGMA como base de datos de bioestadística.

Se comprobó el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal. Se realizaron comparaciones entre medias aplicando la t de Student para datos no pareados. Asimismo se realizaron correlaciones lineales mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Se consideraron los test significativos para $p < 0.05$ (nivel de confianza del 95 %).

RESULTADOS

4.1. RESULTADOS EN LOS TRES GRUPOS INICIALES.

Se incluyeron en el estudio un total de 94 sujetos, de ellos 59 eran varones y 35 mujeres. Dicha muestra se componía de 55 hipertensos esenciales procedentes de la consulta de la Unidad de Hipertensión del Hospital Universitario de San Carlos, de los cuales 42 eran menores de 35 años (33 varones y 9 mujeres) (**HE**) y 13 mayores de 65 años (4 varones y 9 mujeres) (**HEA**) y de 39 individuos normotensos menores de 35 años (22 varones y 17 mujeres) (**N**).

4.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las principales características clínicas (edad, peso, talla, índice de masa corporal, tensiones arteriales y frecuencia cardíaca) de estos tres grupos de sujetos quedan recogidas en las *Tablas* III, IV y V, donde se especifica la media aritmética y la desviación estándar (\pm SD) así como los valores mínimo y máximo de cada variable.

Las principales diferencias intergrupos se representan en la *Tabla* VI.

TABLA III
CARACTERISTICAS CLINICAS
NORMOTENSOS N (n=39)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
EDAD (años)	23 \pm 3	19 - 32
PESO (Kg)	67.3 \pm 10.5	49 - 88
TALLA (m)	1.70 \pm 0.08	1.57 - 1.9
IMC	23.14 \pm 2.3	19 - 27
TAS sup (mmHg)	123 \pm 10	90 - 140
TAD sup (mmHg)	72 \pm 5	60 - 84
TAM sup (mmHg)	89 \pm 6	70 - 102
TAS bip (mmHg)	121 \pm 10	88 - 136
TAD bip (mmHg)	73 \pm 6	60 - 86
TAM bip (mmHg)	89 \pm 7	70 - 102
FC (lat./min)	78 \pm 6	70 - 100

TABLA IV
CARACTERISTICAS CLINICAS
HIPERTENSOS ESENCIALES JOVENES HE (n=42)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
EDAD (años)	23 \pm 5	15 - 35
PESO (Kg)	77.4 \pm 13.4	53.4 - 105
TALLA (m)	1.72 \pm 0.08	1.56 - 1.91
IMC	25.9 \pm 3.8	19 - 34
TAS sup (mmHg)	147 \pm 13	110 - 70
TAD sup (mmHg)	87 \pm 14	48 - 118
TAM sup (mmHg)	107 \pm 10	80 - 133
TAS bip (mmHg)	145 \pm 14	112 - 80
TAD bip (mmHg)	89 \pm 16	48 - 110
TAM bip (mmHg)	107 \pm 13	73 - 126
FC (lat./min)	81 \pm 10	64 - 116

TABLA V
CARACTERISTICAS CLINICAS
HIPERTENSOS ANCIANOS HEA (n=13)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
EDAD (años)	70 \pm 5	64 - 78
PESO (Kg)	69.5 \pm 11.2	48.2 - 88
TALLA (m)	1.54 \pm 0.07	1.45 - 1.7
IMC	29 \pm 3.7	22 - 36
TAS sup (mmHg)	175 \pm 15	150 - 200
TAD sup (mmHg)	91 \pm 7	78 - 100
TAM sup (mmHg)	119 \pm 7	108 - 133
TAS bip (mmHg)	170 \pm 18	144 - 200
TAD bip (mmHg)	89 \pm 12	60 - 106
TAM bip (mmHg)	116 \pm 11	88 - 131
FC (lat./min)	71 \pm 9	60 - 88

TABLA VI

	N	HE	HEA
EDAD (años)	23 ± 3	23 ± 5	70 ± 5 *** +++
IMC	23.14 ± 2.3	25.9 ± 3.8 *	29 ± 3.7 ***
TAS sup (mmHg)	123 ± 10	147 ± 13 ***	175 ± 15 *** +++
TAD sup (mmHg)	72 ± 5	87 ± 14 ***	91 ± 7 ***
TAM sup (mmHg)	89 ± 6	107 ± 10 ***	119 ± 7 *** +++
TAS bip (mmHg)	121 ± 10	145 ± 14 ***	170 ± 18 *** +++
TAD bip (mmHg)	73 ± 6	89 ± 16 ***	89 ± 12 ***
TAM bip (mmHg)	89 ± 7	107 ± 13 ***	116 ± 11 *** +
FC (lat./min)	78 ± 6	81 ± 10	71 ± 9 ** ++

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 respecto a N.

+ p<0.05, ++ p<0.01, +++ p<0.001 respecto a HE.

No existió diferencia significativa entre las **edades** de los normotensos y de los hipertensos jóvenes (23 ± 3 vs 23 ± 5 años).

Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en el **índice de masa corporal** (IMC) ya que los normotensos tenían un menor índice de masa corporal que los hipertensos jóvenes (23.14 ± 2.3 vs 25.9 ± 3.8 , $p < 0.05$) y que los hipertensos ancianos (23.14 ± 2.3 vs 29 ± 3.7 , $p < 0.001$), siendo este último grupo el que presentaba un mayor IMC.

Las **tensiones arteriales** sistólica, diastólica y media, tanto en supino como en bipedestación, fueron significativamente superiores en los hipertensos ancianos respecto a los hipertensos jóvenes y, lógicamente, ambos grupos presentaban cifras más elevadas que los normotensos como puede observarse en las *Figuras 5 y 6*.

El grupo de hipertensos ancianos tenía menor **frecuencia cardíaca** (FC) que el de hipertensos jóvenes (71 ± 9 lpm vs 81 ± 10 lpm, $p < 0.01$) y que el de normotensos (71 ± 9 lpm vs 78 ± 6 lpm, $p < 0.01$), sin existir diferencias significativas entre normotensos e hipertensos jóvenes.

4.1.2. PARAMETROS ANALITICOS.

Por último, en las Tablas VII y VIII se muestra el resto de los parámetros analíticos obtenido como parte del estudio sistemático en hipertensos.

Las diferencias entre grupos se representan en la Tabla IX.

TABLA VII
RESTO DE PARAMETROS ANALITICOS
HIPERTENSOS ESENCIALES JOVENES HE (n=42)

VARIABLE	MEDIA ± SD	RANGO
PRA (ng/ml/h)	5.1 ± 3.1	0.45 - 12.8
Cr (mg/dl)	0.92 ± 0.16	0.6 - 1.3
CCr (ml/min)	135.6 ± 37.6	59 - 218
NaU (mEq/24h)	184 ± 61	54 - 340
KU (mEq/24h)	70 ± 25	24 - 136

TABLA VIII
RESTO DE PARAMETROS ANALITICOS
HIPERTENSOS ESENCIALES ANCIANOS (HEA) (n=13)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
PRA (ng/ml/h)	---	---
Cr (mg/dl)	0.9 \pm 0.2	0.6 - 1.7
CCr (ml/min)	80.3 \pm 29	35 - 141
NaU (mEq/24h)	130 \pm 68	48 - 256
KU (mEq/24h)	57 \pm 17	30 - 94

TABLA IX

	HE	HEA
PRA (ng/ml/h)	5.1 \pm 3.1	---
Cr (mg/dl)	0.92 \pm 0.16	0.9 \pm 0.2
CCr (ml/min)	135.6 \pm 37.6	80.3 \pm 29 +++
NaU (mEq/24h)	184 \pm 61	130 \pm 68 ++
KU (mEq/24h)	70 \pm 25	57 \pm 17

+ p<0.05, ++ p<0.01, +++ p<0.001 respecto a HE.

Como cabía esperar, el **aclaramiento de creatinina** (CCr) es significativamente menor en los hipertensos mayores de 65 años respecto a los hipertensos jóvenes (80.3 ± 29 ml/min vs 135.6 ± 37.6 ml/min, $p < 0.001$), sin existir diferencia en la **creatinina plasmática** (Cr) (0.90 ± 0.2 mg/dl vs 0.92 ± 0.16 , p:n.s.).

La **excreción urinaria de sodio** (NaU) fue significativamente superior en el grupo de hipertensos jóvenes respecto a los hipertensos mayores de 65 años (184 ± 61 mEq/24h en HE vs 130 ± 68 mEq/24h en HEA, $p < 0.01$), la **excreción urinaria de potasio** (KU) fue similar en ambos grupos (57 ± 17 mEq/24h en HEA vs 70 ± 25 mEq/24h en HE, p:n.s.).

4.1.3. CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y METABOLITOS URINARIOS.

Los valores de catecolaminas plasmáticas, tanto libres como totales, y sus metabolitos urinarios obtenidos en los tres grupos de estudio se exponen en las *Tablas X, XI y XII*, indicando media aritmética, desviación estándar y valores máximo y mínimo de cada variable.

TABLA X
CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y SUS METABOLITOS URINARIOS
EN HIPERTENSOS ESENCIALES JOVENES HE (n=42)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
NAT (nmol/l)	7.4 \pm 4	2.8 - 26.8
AT (nmol/l)	1.8 \pm 2.4	0.25 - 13.8
DAT (nmol/l)	21.9 \pm 18	5 - 98.4
NAL (pmol/l)	1726 \pm 686	643 - 3792
AL (pmol/l)	272 \pm 194	50 - 960
DAL (pmol/l)	118.5 \pm 86	75 - 467
HV (mg/24h)	4.49 \pm 3.65	1.2 - 23.6
VM (mg/24h)	4.76 \pm 1.8	0.6 - 8.2
IA (mg/24h)	3.6 \pm 4.2	0.05 - 21.7
HIA (mg/24h)	4.48 \pm 3.2	0.5 - 14.5

TABLA XI
CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y SUS METABOLITOS URINARIOS
EN NORMOTENSOS N (n=39)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
NAT (nmol/l)	5.13 \pm 2	1.9 - 10.1
AT (nmol/l)	1.9 \pm 2.4	0.5 - 10.9
DAT (nmol/l)	19.1 \pm 8.0	7.3 - 42.1
NAL (pmol/l)	1334 \pm 461	463 - 2756
AL (pmol/l)	255 \pm 194	50 - 1011
DAL (pmol/l)	86 \pm 44.6	50 - 270
HV (mg/24h)	4.08 \pm 2.76	0.25 - 11.8
VM (mg/24h)	4.7 \pm 1.54	2.8 - 8.5
IA (mg/24h)	4.42 \pm 6.7	0.5 - 32.6
HIA (mg/24h)	3.63 \pm 1.27	2 - 7.7

TABLA XII
CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y SUS METABOLITOS URINARIOS
EN HIPERTENSOS ANCIANOS HEA (n=13)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
NAT (nmol/l)	12.2 \pm 4.8	5.3 - 21.7
AT (nmol/l)	3.06 \pm 4.9	0.5 - 18.9
DAT (nmol/l)	21.57 \pm 12.9	2.2 - 45.1
NAL (pmol/l)	2355 \pm 740	679 - 3772
AL (pmol/l)	312 \pm 144	50 - 520
DAL (pmol/l)	111.1 \pm 49	72 - 238
HV (mg/24h)	4.2 \pm 3.6	0.4 - 13.6
VM (mg/24h)	4.7 \pm 1.4	2.3 - 6.5
IA (mg/24h)	2.1 \pm 1.3	0.5 - 4.6
HIA (mg/24h)	3.2 \pm 1.2	0.5 - 5.1

Los niveles de **noradrenalina total** (NAT) en los dos grupos de hipertensos fueron significativamente superiores a los hallados en el grupo de normotensos control (12.2 \pm 4.8 nmol/l en HEA vs 5.13 \pm 2 nmol/l en N, $p < 0.001$ y 7.4 \pm 4 nmol/l en HE vs 5.13 \pm 2 nmol/l en N, $p < 0.01$, respectivamente). Siendo los hipertensos mayores de 65 años

el grupo con los niveles más elevados de noradrenalina total (12.2 ± 4.8 nmol/l vs 7.4 ± 4 nmol/l, $p < 0.001$, respecto a HE).

Similares resultados se obtuvieron con los valores plasmáticos de **noradrenalina libre** (NAL). Los hipertensos mayores de 65 años presentaban cifras significativamente superiores de NAL respecto a los hipertensos jóvenes y los controles normotensos (2355 ± 740 pmol/l vs 1726 ± 686 pmol/l, $p < 0.01$ y 2355 ± 740 pmol/l vs 1334 ± 461 pmol/l, $p < 0.001$, respectivamente), si bien en ambos grupos de hipertensos los niveles de noradrenalina libre eran muy superiores a los encontrados en normotensos (1726 ± 686 pmol/l en HE vs 1334 ± 461 pmol/l en N, $p < 0.01$).

Respecto a los niveles plasmáticos de adrenalina, son muy similares los valores de **adrenalina total** (AT) en los hipertensos jóvenes y en los normotensos (1.8 ± 2.4 nmol/l y 1.9 ± 2.4 nmol/l, respectivamente), siendo inferiores a los evidenciados en los hipertensos mayores de 65 años (3.0 ± 4.9 nmol/l), pero las diferencias no alcanzan significación estadística. La **adrenalina libre** (AL) tiende a ser más elevada en ambos grupos de hipertensos que en los controles pero tampoco se alcanza significación estadística.

Los niveles plasmáticos de **dopamina total** (DAT) fueron similares en los tres grupos de estudio, sin embargo los niveles de **dopamina libre** (DAL) fueron significativamente más elevados en los hipertensos jóvenes respecto a los controles (118.5 ± 86 pmol/l vs 86 ± 44.6 pmol/l, $p < 0.05$), al igual que para los hipertensos mayores de 65 años respecto a los controles (111.1 ± 49 pmol/l vs 84.6 ± 44.6 pmol/l, $p < 0.05$) sin existir diferencias significativas entre los valores de dopamina libre de ambos grupos de hipertensos.

En cuanto a los derivados urinarios de las catecolaminas, tanto el **homovanílico** (HV) como el **vanilmandélico** (VM) eran similares en los tres grupos; sin embargo, los hipertensos mayores de 65 años tendían a presentar cifras menores de **indolacético** (IA) que los dos grupos restantes, aunque sólo se hicieron significativas estas diferencias respecto a los hipertensos jóvenes (2.1 ± 1.3 mg/24h vs 3.6 ± 4.2 , $p < 0.05$), lo mismo sucedía con el **hidroxiindolacético** (HIA) (3.2 ± 1.2 mg/24h en HEA vs 4.48 ± 3.2 mg/24h en HE, $p < 0.05$).

En la *Tabla XIII* y en las *Figuras 7* y *8* se muestran los niveles plasmáticos de catecolaminas libres y totales así como los metabolitos urinarios en los tres grupos (*Figura 9*).

TABLA XIII

	N	HE	HEA
NAT (nmol/l)	5.13 ± 2	7.4 ± 4 **	12.2 ± 4.8 *** +++
AT (nmol/l)	1.9 ± 2.4	1.8 ± 2.4	3.06 ± 4.9
DAT (nmol/l)	19.1 ± 8.0	21.9 ± 18	21.57 ± 12.9
NAL (pmol/l)	1334 ± 461	1726 ± 686 **	2355 ± 740 *** ++
AL (pmol/l)	255 ± 194	272 ± 194	312 ± 144
DAL (pmol/l)	86 ± 44.6	118.5 ± 86 *	111.1 ± 49 *
HV (mg/24h)	4.08 ± 2.76	4.49 ± 3.65	4.2 ± 3.6
VM (mg/24h)	4.7 ± 1.54	4.76 ± 1.8	4.7 ± 1.4
IA (mg/24h)	4.42 ± 6.7	3.6 ± 4.2	2.1 ± 1.3 +
HIA (mg/24h)	3.63 ± 1.27	4.48 ± 3.2	3.2 ± 1.2 +

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 respecto a N.

+ p<0.05, ++ p<0.01, +++ p<0.001 respecto a HE.

4.2. RESULTADOS EN LOS TRES GRUPOS DE SUJETOS JOVENES.

Al separar a los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón del resto de los jóvenes hipertensos que habían acudido a consulta derivados por sus médicos de cabecera, identificamos dos subgrupos dentro de los hipertensos esenciales jóvenes (HE): **HT** y **HC** respectivamente. Además, de entre los sujetos control (N) extrajimos una muestra con similares características respecto a sexo y edad que los hipertensos jóvenes de Torrejón (**NC**).

Así pues, de los 42 hipertensos jóvenes seleccionados en la primera fase del estudio, 16 (15 varones y 1 mujer) eran adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón que se habían mantenido en los cinco últimos años en el percentil 95 de la distribución de la tensión arterial (HT) y 26 eran hipertensos menores de 35 años (18 varones y 8 mujeres) que habían sido derivados por sus médicos de cabecera para estudio (HC). Por último de los 39 normotensos se seleccionaron 16 sujetos (15 varones y 1 mujer) con edades similares al grupo de hipertensos jóvenes del Estudio de Torrejón (NC).

4.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las principales ~~características clínicas~~ (edad, peso, talla, índice de masa corporal, tensiones arteriales y frecuencia cardíaca) de estos tres grupos de sujetos quedan recogidas en las *Tablas XIV, XV y XVI*, donde se especifica la media aritmética y la desviación estándar así como los valores mínimo y máximo de cada variable.

En la *Tabla XVII* se representan las diferencias intergrupo.

No existió diferencia significativa en la **edad** entre los normotensos y los hipertensos procedentes del Estudio de Torrejón (19 ± 2 vs 20 ± 1 , p:n.s.), siendo los hipertensos procedentes del médico de cabecera los de mayor edad (25 ± 6 , $p < 0.001$ respecto a NC y HT).

Los hipertensos, tanto HT como HC, presentaron mayor **índice de masa corporal** que los normotensos (25.3 ± 2.7 vs 22.6 ± 2.3 , $p < 0.01$ y 26.2 ± 4.4 vs 22.6 ± 2.3 , $p < 0.01$, respectivamente).

No se apreciaron diferencias significativas en la **tensión arterial** sistólica o diastólica ni en supino ni en bipedestación entre ambos grupos de hipertensos, si bien

la tensión arterial media (TAM) sí resultó significativamente más elevada en los hipertensos que procedían del médico de cabecera respecto a los hipertensos del Estudio de Torrejón tanto en supino (110 ± 10 mmHg vs 103 ± 10 mmHg, $p < 0.05$) como en bipedestación (111 ± 11 mmHg vs 102 ± 13 mmHg, $p < 0.05$). Como es lógico, los normotensos control tenían cifras de tensión arterial significativamente menores que ambos grupos de hipertensos (Figuras 10 y 11).

La **frecuencia cardíaca** era significativamente menor en los hipertensos procedentes del Estudio de Torrejón en comparación con los otros dos grupos, haciéndose esta diferencia significativa respecto a los jóvenes hipertensos enviados por el médico de cabecera (78 ± 7 lpm vs 84 ± 12 lpm, $p < 0.05$).

TABLA XIV
CARACTERISTICAS CLINICAS
ADOLESCENTES E. de TORREJON (HT) (n=16)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
EDAD (años)	19 \pm 2	15 - 22
PESO (Kg)	78.4 \pm 10.3	61 - 101
TALLA (m)	1.76 \pm 0.06	1.64 - 1.85
IMC	25.3 \pm 2.7	22 - 32
TAS sup (mmHg)	145 \pm 13	120 - 170
TAD sup (mmHg)	82 \pm 13	60 - 100
TAM sup (mmHg)	103 \pm 10	80 - 118
TAS bip (mmHg)	141 \pm 15	120 - 180
TAD bip (mmHg)	82 \pm 17	50 - 102
TAM bip (mmHg)	102 \pm 13	73 - 117
FC (lat./min)	78 \pm 7	66 - 96

TABLA XVI
CARACTERISTICAS CLINICAS
RESTO DE HIPERTENSOS JOVENES HC (n=26)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
EDAD (años)	25 \pm 6	16 - 35
PESO (Kg)	76.8 \pm 15.2	53.4 - 105
TALLA (m)	1.70 \pm 0.09	1.56 - 1.91
IMC	26.2 \pm 4.4	19 - 34
TAS sup (mmHg)	149 \pm 12	110 - 170
TAD sup (mmHg)	90 \pm 14	48 - 118
TAM sup (mmHg)	110 \pm 10	84 - 133
TAS bip (mmHg)	147 \pm 14	112 - 176
TAD bip (mmHg)	93 \pm 15	48 - 110
TAM bip (mmHg)	111 \pm 11	80 - 127
FC (lat./min)	84 \pm 12	64 - 116

TABLA XVI
CARACTERISTICAS CLINICAS
CONTROLES CON ECO NC (n=16)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
EDAD (años)	20 \pm 1	19 - 22
PESO (Kg)	69.1 \pm 10.9	51.5 - 86
TALLA (m)	1.74 \pm 0.09	1.57 - 1.9
IMC	22.6 \pm 2.3	19 - 26
TAS sup (mmHg)	117 \pm 12	90 - 140
TAD sup (mmHg)	72 \pm 6	60 - 80
TAM sup (mmHg)	87 \pm 7	70 - 100
TAS bip (mmHg)	116 \pm 11	88 - 136
TAD bip (mmHg)	72 \pm 6	60 - 80
TAM bip (mmHg)	87 \pm 7	69 - 99
FC (lat./min)	81 \pm 6	70 - 100

TABLA XVII

	NC	HT	HC
EDAD (años)	20 ± 1	19 ± 2	25 ± 6 *** +++
IMC	22.6 ± 2.3	25.3 ± 2.7 **	26.2 ± 4.2 **
TAS sup (mmHg)	117 ± 12	145 ± 13 ***	149 ± 12 ***
TAD sup (mmHg)	72 ± 6	82 ± 13 *	90 ± 14 *
TAM sup (mmHg)	87 ± 7	103 ± 10 ***	110 ± 10 *** +
TAS bip (mmHg)	116 ± 11	141 ± 15 ***	147 ± 14 ***
TAD bip (mmHg)	72 ± 6	82 ± 17 *	93 ± 15 *
TAM bip (mmHg)	87 ± 7	102 ± 13 ***	111 ± 11 *** +
FC (lat./min)	81 ± 6	78 ± 7	84 ± 12 +

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 respecto a NC.

+ p<0.05, ++ p<0.01, +++ p<0.001 respecto a HT.

4.2.2. PARAMETROS CLINICOS.

En las Tablas XVIII y XIX se muestra el resto de los parámetros analíticos obtenidos como parte del estudio sistemático en hipertensos.

En la Tabla XX se representan las diferencias intergrupo.

TABLA XVIII
RESTO DE PARAMETROS ANALITICOS
ADOLESCENTES E. de TORREJON (HT) (n=16)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
PRA (ng/ml/h)	6.22 \pm 3.4	1.3-12.8
Cr (mg/dl)	0.9 \pm 0.15	0.7-1.3
CCr (ml/min)	134 \pm 34	70-190
NaU (mEq/24h)	190 \pm 66	94-340
KU (mEq/24h)	78 \pm 25	43-131

TABLA XIX
RESTO DE PARAMETROS ANALITICOS
RESTO DE HIPERTENSOS JOVENES HC (n=26)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
PRA (ng/ml/h)	4.19 \pm 2.6	0.45 - 8.4
Cr (mg/dl)	0.9 \pm 0.17	0.6 - 1.3
CCr (ml/min)	136.5 \pm 38	59 - 218
NaU (mEq/24h)	181 \pm 60	54 - 270
KU (mEq/24h)	65 \pm 24	24 - 136

La **actividad de renina plasmática (PRA)** fue más elevada en los hipertensos del Estudio de Torrejón respecto al resto de hipertensos (6.22 \pm 3.4 ng/ml/h vs 4.19 \pm 2.6 ng/ml/h, $p < 0.05$). (Figura 12).

No se evidenciaron diferencias significativas en los valores de **creatinina** (0.9 \pm 0.15 mg/dl vs 0.9 \pm 0.17 mg/dl, p :n.s.) o **aclaramiento de creatinina** (134 \pm 34 ml/min vs 136.5 \pm 38 ml/min, p :n.s.) como tampoco en la **excreción urinaria de sodio (NaU)** (190 \pm 66 mEq/24h vs 181

± 60 mEq/24h, p:n.s.) ni en la **excreción urinaria de potasio** (KU) (78 ± 25 mEq/24h vs 65 ± 24 mEq/24h, p:n.s.) (HT vs HC en todos los casos).

TABLA XX

	HT	HC
PRA (ng/ml/h)	6.22 ± 3.4	$4.19 \pm 2.6 +$
Cr (mg/dl)	0.9 ± 0.15	0.9 ± 0.17
CCr (ml/min)	134 ± 34	136.5 ± 38
NaU (mEq/24h)	190 ± 66	181 ± 60
KU (mEq/24h)	78 ± 25	65 ± 24

+ $p < 0.05$ respecto a HT.

4.2.3. CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS Y METABOLITOS URINARIOS.

Los valores de **catecolaminas plasmáticas**, tanto libres como totales, y de sus **metabolitos urinarios** obtenidos en los tres grupos de estudio se exponen en las *Tablas XXI, XXII y XXIII*, indicando media aritmética, desviación estándar y valores máximo y mínimo de cada variable.

En la Tabla XXIV se representan las diferencias intergrupos.

TABLA XXI
CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y SUS METABOLITOS URINARIOS
ADOLESCENTES E. de TORREJON (HT)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
NAT (nmol/l)	6.95 \pm 2.3	3.3 - 11.1
AT (nmol/l)	1.27 \pm 1.06	0.5 - 3.4
DAT (nmol/l)	18.21 \pm 7.6	6 - 32
NAL (pmol/l)	1913.7 \pm 618	1102 - 3263
AL (pmol/l)	303 \pm 209	50 - 699
DAL (pmol/l)	96.3 \pm 31.2	75 - 158
HV (mg/24h)	4.71 \pm 2.5	1.2 - 9.1
VM (mg/24h)	5.34 \pm 2.01	2.6 - 8.2
IA (mg/24h)	4.53 \pm 3.6	0.5 - 15.4
HIA (mg/24h)	4.8 \pm 3.5	0.5 - 13.5

TABLA XXII
CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y SUS METABOLITOS URINARIOS
RESTO HIPERTENSOS JOVENES HC (n=26)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
NAT (nmol/l)	7.72 \pm 4.7	2.8 - 26.8
AT (nmol/l)	2.16 \pm 3.0	0.25 - 13.8
DAT (nmol/l)	24.3 \pm 22.1	5 - 98.4
NAL (pmol/l)	1610.5 \pm 711	643 - 3792
AL (pmol/l)	252.9 \pm 185	50 - 960
DAL (pmol/l)	132.2 \pm 105	75 - 467
HV (mg/24h)	4.34 \pm 4.3	1.5 - 23.6
VM (mg/24h)	4.37 \pm 1.7	0.6 - 7.8
IA (mg/24h)	2.9 \pm 4.5	0.05 - 21.7
HIA (mg/24h)	4.2 \pm 3.0	0.45 - 8.4

TABLA XXIII
CATECOLAMINAS PLASMATICAS Y SUS METABOLITOS URINARIOS
NORMOTENSOS CONTROL (NC)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
NAT (nmol/l)	3.71 \pm 1.5	1.9 - 7
AT (nmol/l)	0.64 \pm 0.45	0.5 - 2.3
DAT (nmol/l)	19.1 \pm 7.1	7.3 - 29.9
NAL (pmol/l)	1422.8 \pm 542	496 - 2756
AL (pmol/l)	282.9 \pm 148	110 - 593
DAL (pmol/l)	71.2 \pm 21.8	50 - 140
HV (mg/24h)	---	---
VM (mg/24h)	---	---
IA (mg/24h)	---	---
HIA (mg/24h)	---	---

TABLA XXIV

	NC	HT	HC
NAT (nmol/l)	3.71 ± 1.5	6.95 ± 2.3 ***	7.72 ± 4.7 ***
AT (nmol/l)	0.64 ± 0.45	1.27 ± 1.06 *	2.16 ± 3.0 **
DAT (nmol/l)	19.1 ± 7.1	18.21 ± 7.6	24.3 ± 22.1
NAL (pmol/l)	1422.8 ± 542	1913.7 ± 618 *	1610.5 ± 711
AL (pmol/l)	282.9 ± 148	303 ± 209	252.9 ± 185
DAL (pmol/l)	71.2 ± 21.8	96.3 ± 31.2	132.2 ± 105 *
HV (mg/24h)	---	4.71 ± 2.5	4.34 ± 4.3
VM (mg/24h)	---	5.34 ± 2.01	4.37 ± 1.7
IA (mg/24h)	---	4.53 ± 3.6	2.9 ± 4.5
HIA (mg/24h)	---	4.8 ± 3.5	4.2 ± 3.0

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 respecto a NC.

Los niveles de **noradrenalina total** (NAT) en los dos grupos de hipertensos fueron similares (6.95 ± 2.3 nmol/l en HT vs 7.72 ± 4.7 nmol/l en HC, p:n.s.) y ambos superiores a los de los normotensos control (6.95 ± 2.3 nmol/l vs 3.71 ± 1.5 nmol/l, p<0.001 y 7.72 ± 4.7 nmol/l vs 3.71 ± 1.5 nmol/l, p<0.001, respectivamente). Lo mismo sucedió con los

niveles plasmáticos de **noradrenalina libre** (NAL): ambos grupos de hipertensos presentaron niveles elevados de noradrenalina libre respecto a los controles (1913.7 ± 618 pmol/l en HT vs 1422.8 ± 542 pmol/l en NC, $p < 0.05$ y 1610.5 ± 711 pmol/l en HC vs 1422.8 ± 542 pmol/l en NC, $p: n.s.$), tendiendo a ser superiores en los hipertensos del Estudio de Torrejón pero sin alcanzar significación estadística.

Las diferencias en los niveles de **adrenalina total** (AT) fueron similares a las de los niveles de noradrenalina total. Ambos grupos de hipertensos jóvenes, HT y HC, presentaron mayores cifras de adrenalina total que los normotensos control (1.27 ± 1.06 nmol/l vs 0.64 ± 0.45 nmol/l, $p < 0.05$ y 2.16 ± 3.0 nmol/l vs 0.64 ± 0.45 nmol/l, $p < 0.01$, respectivamente). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los tres grupos en los niveles plasmáticos de **adrenalina libre** (AL).

Por último, los valores de **dopamina libre** (DAL) tendieron a ser superiores en los hipertensos, aunque sólo se alcanzó significación estadística al comparar con los hipertensos enviados por el médico de cabecera (132.2 ± 105 pmol/l vs 71.2 ± 21.8 pmol/l, $p < 0.05$). Los niveles de **dopamina total** (DAT) en plasma fueron similares en los tres grupos de estudio.

En cuanto a los **derivados urinarios** de las catecolaminas, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de hipertensos jóvenes, si bien los niveles de indolacético (IA) tendían a ser menores en los jóvenes hipertensos enviados por su médico de cabecera.

En las *Figuras 13 y 14* se observan las diferencias en las catecolaminas libres y totales.

4.2.4. PARAMETROS MORFOLOGICOS Y HEMODINAMICOS CARDIACOS

En las Tablas XXV, XXVI y XXVII se recogen los resultados de los parámetros morfológicos y hemodinámicos cardíacos en los tres grupos de estudio.

En la Tabla XXVIII y en la Figura 15 se representan las diferencias intergrupos.

TABLA XXV
PARAMETROS MORFOLOGICOS Y HEMODINAMICOS CARDIACOS
ADOLESCENTES E. de TORREJON (HT)

VARIABLE	MEDIA ± SD	RANGO
SIV (mm)	10.3 ± 1.4	8 - 13
PP (mm)	9.6 ± 1.2	8 - 12
LVMI (g/m ²)	100.2 ± 19	66 - 129
RWT	0.41 ± 0.07	0.31 - 0.57
IC (l/min/m ²)	3.30 ± 0.8	2.1 - 4.5
RPT (u.a.)	33.0 ± 8.8	23 - 50.4

TABLA XXVI

PARAMETROS MORFOLOGICOS Y HEMODINAMICOS CARDIACOS
 RESTO DE HIPERTENSOS ESENCIALES JOVENES HC (n=26)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
SIV (mm)	10.3 \pm 1.5	7 - 14
PP (mm)	9.5 \pm 1.4	7 - 14
LVMI (g/m ²)	102 \pm 23.4	59 - 165
RWT	0.41 \pm 0.07	0.27 - 0.63
IC (l/min/m ²)	3.51 \pm 1.17	1.65 - 6.62
RPT (u.a.)	34.8 \pm 12.1	16.1 - 60.7

TABLA XXVII

PARAMETROS MORFOLOGICOS Y HEMODINAMICOS CARDIACOS
 NORMOTENSOS CONTROL (NC)

VARIABLE	MEDIA \pm SD	RANGO
SIV (mm)	9.0 \pm 1.4	7 - 12
PP (mm)	8.8 \pm 1.3	6 - 11
LVMI (g/m ²)	93.2 \pm 29.5	41 - 163
RWT	0.37 \pm 0.05	0.30 - 0.46
IC (l/min/m ²)	3.71 \pm 0.9	2.3 - 5.2
RPT (u.a.)	24.6 \pm 5.8	15.9 - 36.0

Se observó un mayor grosor del **septo interventricular** (SIV) en los hipertensos en comparación con el de los sujetos control (10.3 ± 1.4 mm en HT vs 9.0 ± 1.4 mm en NC, $p < 0.05$ y 10.3 ± 1.5 mm en HC vs 0.9 ± 1.4 mm en NC, $p < 0.05$), y similar tendencia del grosor de la **pared posterior** (PP) (9.6 ± 1.2 mm en HT vs 8.8 ± 1.3 mm en NC, p:n.s y 9.5 ± 1.4 mm en HC vs 8.8 ± 1.3 mm en NC, p:n.s.).

No existieron diferencias en las **dimensiones del ventrículo izquierdo** en sístole o en diástole (LVIDS, LVIDD). Los valores del **espesor relativo de la pared posterior** (RWT) fueron iguales en ambos grupos de hipertensos jóvenes, tendiendo a ser mayor que en los normotensos (0.41 ± 0.07 vs 0.37 ± 0.05 , p:n.s.).

No se observaron diferencias en el índice de masa ventricular izquierda (LMVI) ni en el espesor relativo de la pared (RWT) entre los tres grupos. Sólo 3 de los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón presentaban criterios ecocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda ($LVMI \geq 120$ g/m²), en los tres casos de tipo excéntrico, es decir, con un espesor relativo de la pared menor de 0.45 ($RWT < 0.45$); otros 3 tenían criterios de remodelado concéntrico con una masa ventricular normal ($LVMI < 120$ g/m²) pero con un espesor relativo de la pared igual o por encima de 0.45 ($RWT \geq$

0.45); los 10 restantes tenían un corazón morfológicamente normal. En el grupo de jóvenes hipertensos procedentes de sus médicos de cabecera 1 sujeto presentaba hipertrofia ventricular izquierda concéntrica con aumento del índice de masa ventricular izquierda (LVMI \geq 120 g/m²) y del espesor relativo de la pared (RWT \geq 0.45), 3 sujetos hipertrofia excéntrica, 3 patrón de remodelado concéntrico y 18 un corazón de dimensiones dentro de la normalidad. En el grupo de normotensos control, dos individuos presentaban hipertrofia ventricular excéntrica, 1 criterios de remodelado concéntrico y los 13 restantes un patrón normal.

TABLA XXVIII

	NC	HT	HC
SIV	9.0 \pm 1.4	10.3 \pm 1.4 *	10.3 \pm 1.5 *
PP	8.8 \pm 1.3	9.6 \pm 1.2	9.5 \pm 1.4
LVIDS	28.7 \pm 5.3	30 \pm 3.8	29.5 \pm 4.3
LVIDD	47.3 \pm 5.0	47.5 \pm 3.9	46.9 \pm 4.6
RWT	0.37 \pm 0.9	0.41 \pm 0.07	0.41 \pm 0.07
LVMI	93.2 \pm 29.5	100.2 \pm 19	102 \pm 23.4

* p<0.05 respecto a NC

Como se observa en la Tabla XXIX y en la Figura 16, **las resistencias periféricas** (RPT) de ambos subgrupos de hipertensos jóvenes son significativamente superiores que las del grupo control (33.0 ± 8.8 en HT vs 24.6 ± 5.8 en NC, $p < 0.01$ y 34.8 ± 12.1 en HC vs 24.6 ± 5.8 en NC, $p < 0.001$), tendiendo a ser en los hipertensos procedentes del médico de cabecera más elevadas que en los hipertensos del Estudio de Torrejón aunque no de forma significativa.

Aunque el **volumen de eyeción** (vol eyec) fue similar en los tres grupos (82.5 ± 10 ml en HT vs 78.5 ± 20 ml en NC, $p:n.s.$ y 83.2 ± 23 ml en HC vs 78.5 ± 20 ml, $p:n.s.$), el **índice cardíaco** (IC) tendió a ser menor en los hipertensos del Estudio de Torrejón (3.3 ± 0.8 l/min/m² vs 3.71 ± 0.9 l/min/m² en NC, $p:n.s.$ y 3.3 ± 0.8 l/min/m² vs 3.51 ± 1.17 l/min/m² en HC, $p:n.s.$), lógicamente debido a la menor frecuencia cardíaca que presentaba este grupo.

TABLA XXIX

	NC	HT	HC
RPT (u.a.)	24.6 ± 5.8	33.0 ± 8.8 **	34.8 ± 12.1 ***
Vol eyec (ml)	78.5 ± 20	82.5 ± 10	83.2 ± 23
IC (l/min/m ²)	3.71 ± 0.9	3.3 ± 0.8	3.51 ± 1.17

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ respecto a NC.

En cuanto a la **función diastólica**, se observó que en los hipertensos la **velocidad de la onda E (VE)** tendía a ser mayor que en los normotensos (0.88 ± 0.11 m/s en HT vs 0.75 ± 0.14 m/s en NC, $p < 0.05$ y 0.84 ± 0.18 m/s en HC vs 0.75 ± 0.14 m/s en NC, p :n.s.). No se observaron diferencias significativas en la **velocidad de la onda A** ni en el cociente **VE/VA**. Sin embargo, la **pendiente de deceleración de la onda E (Pd)** fue significativamente superior en los hipertensos del Estudio de Torrejón y en el resto de los hipertensos jóvenes respecto a los controles normotensos (6.17 ± 1.75 m/s² vs 2.57 ± 2.7 m/s², $p < 0.001$ y 5.18 ± 2.5 m/s² vs 2.57 ± 2.7 m/s², $p < 0.05$, respectivamente).

En la *Tabla XXX* y en la *Figura 17* se representan las diferencias intergrupos.

TABLA XXX

	NC	HT	HC
VE	0.75 ± 0.14	0.88 ± 0.11 *	0.84 ± 0.18
VA	0.50 ± 0.10	0.55 ± 0.09	0.67 ± 0.30
VE/VA	1.51 ± 0.31	1.61 ± 0.22	1.36 ± 0.36
Pd	2.57 ± 2.7	6.17 ± 1.75 ***	5.18 ± 2.5 *

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ respecto a NC

4.3. ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES.

Como último paso en el análisis estadístico de los resultados obtenidos, se estudiaron las posibles relaciones entre los diversos parámetros mediante el coeficiente de correlación lineal (r):

4.3.1. GRUPO TOTAL

- Catecolaminas Plasmáticas - Características Clínicas:

Tanto la noradrenalina libre como la noradrenalina total se correlacionan positivamente con la edad ($r= 0.30$, $r= 0.51$ respectivamente, $p<0.05$), no apareciendo esta relación en el resto de las catecolaminas plasmáticas o sus derivados urinarios.

La noradrenalina libre y la noradrenalina total se correlacionan positiva y significativamente con la tensión arterial, tanto en supino como en bipedestación y tanto sistólica como diastólica o media. En la *Tabla XXXI* se recogen los coeficientes de correlación con significación estadística ($p<0.05$) :

TABLA XXXI

	NAL	NAT
TAS supino	0.52	0.58
TAD supino	0.40	0.36
TAM supino	0.42	0.46
TAS bipedestación	0.46	0.48
TAD bipedestación	0.40	0.40
TAM bipedestación	0.36	0.38

Encontramos igualmente correlaciones positivas y significativas entre el índice de masa corporal y la noradrenalina libre ($r= 0.28, p<0.05>$), la noradrenalina total ($r= 0.44, p<0.05$) y la dopamina libre ($r=0.25, p<0.05$).

- Tensión Arterial - Dimensiones Cardíacas:

El grosor del septo interventricular se relacionó positivamente con las cifras de tensión arterial sistólica, tanto en supino ($r=0.40, p<0.05$) como en bipedestación ($r=0.46, p<0.05$), así como con la tensión arterial media en bipedestación ($r= 0.36, p<0.05$).

El grosor de la pared posterior también se relacionó positivamente con la tensión arterial media en bipedestación ($r= 0.31$, $p<0.05$), con la tensión arterial sistólica en bipedestación ($r=0.37$, $p<0.05$) y en supino ($r=0.33$, $p<0.05$).

El índice de masa ventricular izquierda se correlacionó con las presiones arteriales sistólicas, tanto en supino ($r=0.29$, $p<0.05$) como en bipedestación ($r=0.38$, $p<0.05$).

- Catecolaminas Plasmáticas - Dimensiones Cardíacas:

No se evidenció relación significativa entre los niveles de catecolaminas en plasma y ninguno de los parámetros morfológicos del ecocardiograma.

- Catecolaminas Plasmáticas - Hemodinámica Cardíaca:

Se observó relación positiva significativa de las resistencias periféricas con los niveles de noradrenalina total ($r= 0.31$, $p<0.05$) y negativa con los niveles de adrenalina libre ($r= - 0.32$, $p<0.05$). Asimismo, la adrenalina libre mostraba una correlación significativa con el volumen de eyección ($r= 0.30$, $p<0.05$).

- **Sodio Urinario - Dimensiones Cardíacas:**

El sodio urinario se correlaciona de forma positiva con el tamaño del corazón, ya que aparecen correlaciones significativas con los diámetros del ventrículo izquierdo en diástole ($r= 0.50$, $p<0.05$) y en sístole ($r= 0.54$, $p<0.05$) y con el índice de masa ventricular izquierda (LVMI) ($r= 0.30$, $p<0.05$).

- **Sodio Urinario - Hemodinámica Cardíaca:**

La excreción urinaria de sodio en 24 horas se relaciona negativamente con las resistencias periféricas totales ($r= 0.39$, $p<0.05$) y positivamente con el volumen de eyección ($r= 0.41$, $p<0.05$) y con el índice cardíaco ($r= 0.40$, $p<0.05$).

4.3.2.- ~~HIPERTENSOS JOVENES.~~

- **Catecolaminas Plasmáticas - Características Clínicas:**

A diferencia de lo que ocurría para el grupo total, no se encontró correlación entre la edad de los hipertensos y los niveles plasmáticos de catecolaminas o sus derivados urinarios.

Las correlaciones significativas entre las cifras de tensión arterial y los niveles de catecolaminas en plasma se exponen en la *Tabla XXXII* junto con los coeficientes de correlación entre la tensión arterial y la actividad de renina plasmática (PRA).

TABLA XXXII

	NAL	NAT	AT	PRA
TAS supino
TAD supino	0.35	-0.30	-0.50
TAM supino	0.34	-0.47
TAS bipedestación
TAD bipedestación	-0.55
TAM bipedestación	-0.55

No se observó correlación alguna entre el índice de masa corporal y los niveles de catecolaminas en plasma pero sí con el ácido homovanílico, metabolito urinario de la dopamina ($r=0.39$, $p<0.05$).

-Tensión Arterial - Dimensiones Cardíacas:

No se evidenciaron correlaciones significativas entre las cifras de tensión arterial y los parámetros morfológicos cardíacos obtenidos en el ecocardiograma.

-Catecolaminas Plasmáticas - Dimensiones Cardíacas:

Solamente se observó correlación significativa y negativa entre el índice de masa ventricular izquierda y los niveles de ácido vanilmandélico, metabolito urinario de la noradrenalina ($r=-0.32$, $p<0.05$).

-Catecolaminas Plasmáticas - Hemodinámica Cardíaca:

Al igual que para el grupo total, se evidenció una correlación negativa y significativa entre los niveles de adrenalina libre y las resistencias periféricas totales ($r=-0.32$, $p<0.05$), no encontrándose correlación entre noradrenalina total y resistencias periféricas.

En cuanto a la función diastólica, los niveles de dopamina total en plasma se correlacionaron significativamente con el cociente VE/VA obtenido en el doppler cardíaco ($r=0.56$, $p<0.05$).

- Sodio Urinario - Dimensiones Cardíacas:

Como sucedía en el grupo total, la excreción urinaria de sodio en 24 h se correlaciona significativamente con los diámetros del ventrículo izquierdo en sístole ($r=0.54$, $p<0.05$) y en diástole ($r=0.51$, $p<0.05$) así como con el índice de masa ventricular izquierda ($r=0.31$, $p<0.05$).

- Sodio Urinario - Hemodinámica Cardíaca:

Igual que en el grupo total, la excreción urinaria de sodio en 24 horas se relaciona negativamente con las resistencias periféricas totales ($r= 0.37$, $p<0.05$) y positivamente con el volumen de eyección ($r= 0.40$, $p<0.05$) y con el índice cardíaco ($r= 0.35$, $p<0.05$).

4.3.3. ~~NORMOTENSOS CONTROL~~

- Catecolaminas Plasmáticas - Características Clínicas:

Los niveles plasmáticos de noradrenalina total y de noradrenalina libre se correlacionaron significativamente con la edad de los sujetos ($r=0.51$, $p<0.05$ y $r=0.49$, $p<0.05$, respectivamente), pero apareció correlación

negativa significativa entre el ácido vanilmandélico en orina y la edad.

Como se observa en la *Tabla XXXIII*, la tensión arterial, tanto en supino como en bipedestación se correlacionó con los niveles plasmáticos de noradrenalina total y sólo la tensión arterial sistólica en supino se correlacionó significativamente con los niveles en plasma de noradrenalina libre, pero de forma negativa:

TABLA XXXIII

	NAL	NAT	AT
TAS supino	-0.31	0.48	0.35
TAD supino	0.43
TAM supino	0.50
TAS bipedestación	0.50
TAD bipedestación	0.35
TAM bipedestación	0.46

No se observaron correlaciones entre el índice de masa corporal y los niveles de catecolaminas plasmáticas o sus metabolitos urinarios.

- Tensión Arterial - Dimensiones Cardíacas:

Como sucedía en el grupo total, el grosor del septo interventricular se relacionó positivamente con las cifras de tensión arterial sistólica, tanto en supino ($r=0.51$, $p<0.05$) como en bipedestación ($r=0.50$, $p<0.05$), aunque no con la tensión arterial media en bipedestación.

- Catecolaminas Plasmáticas - Dimensiones Cardíacas:

No se evidenció relación significativa entre los niveles de catecolaminas en plasma y ninguno de los parámetros morfológicos del ecocardiograma.

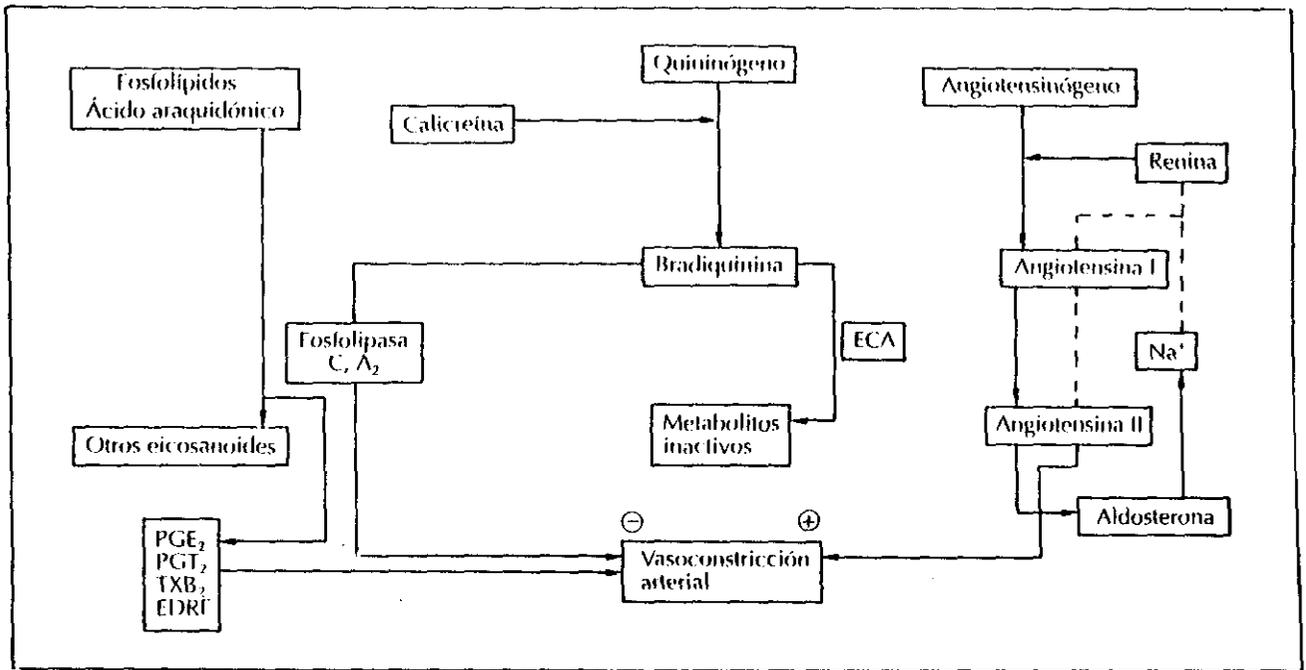
- Catecolaminas Plasmáticas - Hemodinámica Cardíaca:

Se observó relación positiva significativa de las resistencias periféricas con los niveles de adrenalina total ($r= 0.57$, $p<0.05$) y negativa con los niveles de adrenalina libre ($r= - 0.49$, $p<0.05$). Asimismo, la adrenalina libre mostraba una correlación significativa con el volumen de eyección ($r= 0.36$, $p<0.05$) y con el índice cardíaco (0.54 , $p<0.05$). No se observaron correlaciones significativas entre la noradrenalina, total o libre, y los parámetros hemodinámicos cardíacos.

Al revisar las posibles relaciones entre los valores del doppler cardíaco y de las catecolaminas plasmáticas, se evidenció que eran los niveles plasmáticos de dopamina libre los que se correlacionaban con la velocidad de la onda A ($r=0.68$, $p<0.05$) y con la pendiente de deceleración ($r=-0.50$, $p<0.05$), pero no con el cociente VE/VA ($r=-0.16$, $p:ns$)

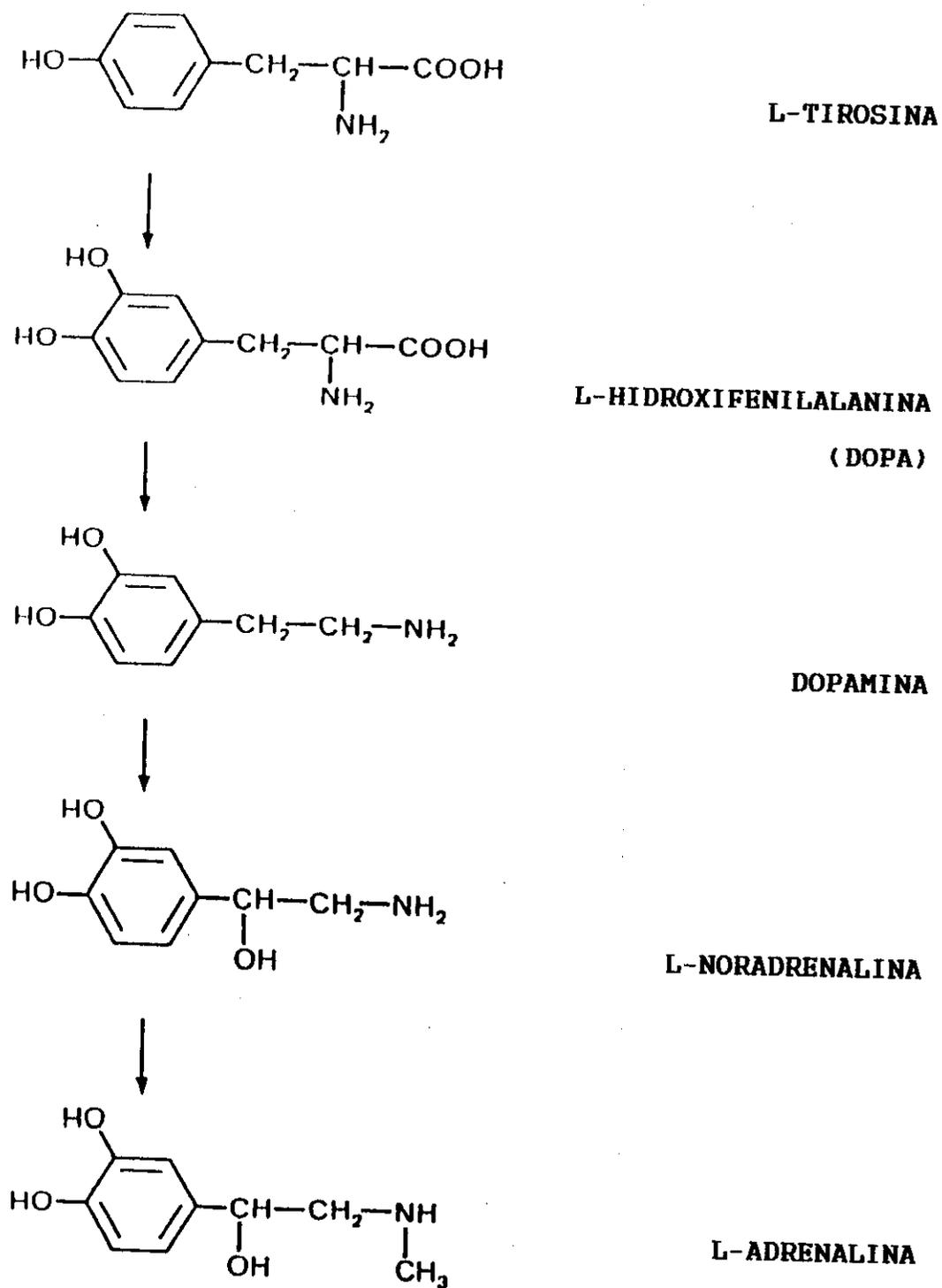
FIGURAS

FIGURA 1



Relaciones entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de las quininas y prostaglandinas.

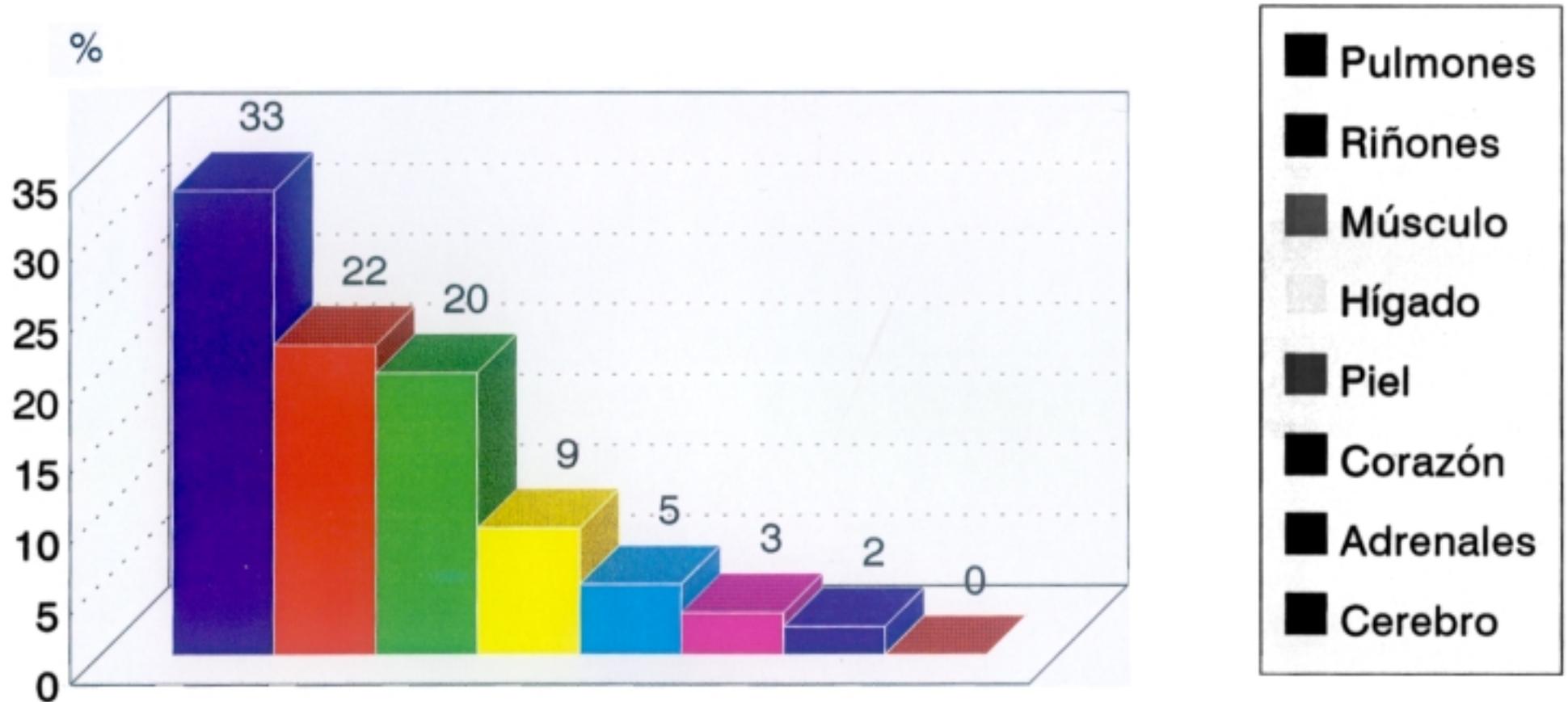
FIGURA 3



Ruta sintética de las catecolaminas.

FIGURA 4

DISTRIBUCION DE NORADRENALINA

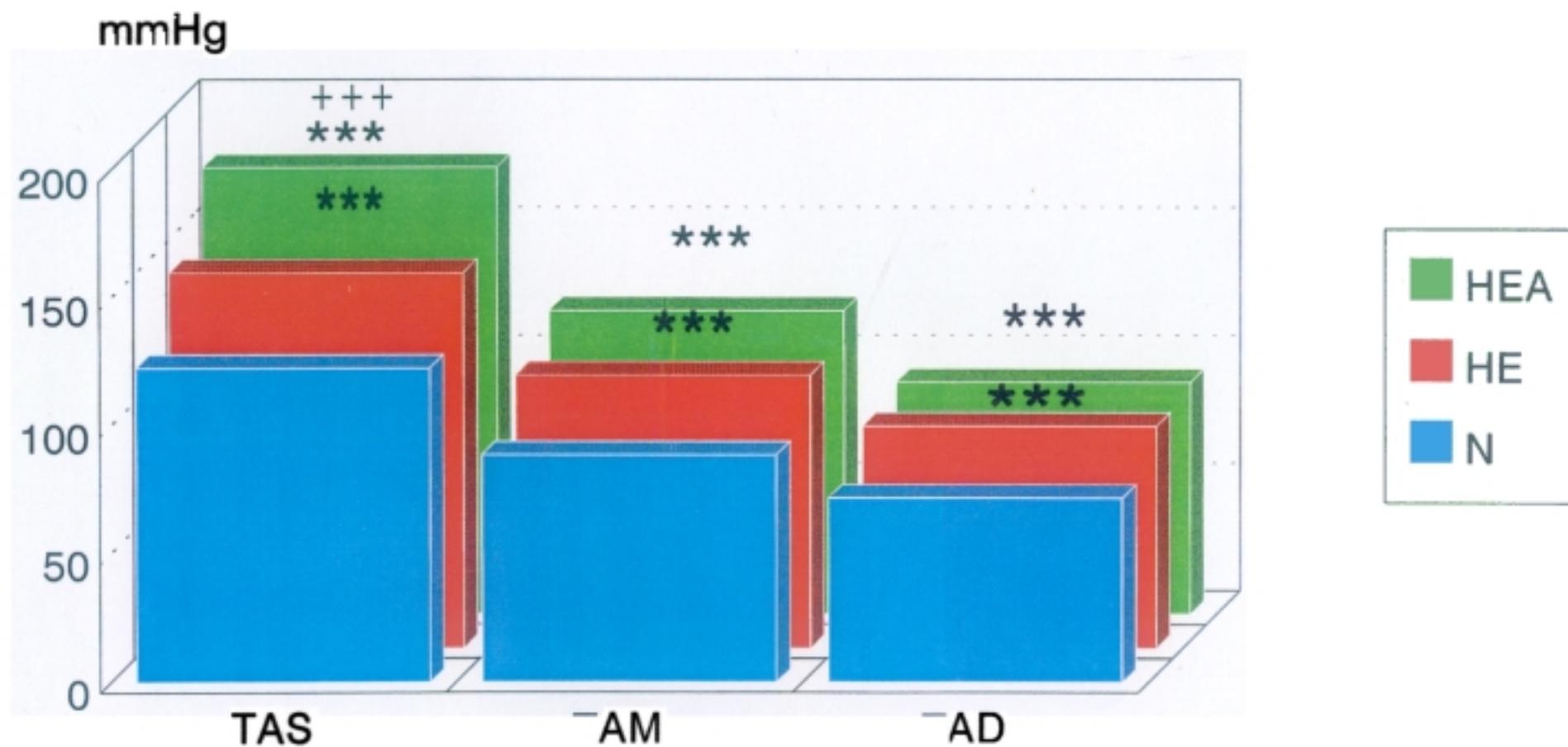


Tasas de liberación de noradrenalina a plasma, expresadas en función del porcentaje de liberación total.

FIGURA 5

TENSION ARTERIAL SUPINO

GRUPOS NICIALES

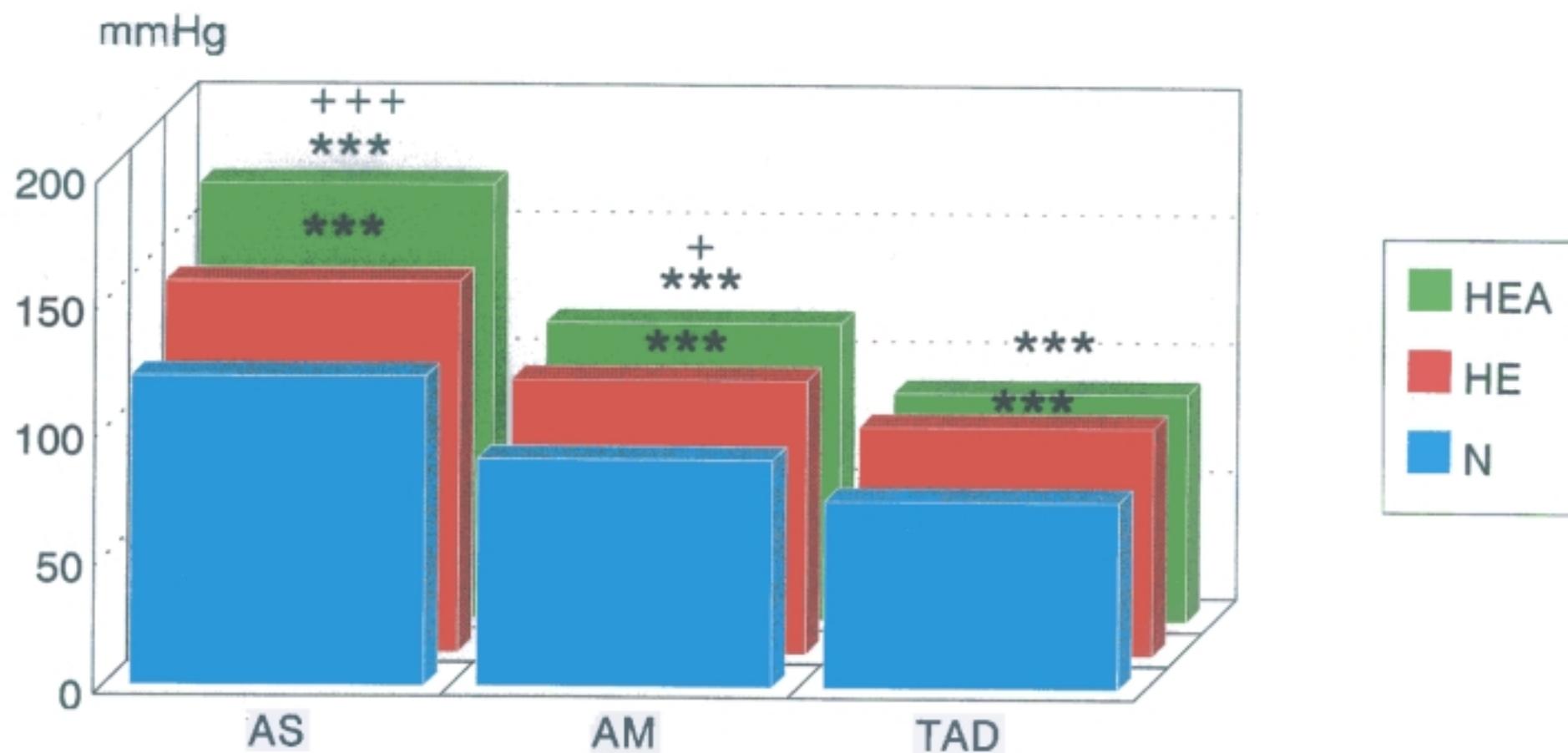


***p<0.001 v.s. N, +++p<0.001 v.s. HE

FIGURA 6

TENSION ARTERIAL BIPEDESTACION

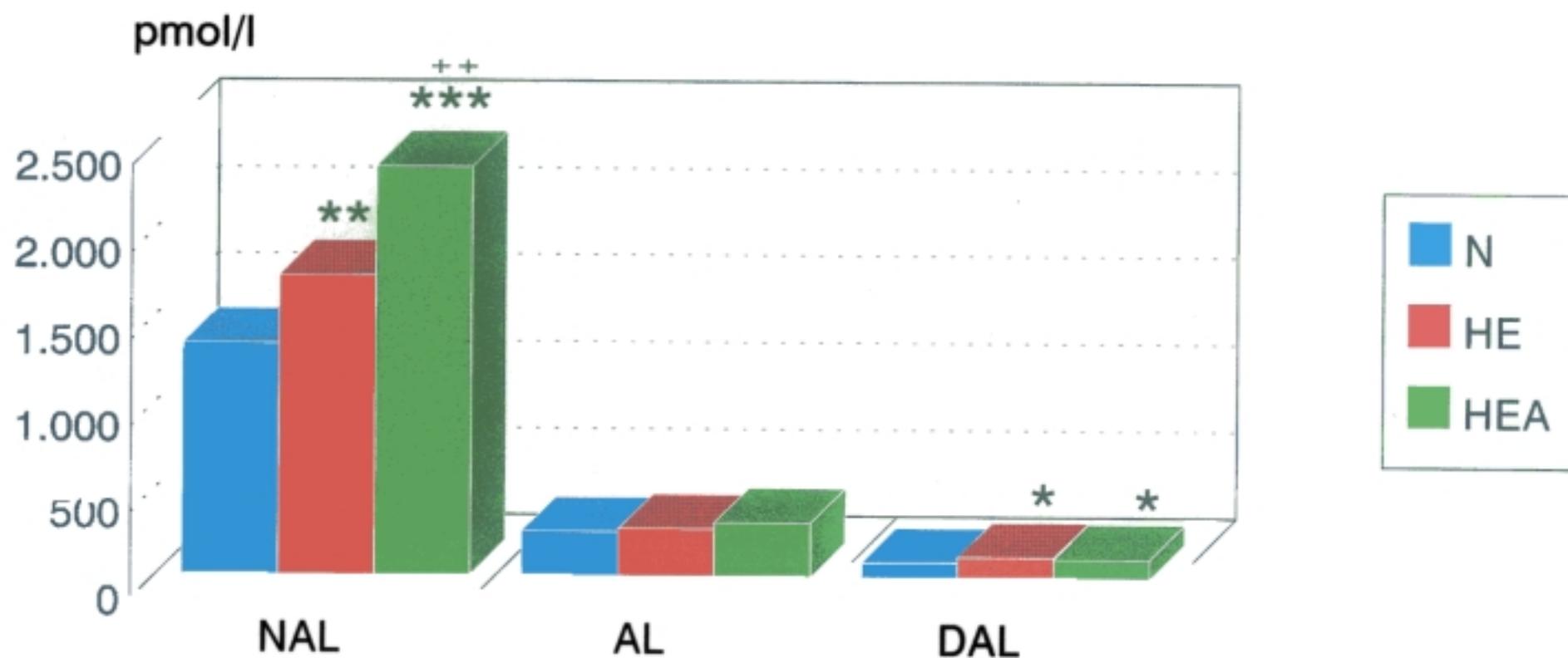
GRUPOS INICIALES



***p<0.001 v.s. N, +p<0.05, +++ p<0.001 v.s. HE

FIGURA 7

CATECOL/ MINAS PLASMATICAS LIBRES



NAL: noradrenalina, AL: adrenalina, DAL: dopamina.

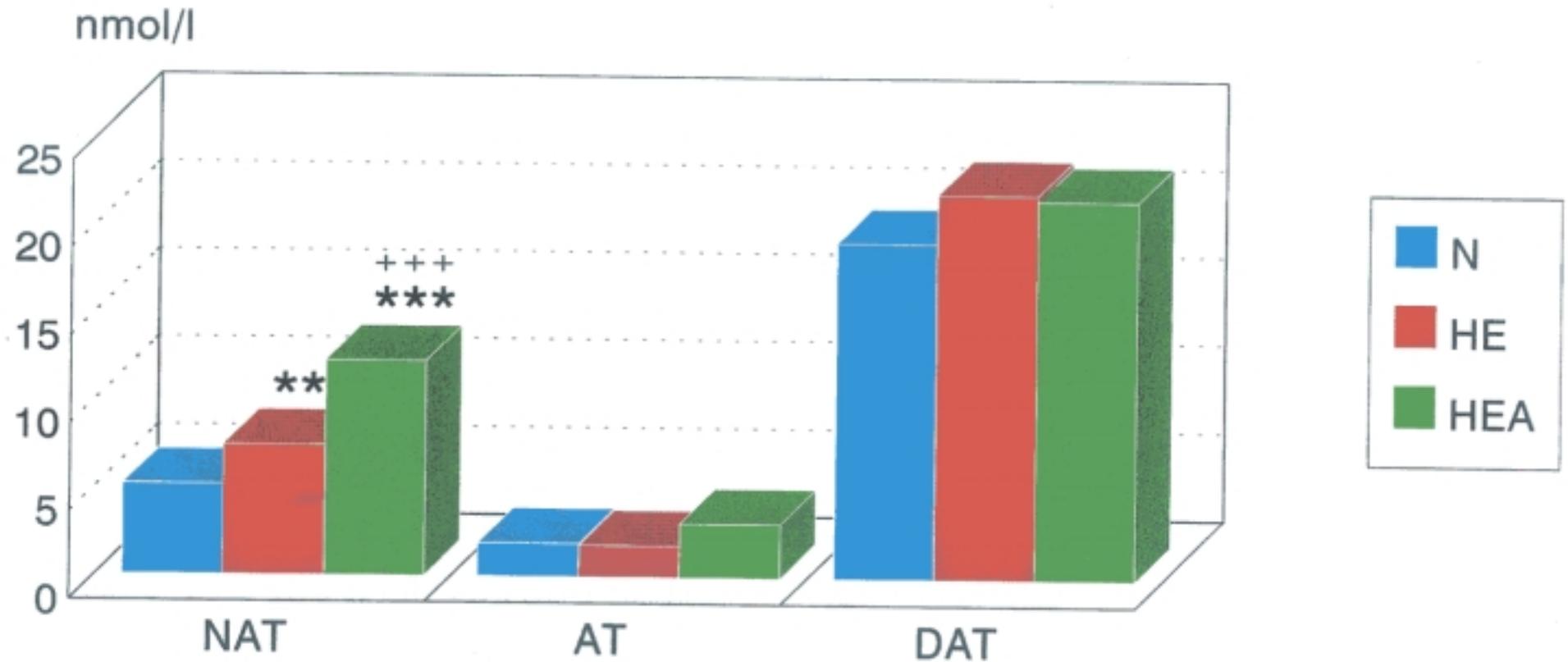
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. N.

++ $p < 0.01$ v.s. HE.

FIGURA 8

CATECOLAMINAS PLASMATICAS TOTALES

GRUPOS INICIALES



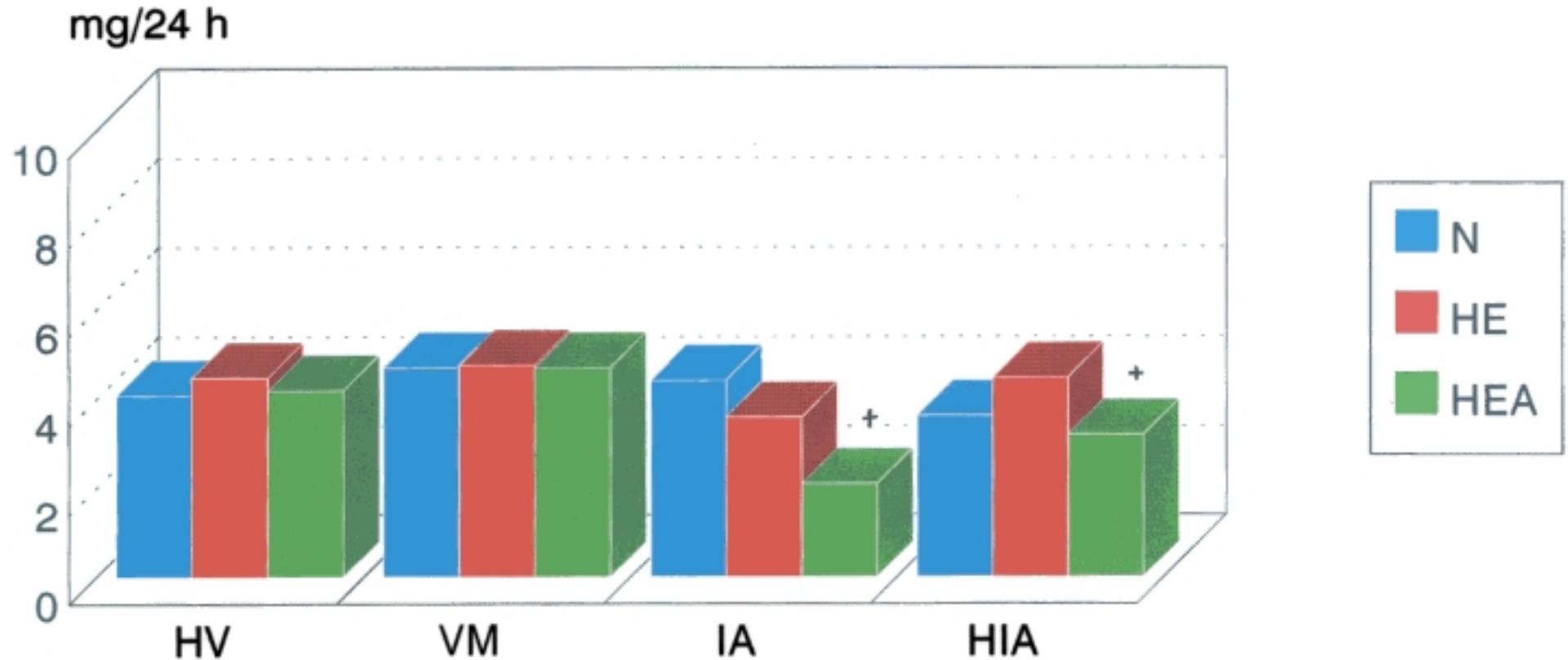
NA: noradrenalina. A: adrenalina. DA: dopamina

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. N

++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ v.s. HE

FIGURA 9

DERIVADOS URINARIOS DE CATECOLAMINAS GRUPOS INICIALES

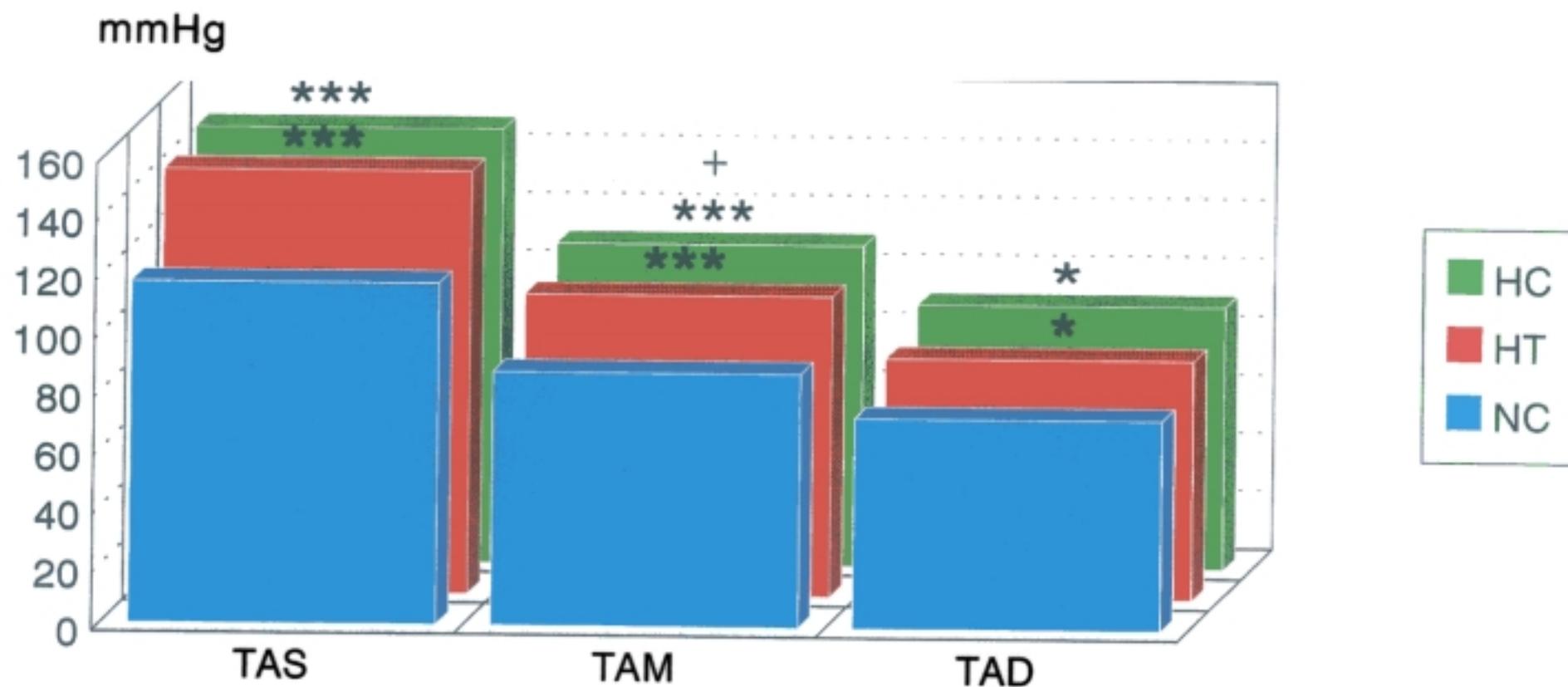


HV: homovanílico, VM: vanilmandélico,
IA: indolacético, HIA: hidroxindolacético.
+ $p < 0.05$ v.s. HE

FIGURA 10

TENSION ARTERIAL SUPINO

GRUPOS DE JOVENES

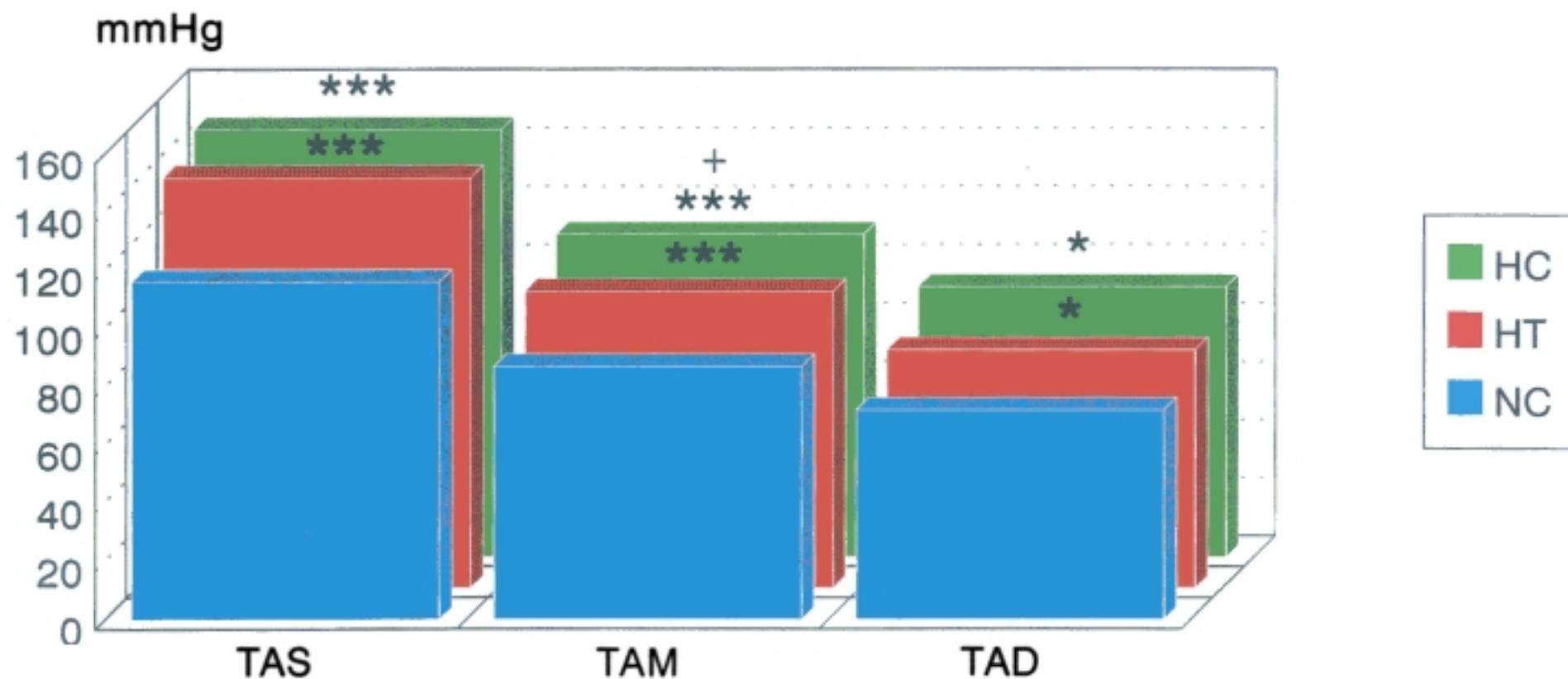


* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. NC
+ $p < 0.05$ v.s. HT

FIGURA 11

TENSION ARTERIAL BIPEDESTACION

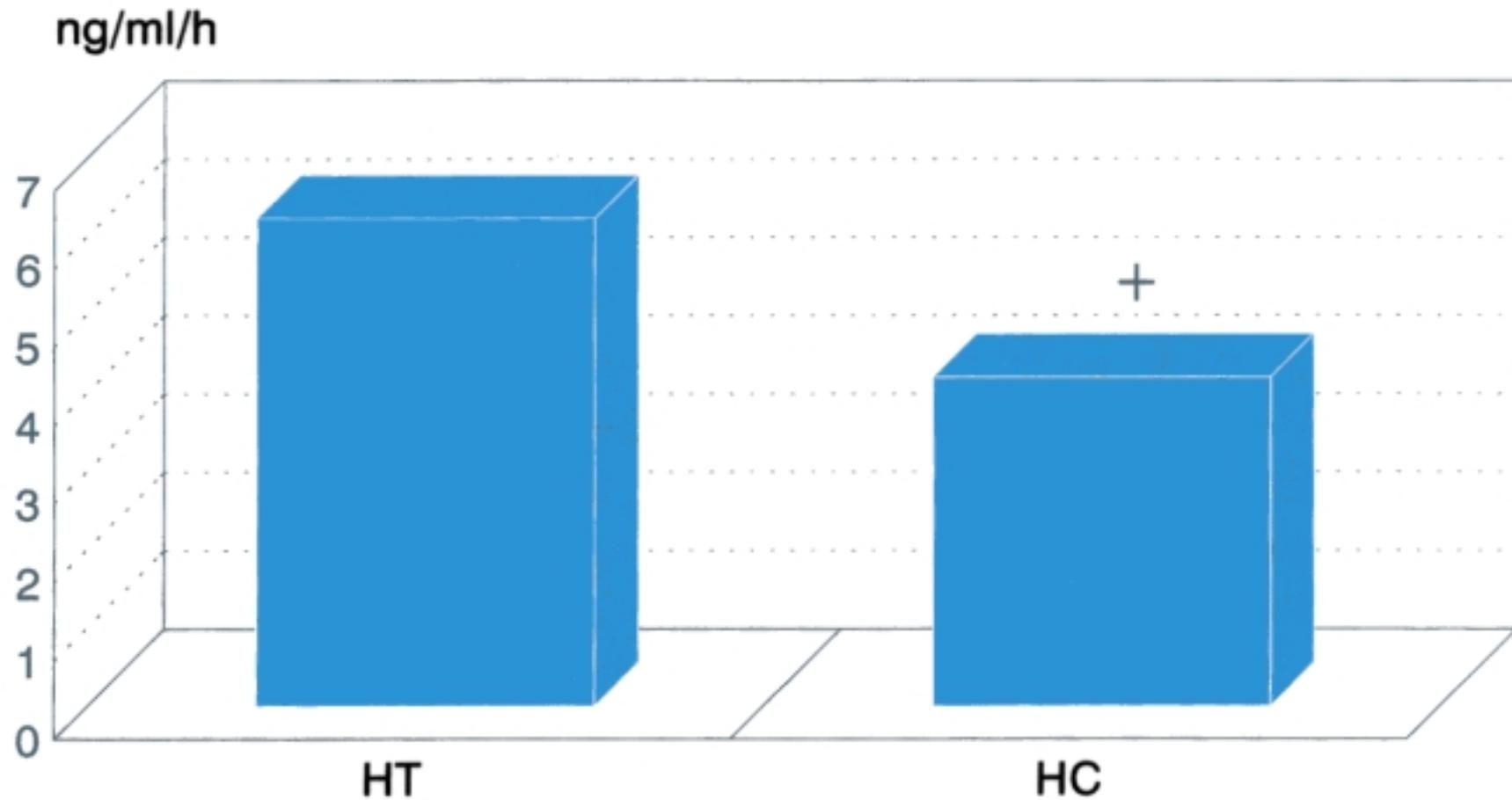
GRUPOS DE JOVENES



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. NC
+ $p < 0.05$ v.s. HT

FIGURA 12

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA HIPERTENSOS JOVENES

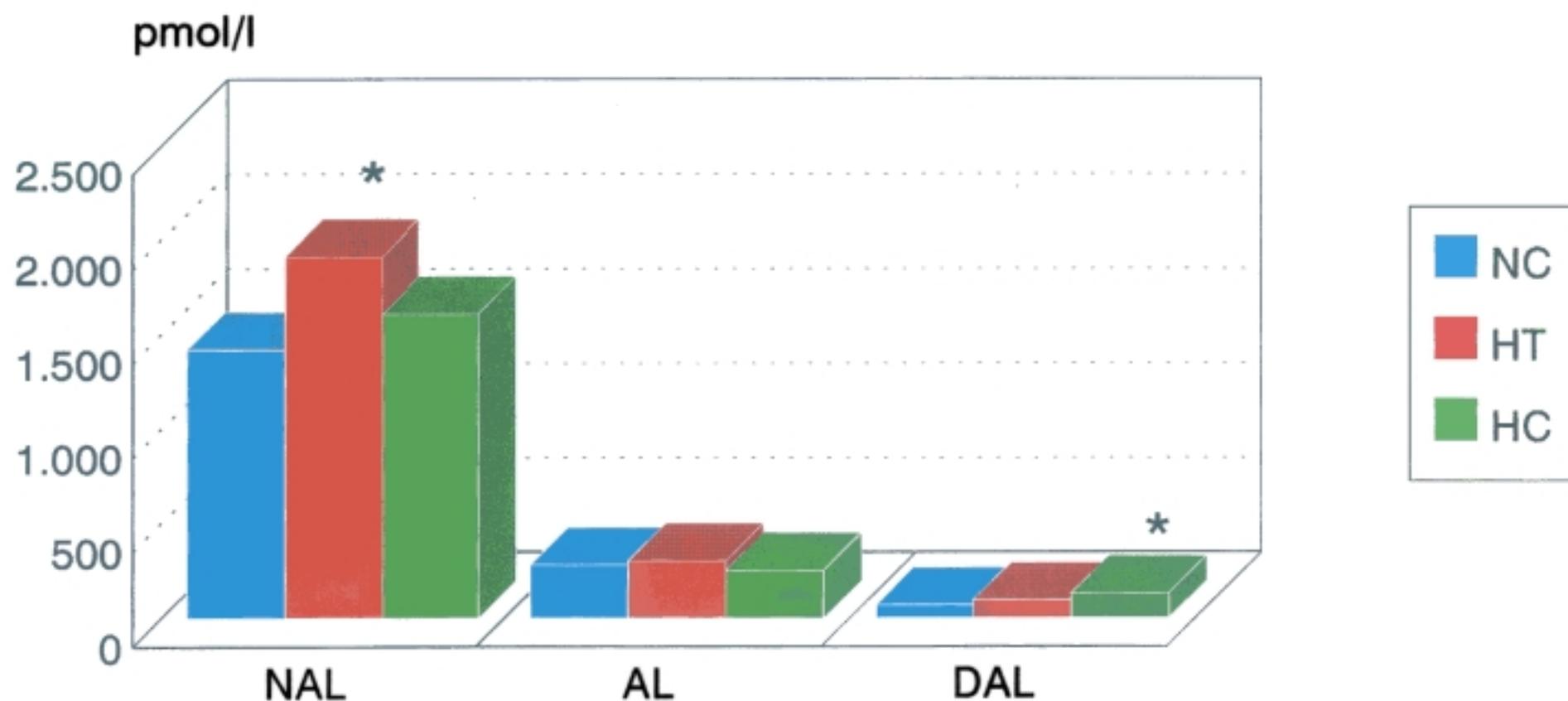


+ $p < 0.05$ v.s. HT

FIGURA 13

CATECOLAMINAS PLASMATICAS LIBRES

GRUPOS DE JOVENES



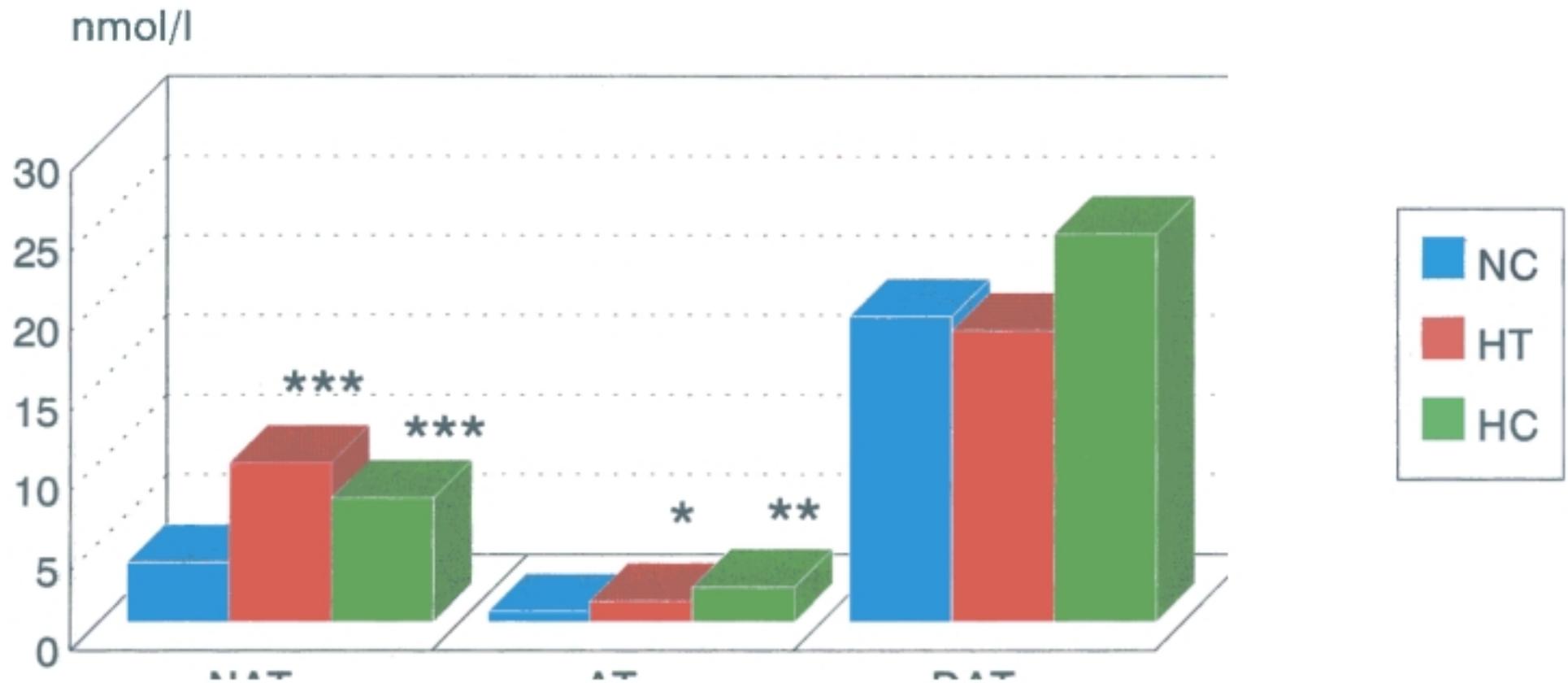
NAL: noradrenalina, AL: adrenalina, DAL: dopamina.

* $p < 0.05$

FIGURA 14

CATECOLAMINAS PLASMATICAS TOTALES

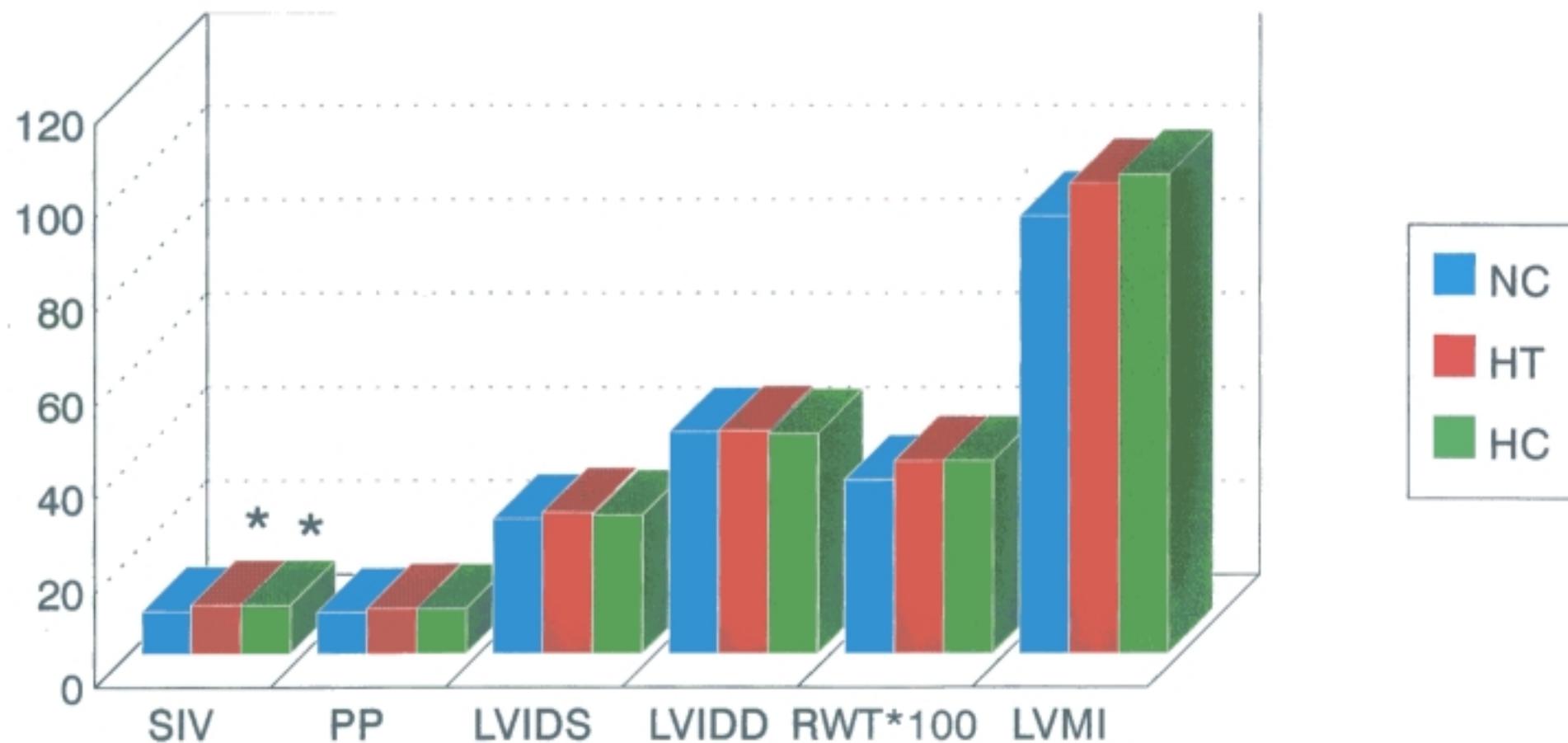
GRUPOS DE JOVENES



NAT: noradrenalina, AT: adrenalina, DAT: dopamina.

* $P < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ v.s. NC

FIGURA 15
ECOCARDIOGRAMA
MORFOLOGIA VI

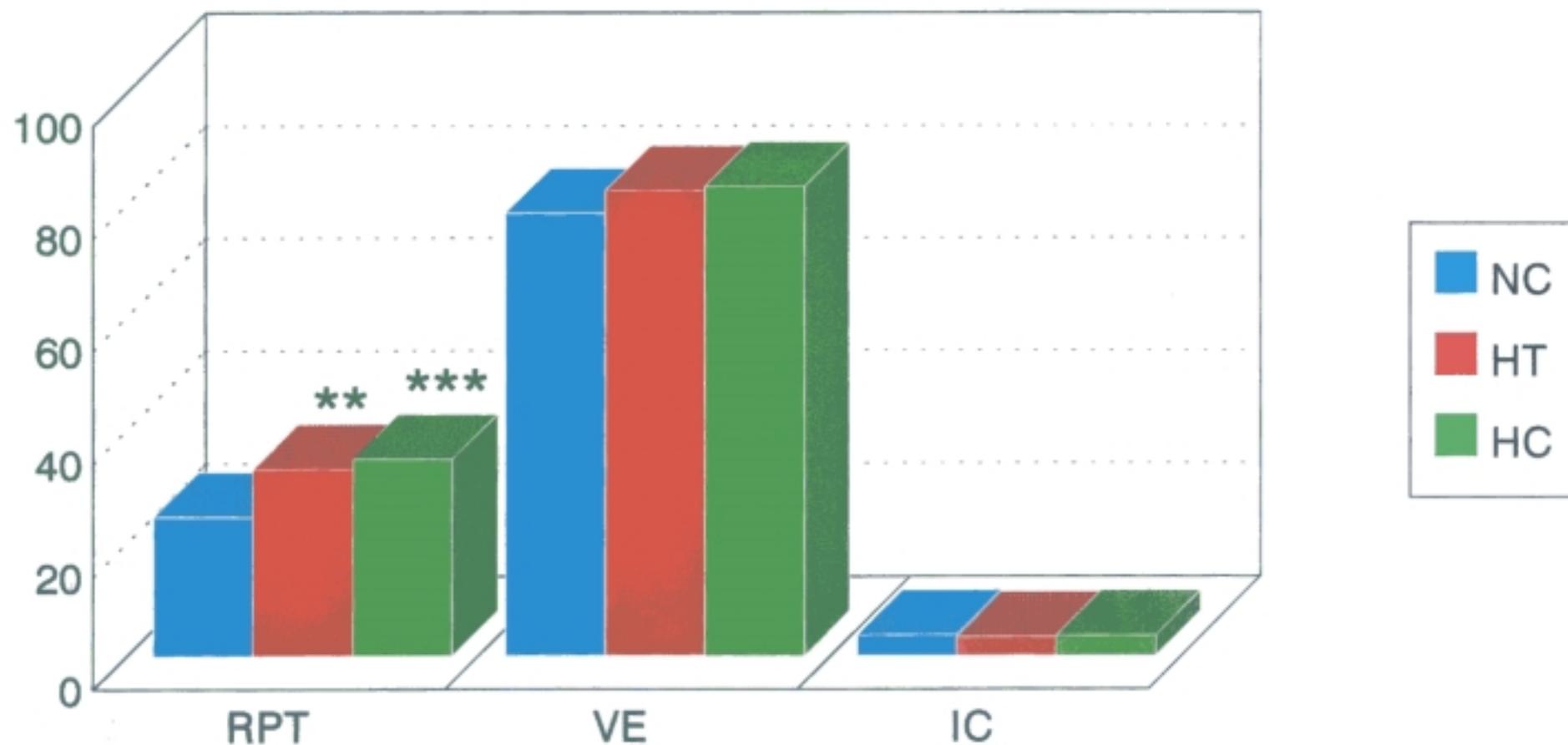


* $p < 0.05$ respecto a NC

FIGURA 16

ECOCARDIOGRAMA

PARAMETROS HEMODINAMICOS

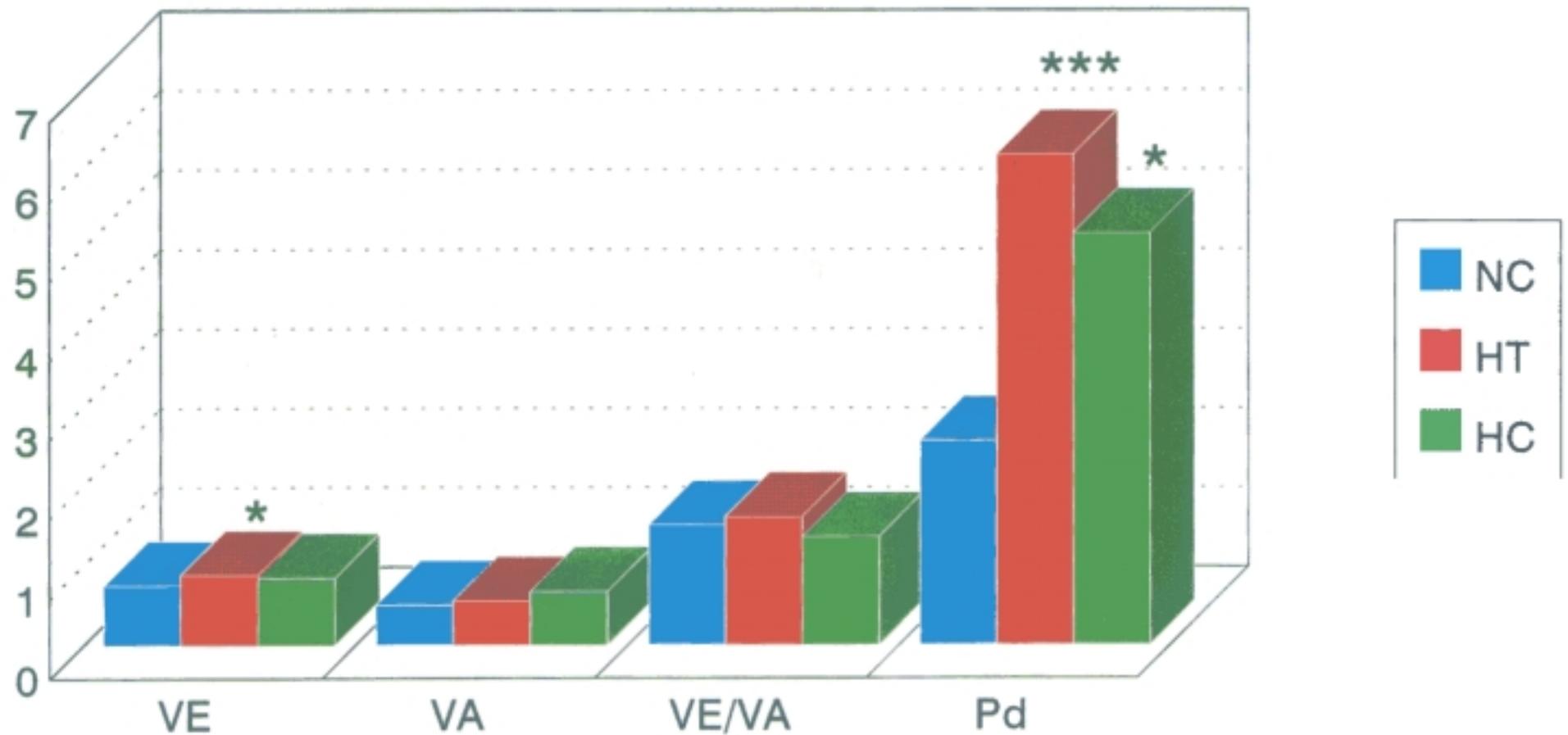


** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ respecto a NC

FIGURA 17

FUNCION DIASTOLICA

DOPPLER CARDIACO



* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ respecto a NC

FIGURA 18

Evolución del índice cardíaco Hipertensos Jóvenes del Estudio de Torrejón

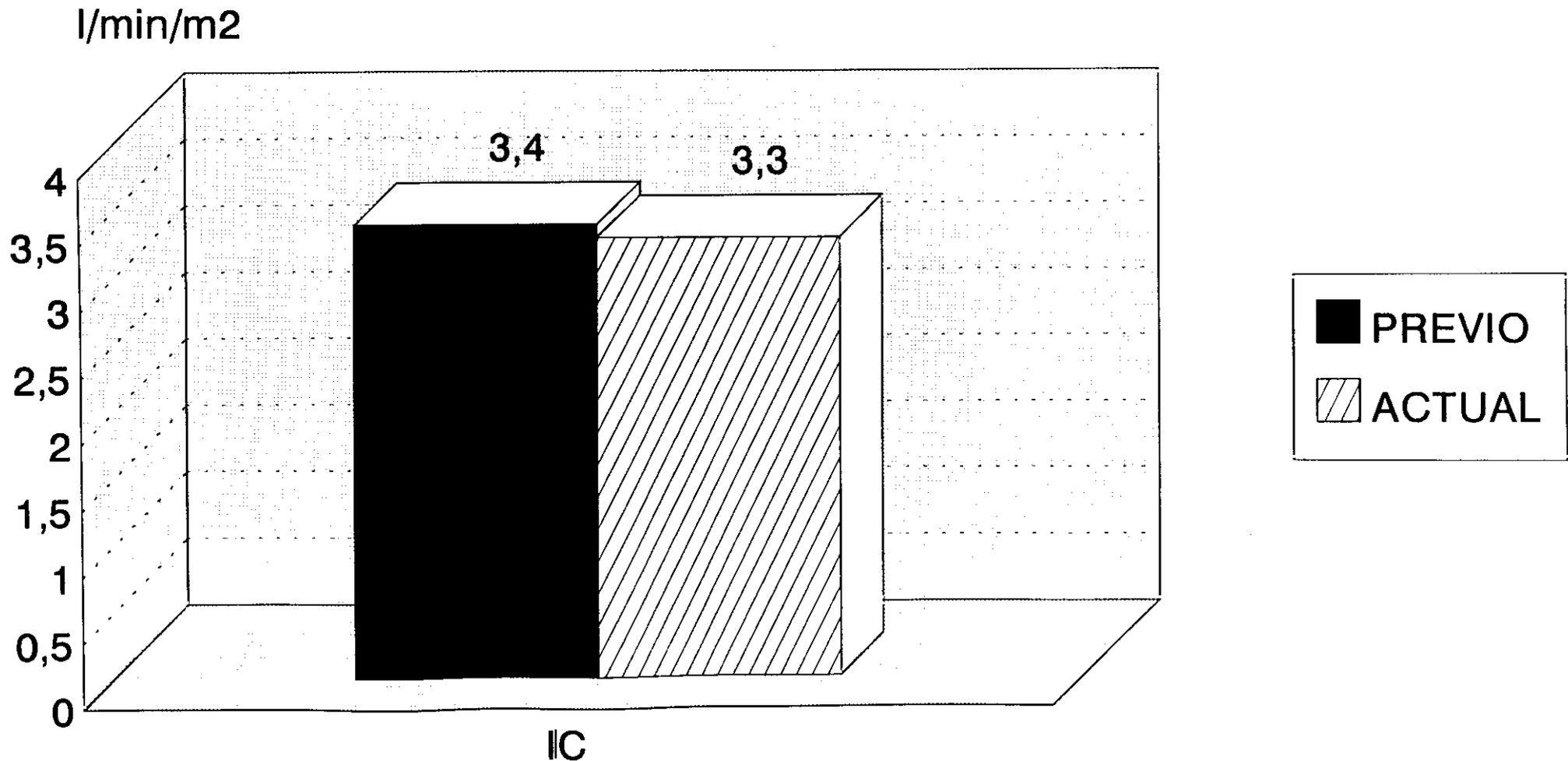
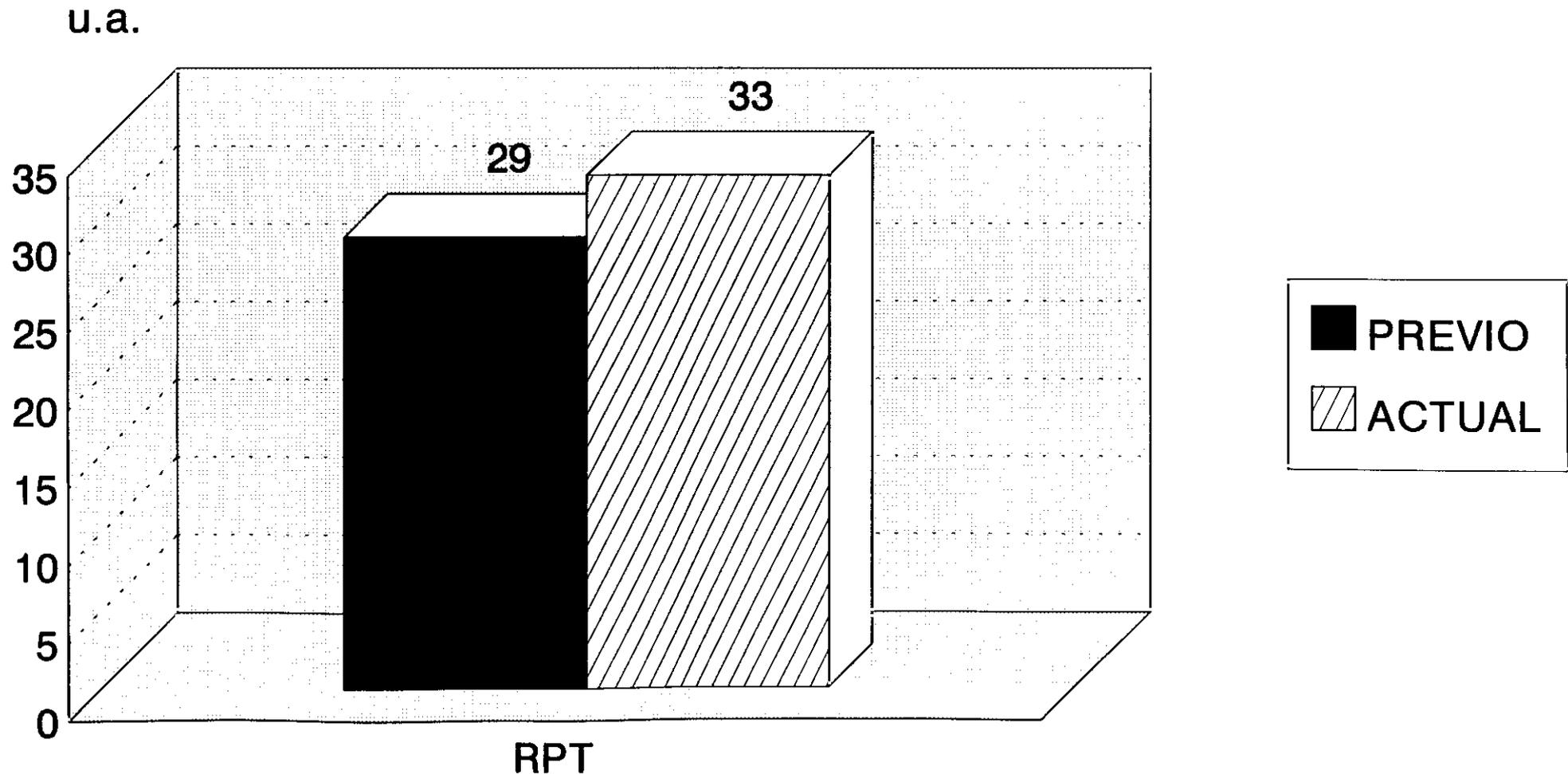


FIGURA 19

Evolución de las resistencias periféricas Hipertensos Jóvenes del Estudio de Torrejón



DISCUSSION

Los principales hallazgos de este estudio ponen de manifiesto la existencia de mayores niveles de noradrenalina total, noradrenalina libre y dopamina libre en los sujetos hipertensos, tanto jóvenes como ancianos, respecto a los normotensos. Los hipertensos mayores de 65 años son los que presentan los niveles más elevados de noradrenalina, tanto total como libre, al igual que tienden a presentar mayores niveles de adrenalina total y libre, aunque no de forma significativa. Sin embargo, esta tendencia no se observa con la dopamina ni con los derivados urinarios de las catecolaminas. Cuando se consideraron únicamente los grupos de sujetos jóvenes, se observó que tanto la noradrenalina total como la adrenalina total y la dopamina libre estaban significativamente más elevadas en los hipertensos que en los normotensos, sin evidenciarse diferencias entre el grupo de hipertensos adolescentes, procedentes del Estudio de Torrejón, y el resto de hipertensos jóvenes.

Morfológicamente, el corazón de los hipertensos jóvenes únicamente se diferenció del de los normotensos por un mayor espesor del septo interventricular. Al considerar las características hemodinámicas, no se apreció diferencias en el índice cardíaco pero sí en las resistencias periféricas, significativamente más elevadas en ambos

grupos de hipertensos jóvenes con respecto a los normotensos control.

En nuestro estudio, hay una mayor proporción de varones respecto a mujeres, excepto en el grupo de hipertensos mayores de 65 años en el que predominan las mujeres. No hay descritas diferencias en la actividad del sistema nervioso simpático en función del sexo de los individuos. Goldstein en la revisión de 64 estudios en los que se valoraban los niveles de noradrenalina no observó diferencias significativas en los resultados en función de la proporción varones/mujeres de cada estudio (158).

En nuestro trabajo, los normotensos control tienen menor índice de masa corporal que los hipertensos, incluso que los hipertensos de su misma edad. Este hecho está en concordancia con los estudios epidemiológicos que demuestran una mayor prevalencia de sobrepeso entre los hipertensos y una relación directa entre los niveles de tensión arterial y el índice de masa corporal (259).

Considerando a todos los sujetos del estudio, observamos una correlación positiva entre el índice de masa corporal y los niveles plasmáticos de noradrenalina, tanto total como libre, y de dopamina libre, pero no de adrenalina, a diferencia de Kjeldsen (170) que encuentra una correlación

negativa significativa entre adrenalina plasmática e índice de masa corporal ($r=-0.27$) en el grupo de hipertensos, pero no en los normotensos. En nuestro estudio, al considerar por separado a los hipertensos jóvenes y a los normotensos se pierde la significación de esta asociación entre catecolaminas plasmáticas e índice de masa corporal. Esto podría justificarse por el hecho de que son los hipertensos ancianos los que tienen un mayor índice de masa corporal y mayores niveles de catecolaminas plasmáticas. Sin embargo, sí que aparece una correlación significativa en el grupo de hipertensos jóvenes entre el metabolito urinario de la dopamina, ácido homovanílico, y el índice de masa corporal.

En la revisión efectuada por Goldstein, sólo 11 estudios daban el dato del peso medio de normotensos e hipertensos (158) y en diez de ellos los hipertensos pesaban más. Solamente en un estudio se determinó si el peso corporal se relacionaba con la noradrenalina, no encontrando relación significativa entre noradrenalina e índice de masa corporal (46). Sin embargo, en nuestros resultados sí observamos tal correlación. Esto puede deberse a que el grupo de sujetos del trabajo de Hofman (46) estaba constituido exclusivamente por jóvenes y no se apreciaban diferencias en el índice de masa corporal entre el los sujetos control y los hipertensos.

Las cifras de tensión arterial de los hipertensos mayores de 65 años eran más elevadas que las de los hipertensos jóvenes y, como es lógico, principalmente a expensas de la tensión arterial sistólica ya que es bien conocida la relación existente entre la edad y el ascenso de las cifras tensionales, esencialmente de la tensión arterial sistólica, en las sociedades desarrolladas como es el caso de nuestro país (260).

Igualmente, cuando se consideraron los grupos de hipertensos jóvenes por separado, se observó que los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón, cuya edad era significativamente inferior, tendían a mostrar menores cifras de tensión arterial tanto en supino como en bipedestación que el resto de hipertensos jóvenes, pero sin alcanzar la diferencia significación estadística.

Los hipertensos ancianos presentaban una menor frecuencia cardíaca que los sujetos jóvenes, tanto normotensos como hipertensos. Esto podría deberse a la menor sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos cardíacos conforme avanza la edad (186), si bien es verdad que algunos autores también han descrito esta alteración en pacientes adultos con HTA límite (187). Al progresar la hipertensión hacia hipertensión establecida disminuiría aún más la sensibilidad de los receptores beta (57).

A pesar de que teóricamente, los hipertensos jóvenes deberían presentar una circulación hiperquinética, su frecuencia cardíaca era similar a la de los sujetos control de su misma edad. Además, al considerar a los hipertensos jóvenes por separado, se observó que los hipertensos que habían sido remitidos a nuestra Unidad por el médico de cabecera (HC) tenían mayor frecuencia cardíaca que los procedentes del Estudio de Torrejón, aunque el volumen de eyección y el índice cardíaco en ambos grupos fueron similares.

NIVELES ELEVADOS DE CATECOLAMINAS EN HTA

Nuestros resultados ponen de manifiesto la existencia de mayores niveles de noradrenalina total, noradrenalina libre y dopamina libre en los sujetos hipertensos, tanto jóvenes como ancianos, respecto a los normotensos. Los hipertensos mayores de 65 años son los que presentan los niveles más elevados de noradrenalina, tanto total como libre, y de adrenalina total y libre (aunque no de forma significativa). Sin embargo, esta tendencia no se observa con la dopamina ni con los derivados urinarios de las catecolaminas (VM y HV). Los derivados serotoninérgicos sí son inferiores en los ancianos respecto a los jóvenes.

En nuestros resultados observamos un amplio rango de variación en los valores de las catecolaminas plasmáticas y de sus derivados urinarios, principalmente en los grupos de sujetos hipertensos. En los estudios en los que se encontraron diferencias significativas en los valores de catecolaminas plasmáticas entre normotensos e hipertensos (estudios positivos) se comprobó que las desviaciones estándar eran mayores en los sujetos hipertensos que en los normotensos, lo que no sucedía en los estudios negativos, es decir en los que no se observaron diferencias en los niveles de catecolaminas, siendo el cociente de desviaciones estándar en hipertensos respecto a normotensos mayor en los estudios positivos (1.82 vs 1.28, $t=3.23$, $p<0.01$) (160).

La gran variabilidad inter e intraindividual de los valores de las catecolaminas plasmáticas requiere que el tamaño de la muestra sea lo suficientemente amplio. Goldstein no encontró diferencias en las proporciones de resultados en los estudio positivos o negativos cuando consideró si la muestra era mayor o menor de 50 sujetos (158).

En resumen, nuestro estudio no deja de tener limitaciones metodológicas condicionadas por la dificultad de poner de manifiesto la actividad del sistema nervioso simpático en humanos, pero consideramos que en la actualidad la

determinación de catecolaminas plasmáticas y sus derivados urinarios constituyen el único método del que disponemos en la práctica clínica.

Sólo en el 40 % de los 78 estudios sobre niveles de catecolaminas plasmáticas comparativos entre normotensos e hipertensos realizada por Goldstein (158) presentaban resultados positivos, entendiéndose por ello que las diferencias en los niveles de catecolaminas plasmáticas en los sujetos hipertensos respecto a los normotensos eran estadísticamente significativas. El término catecolaminas plasmáticas se emplea frecuentemente para referirse a las concentraciones en plasma de adrenalina, noradrenalina y dopamina como si todas ejercieran un impacto común sobre el aparato cardiovascular; pero no es así, ya que las distintas catecolaminas están involucradas en diferentes aspectos de la actividad adrenérgica (250). Por ello es necesario analizar qué puede significar la elevación de una u otra en los sujetos hipertensos.

En nuestro estudio, los hipertensos esenciales ancianos y los hipertensos jóvenes tienen similares niveles de noradrenalina. Esto puede explicarse porque, a pesar de que las tasas de liberación de noradrenalina a plasma están aumentadas en los hipertensos menores de 40 años (180), se produce una caída del aclaramiento plasmático de

noradrenalina con la edad en los pacientes con hipertensión arterial. El aclaramiento, como ya se comentó, es flujo dependiente, determinado en parte por el gasto cardíaco y el flujo plasmático en cada órgano. Quizás el menor aclaramiento de noradrenalina en los hipertensos ancianos se deba a la disminución del gasto que ocurre con la edad, descenso observado tanto en hipertensos como en normotensos (180). Además, con la edad se reduce la sensibilidad y la capacidad de captación de catecolaminas de los receptores adrenérgicos (107).

La edad media del grupo de hipertensos jóvenes y la de los sujetos control era similar, por lo que no podemos atribuir a la edad las diferencias encontradas entre ambos en los niveles plasmáticos de catecolaminas. Por otra parte, los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón, de menor edad que el resto de los hipertensos jóvenes, tenían niveles plasmáticos de catecolaminas elevados pero similares a los de estos.

En 51 de los 64 estudios sobre niveles de noradrenalina revisados por Goldstein en los que se exponía la edad de los pacientes, la edad de los grupos de hipertensos era significativamente mayor que la de los controles ($t=4.50$, $p<0.001$) y la media de edad del grupo se correlacionaba significativamente con la media de noradrenalina plasmática

entre los normotensos pero no así entre los hipertensos ($r=0.29$, $p<0.05$ y $r=0.01$, $p:ns$) (158).

Los sujetos de nuestro grupo tendían a presentar mayores niveles de noradrenalina conforme aumentaba la edad. Al considerar únicamente a los grupos de jóvenes, los normotensos mantenían esta relación, mientras que en los hipertensos jóvenes no aparecía correlación entre la edad de los individuos y los niveles de noradrenalina. Estas observaciones coinciden con lo descrito por diversos autores como Goldstein (164), Severs (163) o Hofman (169), quienes también observan una correlación positiva y significativa entre la noradrenalina plasmática y la edad únicamente en los sujetos normotensos, confirmando que la noradrenalina plasmática se incrementa con la edad en los normotensos pero no en los hipertensos (161).

En esta línea, se puede predecir que las diferencias en los niveles plasmáticos de noradrenalina tenderán a evidenciarse en los estudios con pacientes relativamente jóvenes como en nuestro caso. Así es, en los estudios revisados por Goldstein en los que tanto normotensos como hipertensos eran menores de 40 años, los hipertensos prácticamente siempre mostraban niveles más elevados de noradrenalina ($t=5.07$, $p<0.001$), mientras que los estudios en los que ambos grupos eran mayores de 40 años las

diferencias fueron menores y menos consistentes ($t=3.09, p<0.01$) (158).

Parece aceptada, a la luz de la literatura revisada, la existencia de una relación directa entre la noradrenalina en plasma y la tensión arterial (169,170,172,173,174). En el grupo total estudiado evidenciamos la asociación entre los niveles plasmáticos de noradrenalina total y libre y las cifras tensionales, tanto sistólica como diastólica o media, determinadas en supino o en bipedestación. Hofman en hipertensos jóvenes (169) y Kjeldsen en hipertensos de edad media (170) observaron una correlación positiva entre la tensión arterial sistólica y la noradrenalina. Aun más, en varones de raza blanca con HTA, la noradrenalina plasmática se correlaciona con la tensión arterial incluso después de corregir por la edad (203)

Incluso en normotensos situados en los percentiles más altos de la distribución de la tensión arterial se ha puesto de manifiesto la correlación positiva y significativa de la tensión arterial, en este caso diastólica, y los niveles de noradrenalina libre y total (172).

En nuestro estudio, al analizar la relación catecolaminas-tensión arterial en los normotensos control, comprobamos

que se mantenía una correlación positiva y significativa con la noradrenalina total; no manifestándose tal correlación de forma significativa en los hipertensos jóvenes. Sin embargo, llama la atención el hecho de que en este grupo las cifras tensionales se correlacionan de forma negativa con los valores de actividad de renina plasmática (PRA).

Si tenemos en cuenta que la hipertensión arterial condiciona un aumento de la presión a nivel de la arteriola aferente del glomérulo renal y que esto es un estímulo para que disminuya la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, es lógico que en los hipertensos jóvenes el aumento de la presión arterial discurra paralelamente a un descenso de la actividad de renina plasmática. Pese a ello, como describió el grupo de Laragh, hay hipertensos con renina alta (261). Incluso, debemos considerar que, sin existir diferencias en la excreción urinaria de sodio, los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón tienen valores de PRA significativamente mayores que el resto de los hipertensos jóvenes, lo que apoyaría este razonamiento.

Respecto a la adrenalina, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos iniciales de estudio, sí se observó que los niveles de adrenalina total y adrenalina libre tendían a ser mayores en los

hipertensos ancianos. Sin embargo, no apareció correlación alguna entre los valores de adrenalina, total o libre, y la edad, ni al considerar al grupo total ni al analizarlo separando hipertensos jóvenes de normotensos.

Estos hallazgos son similares a los de Goldstein (158), ya que al revisar 31 estudios comparativos sobre adrenalina en hipertensos y normotensos, no encontró relación significativa entre edad y niveles de adrenalina. En cambio, Messerli sí pone de manifiesto, en un estudio con hipertensos límite (de edades muy amplias) que la adrenalina tiende a disminuir con la edad en normotensos y en hipertensos (45).

Por otra parte, al considerar únicamente a los grupos de jóvenes, la adrenalina total, al igual que sucede con la noradrenalina total, está significativamente más elevada en los hipertensos que en los normotensos. La mayoría de los estudios (74%) revisados por Goldstein encuentra niveles elevados de adrenalina en los hipertensos, aunque sólo en un 48% de los estudios tales diferencias son significativas (158).

No siempre se ha descrito en los trabajos consultados la coexistencia de niveles elevados de noradrenalina y adrenalina en plasma, pareciendo que existe una pobre

correlación entre los niveles plasmáticos de ambas catecolaminas (262, 158). Pero la adrenalina puede aumentar la liberación de noradrenalina estimulando los receptores beta presinápticos u originando hipokaliemia (181) o incluso una secreción anormalmente elevada de adrenalina desde la médula suprarrenal podría ser la causa de un aumento en la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas a plasma (184) con lo que sería explicable la coexistencia de niveles elevados de adrenalina y noradrenalina en las fases iniciales de la hipertensión arterial.

A diferencia de lo que ocurría con la noradrenalina, no parece probada la relación entre los niveles plasmáticos de adrenalina y las cifras tensionales. En nuestro trabajo únicamente observamos una asociación directa de los niveles de adrenalina total con la tensión arterial sistólica en supino en los normotensos control e inversa con la tensión arterial diastólica en supino en los hipertensos jóvenes. En la comentada revisión de Goldstein, sólo en cuatro estudios se buscan las correlaciones adrenalina-tensión arterial no encontrándose asociación significativa (158).

Son escasos los estudios en los que se comparan los niveles plasmáticos de dopamina en hipertensos y normotensos. Los hipertensos de nuestro estudio presentan mayores valores

de dopamina libre, pero no de dopamina total, que los normotensos. Además, a diferencia de lo que sucedía con la noradrenalina y la adrenalina, los niveles de dopamina son similares en los hipertensos jóvenes y en los hipertensos mayores de 65 años. Esto podría deberse al menor consumo de sodio de los hipertensos ancianos respecto a los jóvenes, ya que la dopamina se comporta como una hormona natriurética y su liberación se inhibe con la deplección sódica (138,139). Por otra parte, al no disponer de los datos de excreción urinaria de sodio de los normotensos no podemos valorar si las diferencias encontradas entre normotensos e hipertensos podrían estar afectadas por el consumo de sodio.

En la revisión de Goldstein sólo en 6 estudios se determinó la dopamina y en ninguno se encuentran diferencias significativas (158). Sin embargo, otros autores como Kuchel et al (168) ponen de manifiesto niveles más elevados de dopamina en los hipertensos respecto a los normotensos, incluso observan que en los hipertensos límite los niveles de dopamina, principalmente de dopamina sulfatada, y del ácido homovanílico en orina son superiores que en los hipertensos con HTA establecida. Es importante destacar que no podemos dividir a nuestro sujetos de estudio en HTA límite o establecida, ya que el concepto de HTA límite no es el mismo que el de fase inicial de la HTA.

Cuando consideramos únicamente a los hipertensos jóvenes, ambos grupos tendían a presentar niveles más elevados de dopamina libre que los normotensos, pero sólo en el grupo de hipertensos enviados por su médico de cabecera se encontraron diferencias significativas, siendo el consumo de sodio similar en ambos subgrupos de hipertensos. Destaca el hecho de que no se encuentren valores elevados de dopamina total ya que debemos considerar que la mayor parte de la dopamina circula en forma conjugada (119), si bien la forma activa es la dopamina libre (120).

Algunos autores defienden la teoría de que existirían unos sujetos hipertensos hipernoradrenérgicos con niveles de noradrenalina en plasma por encima de los rangos de los normotensos, más jóvenes y con unas características cardiovasculares diferentes a las de los hipertensos con niveles de noradrenalina plasmática en el rango de los normotensos (165, 166). Por ello, si hay un subgrupo de hipertensos hipernoradrenérgico representado de forma variable en cada estudio, la posibilidad de demostrar la existencia de niveles elevados de catecolaminas en los hipertensos dependerá del número de hipertensos hipernoradrenérgicos incluido. De hecho, en los 64 estudios revisados por Goldstein, la media del nivel de noradrenalina en los hipertensos en los estudios positivos era sensiblemente superior que la media de noradrenalina

en los estudios negativos (307 vs 258 pg/ml, $t=2.16$, $p<0.05$) (158). Nuestros hipertensos jóvenes muestran niveles de noradrenalina total más elevados que los normotensos y la tendencia es igual en el resto de las catecolaminas, quizás la presencia de hipertensos normoadrenérgicos impide encontrar diferencias significativas.

Algo similar se ha propuesto para la dopamina: habría un subgrupo de hipertensos hiperdopaminérgicos en los que la liberación aumentada de dopamina constituiría una reacción inicial de defensa del organismo ante el incremento de la tensión arterial produciéndose vasodilatación y aumento de la excreción renal de sodio (263).

Estas hipótesis podrían contribuir a justificar la disparidad en los resultados de los estudios revisados.

Dado que el aclaramiento de creatinina disminuye con la edad, los hipertensos mayores de 65 años presentan menor aclaramiento que los hipertensos jóvenes, sin existir diferencias en la creatinina plasmática.

Aunque durante el estudio se recomendó dieta libre, los hipertensos ancianos mostraron menor excreción urinaria de sodio en 24 horas, probablemente debido a que, siendo conocedores de su hipertensión desde hace tiempo, hubieran

disminuido su consumo de sal de forma habitual, mientras que ambos grupos de hipertensos jóvenes mantuvieron sus hábitos de elevado consumo de sodio.

A diferencia de lo que sucede con la dopamina, la noradrenalina aumenta su liberación en deplección sódica (205) y se ha evidenciado que sus niveles plasmáticos descienden en respuesta a la dieta rica en sodio (213). Esto apoya nuestros resultados, pues supone otra razón más para que los hipertensos ancianos tengan los valores más elevados de noradrenalina y además indica que, a pesar del elevado consumo de sodio, los hipertensos jóvenes tienen una hiperactividad del sistema nervioso simpático.

Como ya se ha comentado anteriormente, los hipertensos jóvenes procedentes del Estudio de Torrejón presentaron cifras más elevadas de actividad de renina plasmática que el resto de los hipertensos jóvenes. Sin embargo, a diferencia de lo descrito por algunos autores, los niveles plasmáticos de catecolaminas fueron similares en ambos grupos y no encontramos correlación entre las catecolaminas plasmáticas o sus derivados urinarios y la actividad de renina plasmática. Hofman sólo evidencia niveles elevados de noradrenalina plasmática en los adolescentes hipertensos con aumento de la actividad de renina plasmática (46) y

Esler coincide en afirmar que, dado que el sistema nervioso simpático interviene en la liberación de renina en el riñón, los sujetos con HTA ligera y niveles elevados de renina presentarían una hiperactividad del sistema nervioso (262). Incluso en los estudios con trazadores que permiten conocer la liberación de catecolaminas en cada una de las regiones del organismo se ha observado que a nivel cardíaco y renal la tasa de liberación de noradrenalina a plasma está aumentada especialmente en los hipertensos jóvenes con niveles altos de renina (178) y que la magnitud de tal incremento se relaciona con la PRA (179).

Nosotros encontramos niveles elevados de catecolaminas plasmáticas en ambos grupos de hipertensos jóvenes, pero uno de ellos tiene mayor actividad de renina que el otro, y esto tal vez, podría significar que los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón se encontrarían en una fase más inicial, más "neurogénica" de desarrollo de su hipertensión que el resto de los hipertensos jóvenes. Esta hipótesis necesita ser verificada en posteriores estudios.

CATECOLAMINAS Y MORFOLOGIA CARDIACA

Las dimensiones cardíacas de los grupos estudiados fueron similares excepto en el grosor del septo interventricular ya que este era mayor en ambos grupos de hipertensos

jóvenes respecto a los normotensos control, observándose similar tendencia en el grosor de la pared posterior aunque sin alcanzar significación estadística.

Cuando se consideró a todo el grupo de sujetos, observamos que los valores de tensión arterial sistólica, tanto en supino como en bipedestación, y de la tensión arterial media en bipedestación se relacionaban directamente con el espesor del septo interventricular y de la pared posterior, pero al considerar hipertensos y normotensos por separado tal asociación perdía su significación estadística. Asimismo, el índice de masa ventricular izquierda se correlacionó débilmente con la tensión arterial sistólica en supino y en bipedestación, si bien no mostró relación alguna con las cifras tensionales al considerar normotensos e hipertensos por separado.

Estos hallazgos coinciden con diversos estudios experimentales y en humanos que afirman que las cifras de tensión arterial casual son débiles determinantes del crecimiento ventricular en la hipertensión arterial (62,63,264). Más aun, en contra de lo que cabría pensar, las cifras de presión arterial no están más elevadas en los hipertensos con hipertrofia ventricular que en los hipertensos sin hipertrofia (64). Únicamente los estudios de monitorización ambulatoria han sido capaces de poner de

manifiesto que tanto la masa ventricular como el grosor parietal se correlacionan con la tensión arterial media en 24 horas y principalmente con la tensión arterial promedio diurna (265). Todo ello ha dado lugar a que se haya propuesto que en el origen de la hipertrofia ventricular izquierda de la hipertensión arterial interviene no sólo la adaptación a la sobrecarga de presión o de volumen sino también una serie de factores no hemodinámicos.

En nuestro trabajo no hemos evidenciado relación alguna entre los niveles plasmáticos de catecolaminas y los parámetros morfológicos cardíacos; únicamente encontramos en el grupo de hipertensos jóvenes una correlación negativa entre los valores de ácido vanilmandélico en orina de 24 horas y el índice de masa ventricular izquierda. Nuestros resultados difieren así de los comunicados por Corea et al, pues en su estudio, el análisis multivariable indicaba que el grosor del septo interventricular se relacionaba principalmente con la noradrenalina plasmática (229,230). Sin embargo, esta relación se ponía de manifiesto a expensas de los hipertensos con criterios de hipertrofia ventricular izquierda, al igual que sucedía en el estudio de Gong (232). Es importante destacar que sólo 7 de nuestros hipertensos jóvenes mostraba criterios de hipertrofia del ventrículo izquierdo y en ellos no encontramos valores significativamente más elevados de

catecolaminas plasmáticas en comparación con los que no presentaban hipertrofia.

A la vista de las observaciones de Fouad-Tarazi en sujetos con hipertensión secundaria a feocromocitoma (235), cabría pensar que es la noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas intracardíacas y no sus niveles circulantes en plasma la que ejercería un efecto hipertrofiante. De hecho, el efecto antihipertrófico de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de los betabloqueantes se correlaciona mejor con la supresión de la producción intracardíaca de noradrenalina y de angiotensina II que con la disminución de sus niveles circulantes (266). Esto explicaría porqué, a pesar de encontrar niveles elevados de noradrenalina y adrenalina en nuestros hipertensos, fallemos en encontrar relación con la masa ventricular izquierda y que sólo 7 de los 41 hipertensos jóvenes presenten criterios de hipertrofia ventricular izquierda.

Diversos estudios han demostrado que la ingesta de sodio podría ser un importante determinante de la adaptación estructural del corazón en la hipertensión arterial. Cailar et al observaron que el consumo de sodio era el más potente predictor del espesor de la pared posterior y del septo así como de la masa ventricular izquierda, independientemente

de la edad, el sexo o el peso corporal (267). A las mismas conclusiones llega el grupo de Schmieder, pues el sodio urinario determinaba con mayor potencia que la tensión arterial el grosor de la pared posterior, el espesor relativo de la pared y la masa ventricular izquierda (89). Nuestro propio grupo, en adolescentes en la fase inicial de la hipertensión arterial, confirmó estos resultados; aportando además que los niveles circulantes de péptido natriurético atrial (PNA), que se segrega en respuesta a la ingesta de sodio y facilita la natriuresis, se relacionaban negativamente con la masa ventricular izquierda (268).

Nuestros resultados están en concordancia con estos hallazgos, pues la excreción urinaria de sodio en 24 horas se correlacionó positivamente con el índice de masa ventricular izquierda y con los diámetros del ventrículo izquierdo en sístole y en diástole, aunque no con el grosor de la pared o del septo interventricular. En condiciones normales, el aumento de la ingesta de sodio condiciona una elevación de la volemia, produciéndose principalmente un incremento en el volumen diastólico final y manteniéndose casi invariable el volumen sistólico final por lo que se elevaría el índice de masa ventricular izquierda a expensas de las cavidades (269). Esto justificaría el hecho de que encontremos una relación directa entre el sodio en orina

de 24 horas y el volumen de eyección y el índice cardíaco. La relación inversa con las resistencias periféricas totales se explicaría además por la vasoconstricción generada con la estimulación de los receptores alfa-1 adrenérgicos en situaciones de deplección sódica (206).

En cuanto a la función diastólica, determinada por el estudio Doppler, no encontramos alteraciones en los grupos de hipertensos en comparación con los normotensos control. A pesar de que se ha descrito que la disfunción diastólica con aumento de la onda A es un hallazgo precoz en la hipertensión arterial que se manifiesta incluso antes de que exista hipertrofia ventricular (65), nuestros hipertensos jóvenes presentaban un cociente onda E/onda A normal para su edad.

CATECOLAMINAS Y PATRON HEMODINAMICO

Los hipertensos jóvenes de nuestro estudio presentaron mayores resistencias periféricas totales y similar gasto cardíaco que los normotensos control. Incluso los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón, que cinco años antes tenían un gasto cardíaco elevado a expensas tanto del volumen de eyección como de la frecuencia cardíaca al compararlos con normotensos de su misma edad (48), claramente mostraban resistencias periféricas

aumentadas. Estos resultados difieren de las afirmaciones realizadas por diversos autores que señalan que en el hipertenso joven es el aumento del gasto cardíaco el responsable de la elevación de la tensión arterial (41,45), que condicionaría una sobrecarga de volumen y una respuesta adaptativa del corazón hacia una hipertrofia ventricular excéntrica (58). Hemos de destacar que de los 7 hipertensos que presentaron criterios ecocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, en 6 se trataba de hipertrofia excéntrica.

Llama poderosamente la atención que, aun siendo sujetos jóvenes, nos encontremos con un patrón hemodinámico característico de la hipertensión establecida. Sin embargo, nuestras observaciones coinciden con los resultados de Hofman que, tras estudiar las características hemodinámicas de adolescentes situados en distintos percentiles de la distribución de la tensión arterial, comprobó que las resistencias periféricas totales eran más altas cuanto mayor era el percentil en que se situaban los individuos, sin evidenciar diferencias en el índice cardíaco (47).

La única explicación posible para esta disparidad de resultados es que nuestros sujetos de estudio se encontraran en una fase de transición hemodinámica hacia el patrón de hipertensión establecida, pues aunque las

resistencias periféricas ya están elevadas significativamente, aun no alcanza significación la tendencia a disminuir del gasto cardíaco. Desconocemos cuál es la fase evolutiva de los hipertensos que procedían del médico de cabecera (HC) pero sí sabemos que los hipertensos procedentes del Estudio de Torrejón, cinco años antes estaban situados en el percentil 95 de la distribución de la tensión arterial para su edad y sexo y se caracterizaban por presentar una circulación hiperquinética a expensas de un aumento tanto de la frecuencia cardíaca como del volumen de eyección. Sí que podemos afirmar que, al menos en el subgrupo de los hipertensos procedentes del Estudio de Torrejón, nos encontramos ante unos hipertensos en transición desde un gasto elevado y resistencias periféricas normales a un patrón con gasto normal o bajo y resistencias periféricas elevadas propio de la hipertensión establecida (*Figuras 18 y 19*).

Nuestra hipótesis inicial era que el aumento en el gasto cardíaco observado en las fases iniciales de la hipertensión arterial podría deberse a una hiperactividad del sistema nervioso simpático como ya habían intentado demostrar algunos autores (200,201). Sin embargo, en nuestro grupo de hipertensos jóvenes hemos encontrado unos niveles elevados de catecolaminas junto con resistencias periféricas aumentadas respecto a los normotensos control,

¿que significado fisiopatológico podría tener esta asociación?

Retornando al estudio de Hofman et al, los adolescentes hipertensos también mostraban, junto a un índice cardíaco disminuido y unas resistencias periféricas elevadas, niveles elevados de noradrenalina plasmática al comparar con normotensos (46). Asimismo, Izzo observa una correlación positiva entre noradrenalina plasmática y resistencias periféricas totales, independientemente de la edad de los hipertensos (203). Similares hallazgos a los de nuestro trabajo pues, al analizar el grupo total, evidenciamos una correlación positiva entre los niveles de noradrenalina total y los valores de las resistencias periféricas. No obstante, esta relación no aparece al estudiar hipertensos y normotensos por separado. Por otra parte, sí que se mantiene la relación inversa entre niveles plasmáticos de adrenalina libre con las resistencias periféricas y directa con el volumen de eyección; además, la adrenalina es un potente agonista beta-2 (112) ¿Es posible que en nuestros sujetos la hipertensión se esté manteniendo a expensas de una acción vasoconstrictora inducida por la noradrenalina a través de los receptores alfa vasculares? Egan (190) observó que la noradrenalina en plasma arterial era más elevada en jóvenes hipertensos que en normotensos a la vez que evidenció un aumento en el

tono alfa adrenérgico mediado por la liberación de noradrenalina a la sangre arterial. Sin embargo, no se puede deducir de nuestros resultados que el incremento en los niveles de noradrenalina sea la causa y no la consecuencia de la elevación de las resistencias periféricas.

Volvamos a partir de la hipótesis de que nuestro hipertensos jóvenes se encuentran en una fase de transición hemodinámica. Esta transición puede ser explicada por una respuesta secundaria a la tensión elevada. El corazón se hace menos respondedor como resultado de una disminución en la capacidad de respuesta de los receptores beta adrenérgicos cardíacos (56) y disminuye la distensibilidad ventricular condicionando un descenso en el volumen de eyección que se acompaña de una respuesta vasoconstrictora aumentada de las arteriolas secundaria a la hipertrofia vascular (44,204).

Así, el sistema nervioso simpático, que en las fases iniciales mantiene la tensión arterial elevada a expensas de aumentar el gasto, pasa a mantener el incremento de presión arterial mediante el aumento en la respuesta vasoconstrictora en el sistema cardiovascular (107). Esto justificaría porqué en un momento dado de la historia

natural de la hipertensión puedan coexistir resistencias periféricas y catecolaminas plasmáticas elevadas.

Posteriormente, conforme la vasoconstricción se hace mantenida debido a los cambios estructurales, deja de ser necesaria la activación del sistema nervioso simpático. Es decir, se pasaría de una hipertensión neurogénica (HTA inicial) a una hipertensión no neurogénica (HTA establecida) (204).

CONCLUSIONES

- 1.- Los niveles plasmáticos de catecolaminas, en concreto, de noradrenalina total, adrenalina total y dopamina libre, están elevados en nuestros grupos de hipertensos jóvenes, incluso en presencia de altos consumos de sodio; ello traduciría una hiperactividad del sistema nervioso simpático en las fases iniciales de la hipertensión arterial.

- 2.- En los sujetos hipertensos no se produce un incremento de los niveles de noradrenalina plasmática con la edad a diferencia de lo que ocurre entre los normotensos.

- 3.- A pesar de que los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón presentan niveles plasmáticos de catecolaminas similares y cifras de tensión arterial algo inferiores al resto de los hipertensos jóvenes, la actividad de renina plasmática es mayor en los primeros, lo que sugiere que los adolescentes procedentes del Estudio de Torrejón se encontrarían en una fase más inicial, más "neurogénica" del desarrollo de su hipertensión arterial que el resto de los hipertensos jóvenes de nuestro estudio.

- 4.- En el grupo total, mayores niveles de noradrenalina total y libre se acompañan de cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, más elevadas; mientras que en los hipertensos jóvenes la actividad de renina plasmática se relaciona negativamente con los valores tensionales.
- 5.-Las dimensiones del ventrículo izquierdo tendieron a ser mayores en ambos grupos de hipertensos jóvenes respecto a los normotensos, aunque sólo existieron diferencias significativas en el grosor del septo interventricular.
- 6.- En este estudio, no hemos encontrado relación alguna entre los niveles plasmáticos de catecolaminas y los parámetros morfológicos cardíacos, lo que sugiere que serían las catecolaminas liberadas localmente en el corazón y no las catecolaminas circulantes las que ejercerían un efecto hipertrofiante.
- 7.- El hecho de que las resistencias periféricas totales se relacionen directamente con los niveles plasmáticos de noradrenalina total e inversamente con los de adrenalina libre, sugiere que la tensión arterial en los nuestros hipertensos jóvenes se pueda estar manteniendo a expensas de una vasoconstricción inducida por la noradrenalina a través de los receptores alfa adrenérgicos.

8.- La relación entre la ingesta de sodio y el índice de masa ventricular izquierda así como con el índice cardíaco pone de manifiesto la importancia del sodio en la adaptación morfológica y hemodinámica del corazón en la hipertensión arterial

9.- Ambos grupos de hipertensos jóvenes presentaban un patrón hemodinámico caracterizado por gasto cardíaco normal y resistencias periféricas elevadas. Sin embargo, cinco años antes, los hipertensos procedentes del Estudio de Torrejón tenían una circulación hiperquinética caracterizada por gasto cardíaco elevado y resistencias periféricas normales. Esto nos sugiere que nuestros hipertensos jóvenes podrían encontrarse en una fase de transición hemodinámica desde una hipertensión iniciada neurogénicamente a una hipertensión mantenida neurogénicamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Build and blood pressure. Society of Actuaries. Chicago, 2 vols. 1959.
- 2.- Kannel WB. Hypertension and the risk of cardiovascular disease. En Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds Laragh JH, Brenner BM. Raven Press. New York 1990;101-117.
- 3.- Kannel WB. An overview of the risk factors for cardiovascular disease. En Prevention of the coronary heart disease. Eds Kaplan NM, Stamler J. Saunders. Philadelphia 1983;1-19.
- 4.- Australian National Blood Pressure Study Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Lancet 1980;1:1261.
- 5.- 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.
- 6.- Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. Lancet 1985;1:1349.
- 7.- Medical Research Council Party: MRC Trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985;291:97.
- 8.- Report of the National Heart, Lung and Blood Pressure Institute Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1977;59 (suppl):797-820.
- 9.- Peto R. The horse racing effect (letter). Lancet 1981;II:467-468.
- 10.- Berenson GS, Voors AW, Webber LS, Frank GC, Tobian L, Aristimuno GG. A model of intervention for prevention of early essential hypertension in the 1980s. Hypertension 1983;5:41-45.
- 11.- Buck CW. The persistence of elevated blood pressure first observed at age five. J Chron Dis 1973;26: 101-104.
- 12.- Zinner SH, Margolius HS, Rosner B, Kass EH. Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration in childhood. An eight year follow-up. Circulation 1978; 58:908-915.

- 13.- Calrke WR, Schrott HG, Leaverton PE, Connor WE, Laver R. Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children. The Muscatine Study. *Circulation* 1978; 58:626-634.
- 14.- Voors AN, Webwe LS, Berenson GS. Time course studies of blood pressure in children. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1979; 109:320-334.
- 15.- Berenson GS, Cresanta JL, Weber LS. High blood pressure in the young. *Ann Rev Med* 1984; 35: 535-560.
- 16.- Paffenbarger RS Jr, Thorne MC, Wing AL. Chronic disease in former college students VIII. Characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. *Am J Epidemiol* 1968;88:25-32.
- 17.- Pickering GW. The inheritance of arterial pressure. In Stamler J, Stamler R, Pulman TN Eds. *Epidemiology of hypertension*. Grune and Stratton. N York 1967:18-27.
- 18.- Miyao S, Furusho T. Genetic Study of essential hypertension. *Jpn Circ J* 1978;42:1161-1172.
- 19.- Stocks P. A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. *Ann Eugen* 1930; 4 :49-62.
- 20.- Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H et al. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol* 1989;129:625-638.
- 21.- Biron P, Mongeau JG. Familiar aggregation of blood pressure and its components. *Pediatr Clin* 1978;25:29-33.
- 22.- Platt R. Heredity in hypertension. *Q J Med* 1947;16:111-132.
- 23.- Pickering GW. *The nature of essential hypertension*. Churchill Livingstone London 1981.
- 24.- Cruz Coque R, Donos H, Barrera R. Genetic ecology of hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1973;45:55s.
- 25.- Kristensen BO. Autoantibodies in untreated and untreated essential hypertension: relationship to histocompatibility leucocyte antigen B15 and vascular complication. *Clin Sci* 1979;57:287.
- 26.- Luque Otero M, Martell Claros N, Llorente L et al. Severe hypertension in the Spanish population. *Association*

- with specific HLA-antigens. *Hypertension* 1983;5(suppl V):149-154.
- 27.- Lowenstein FW. Blood Pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics. A review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians. *Lancet* 1961;1:389-392.
- 28.- Sasaki N. The relationship of salt intake to hypertension in the Japanese. *Geriatrics* 1964;19:735-744.
- 29.- Page LB, Danion A, Moellering RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Salomon Islands societies. *Circulation* 1974; 49:1132-1148.
- 30.- Simpson FO. Blood pressure and sodium intake. In *Hypertension*. Eds JH Laragh y BM Bremmer. Raven Press. N York 1990:205-215.
- 31.- McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanyon JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984;224:1392-1398.
- 32.- Simpson FO, Nye ER, Bolli P et al. The Milton Survey: general methods, height, weight and 24 hours excretion of sodium, potassium, calcium, magnesium and creatinine. *NZ Med J* 1987;87:379-382.
- 33.- Luque Otero M, Gabriel Sánchez R, Martell Claros N et al. Relationship of blood pressure levels of height, weight and sodium and potassium excretion in Spanish children. *J Hypertens* 1989;3:279-408.
- 34.- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Result for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-328.
- 35.- Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. *Arch Gen Med* 1904;1:520-533.
- 36.- Tobian L, Coffee K, McCrea P, Dahl LK. A comparison of the antihypertensive potency of kidneys from one strain of rats susceptible to salt hypertension and kidneys from another strain resistant to it. *J Clin Invest* 1966;45:1080.
- 37.- Bianchi G, Fox U, Di Franchesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:435-448.

- 38.- Borst JGG, Borst de Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963;1:667-682.
- 39.- González Quijada S, Martell Claros N. Hipertensión 1991;8:164-172
- 40.- Freis ED. Haemodynamics in hypertension. *Physiol Rev* 1960;40:27-54.
- 41.- Widimsky J, Fejtárova HM, Fejtar Z. Changes in cardiac output in hypertensive disease. *Cardiology* 1957; 31:381-386.
- 42.- Frolich ED, Kozul VJ, Tarazi RC, Dustan HP. Physiological comparison of labile and essential hypertension. *Circ Res* 1970;26(suppl 1):55.
- 43.- Julius S, Esler M. Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36:685-696.
- 44.- Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116:600-606.
- 45.- Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, Cole FE. Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981; 64:760-764.
- 46.- Hofman A, Roelandt JT, Boomsma F, Schakelamp MA, Valkenburg HA. Haemodynamics, plasma noradrenaline and plasma renin in hypertensive and normotensive teenagers. *Clin Sci* 1981; 61:169-174.
- 47.- Hofman A, Ellison RC, Newburger J, Miettinen OS. Blood pressure and haemodynamics in teenagers. *Br Heart J* 1982; 48:377-380.
- 48.- Luque Otero M, Rodrigo J, Alcazar J et al. Haemodynamics in children with blood pressure in the 95th percentile of the distribution. *J Hypertension* 1987; 5(suppl 5):435-437.
- 49.- Lund Johansen P. Hemodynamic patterns in the natural history of borderline hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(suppl 5):s8-s14.
- 50.- Ledingham JM, Cohen RD. The role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension *Lancet* 1963; 2:979.

- 51.- Lakata E. Alterations in the cardiovascular system that occur in advanced age. *Fed Proc* 1973; 38:163-167.
- 52.- Messerli FH, Ventura HO, Glade LB, Sundgaard-Riise K, Dunn F, Frohlich ED. Hipertensión esencial en el paciente de edad avanzada: hemodinámica, volumen intravascular, actividad de renina plasmática y niveles de catecolaminas circulantes. *The Lancet* (ed española) 1984; 4:161-164.
- 53.- Guyton A, Granger H, Coleman T. Autoregulation of the total systemic circulation and its relation to control cardiac output and arterial pressure. *Circ Res* 1971;28 (suppl I):193-197.
- 54.- Lund Johansen P. State of the art. Hemodynamics in essential hypertension. *Clin Sci* 1980;59:343s-354s.
- 55.- Julius S, Conway J. Hemodynamics studies in patients with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 1968;38:282-288.
- 56.- Bertel O, Buhler FR, Kiowski W, Lutold BD. Decreased beta-adrenoceptor responsiveness as related to age, blood pressure and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1980;2:130-138.
- 57.- Phillip TH, Distler A, Cordes U. Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension. *Lancet* 1978;2:959-963.
- 58.- Diez J. La hipertrofia ventricular izquierda de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 1990;7:216-226.
- 59.- Culpepper WS, Sodt PC, Messerli FH, Ruschhaupt DG, Arcilla RA. Cardiac status in juvenile borderline hypertension. *Ann Int Med* 1983;98:1-7.
- 60.- Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, Webber LS, Chiang Y, Berenson GS. Blood pressure and echocardiographic measures in children. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987;75:106-114.
- 61.- Radice M, Alli C, Avanzini F, Di Tullio M, Mariotti G, Taioli E, Zussino A, Folli G. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension. *Am Heart J* 1986;111:115-120.
- 62.- Sen S, Tarazy RC, Khairallah PA, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1974;35:775-781.

- 63.- Drayer JIM, Gardin JM, Brewer DD, Weber MA. Disparate relationships between blood pressure and left ventricular mass in patients with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1987;9(suppl 1):1165-1168.
- 64.- Díez J. En: La hipertrofia ventricular izquierda de la hipertensión arterial. Ed Científica Sigma-Tau. Madrid 1991:33-39.
- 65.- Debra L, Nina T, Daniel S, Paul S, Julio T. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120-126.
- 66.- Pérez Martínez F, Castro Beiras A. Hipertensión arterial. Diagnóstico no invasivo de la afectación cardíaca (I parte). *Hipertensión y Arteriosclerosis* 1990;2:43-50.
- 67.- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und kreislauf. *Scand Arch Physiol* 1898;8:223-271.
- 68.- Freeman R, Davis J. Factors controlling renin secretion and metabolism. In Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M (eds). *Hypertension*, Ed 2. New York: MacGraw-Hill 1983: 225-250.
- 69.- Biron P, Huggins CG. Pulmonary activation of synthetic angiotensin I. *Life Sci* 1968;7:965-970.
- 70.- Sealey JE, Moon C, Laragh JH, Atlas SA. Plasma prorenin in normal, hypertensive and anephric subjects and its effect on renin measurements. *Circ Res* 1977;40(suppl 1):41-45.
- 71.- Webster ME, Gilmore JP. Influence of kallidin-10 on renal function. *Am J Physiol* 1964;206:714-718.
- 72.- Gill JR, Melmon JL, Gillespie L, Bartter FC. Bradykinin and renal function in normal man: effects of adrenergic blockade. *Am J Physiol* 1965;209:844-848.
- 73.- Margolius HS. The kallikrein-kinin system and the kidney. *Annu Rev Physiol* 1984;46:309-326.
- 74.- Levinsky NG. The renal kallikrein-kinin system. *Circ Res* 1979;44:441-451.
- 75.- Margolius HS, Horwitz D, Geller RG, Alexander RW, Gill JR, Pisano JJ, Keiser HR. Urinary kallikrein excretion in normal man: relationships to sodium intake. *Circ Res* 1974;35:812-819.

- 76.- Vio CP, Figueroa CD. Evidence for a stimulatory effect of high potassium diet in renal kalikrein. *Kidney Int* 1987;31:1327-1334.
- 77.- Smith MC, Dunn MJ. Renal kallikrein, kinins, and prostaglandins in hypertension. En *Hypertension* vol 8. Ed: BM Brenner y JM Stein. Churchill Livingstone. New York 1981:168-202.
- 78.- Tan S, Bravo E, Mulrow P. Impaired renal prostaglandin E-2 biosynthesis in human hipertensives states. *Prostaglandins and Medicine* 1978;1:76-85.
- 79.- Hornyach A, Safar M, Bariety J, Simon A, London G, Levenson J. Thromboxane B-2 in borderline and essential hypertensive patients. *Prostaglandins and leukotriens Med* 1983;10:145-155.
- 80.- Campbell WB, Graham RM, Jackson EK. Rolle of prostaglandins in sympathetically mediated renin release in the rat. *J Clin Invest* 1979;64:448-456.
- 81.- De Bold AJ. Tissue fractionation studies on the relationships between an atrial natriuretic factor and specific atrial granules. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:324-330.
- 82.- Gutkowska J, Thibault G, Milne RW, Januszevicz P, Schiller PW, Cantin M, Genest J. *Proc Sop Expl Biol Med* 1984;176:105-108.
- 83.- Gardner DG, Deschepper CF, Ganong WF, Hane S, Fiddes J, Baxter JD, Lewicki J. Extra-atrial expression of the gene for atrial natriuretic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6697-6701.
- 84.- Arrendt RM, Gerbes AL, Titter D. Atrial natriuretic factor in plasma of patients with arterial hypertension, heart failure or cirrhosis of the liver. *J Hypertens* 1986; 4(suppl 2):s131-s135.
- 85.- Seymour AA. Renal and systemic effects of synthetic ANF. *Hypertension* 1985; 7:887-894.
- 86.- Currie MG, GellerDM, Colle BR, Boylan JC, Yusheng W, Holmberg SW, Needleman P. Bioactive cardiac substances: potent vasopressant activity in mammalian atria. *Science* 1983; 221:71-73.
- 87.- Sagnella GA, Markandu ND, Shore AD, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *The Lancet* 1986; 1:179-181.

- 88.- Larochelle P, Cusson JR, Gutkowska J, Schiffrin EL, Hamet P, Kuchel O, Genest J. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Clin Res* 1987; 294:1249-1252.
- 89.- Martell N, Rodrigo JL, Fernández Pinilla C, Gutkowska J, Fernández Cruz A, Vivas F, Ramón MC, Luque Otero M. Sodium intake and atrial natriuretic factor as determinants of left ventricular dimensions: The Torrejón Study. *J Hypertens* 1991; 9(suppl 6): s258-s259.
- 90.- Strack AM, Sawyer WB, Marubio LM, Loewy AD. Spinal origin of sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Brain Res* 1988;455:187-191.
- 91.- Mitchell JH, Kaufman MP, Iwamoto GA. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects afferent mechanisms and central pathways. *Ann Rev Physiol* 1983;45:229-242.
- 92.- Sved AF, Imaizuma T, Talman WT, Reis DJ. Vasopressin contributes to hypertension caused by nucleus tractus solitarius lesions. *Hypertension* 1985;7:262-267.
- 93.- Sawchenko PE, Swanson LW. The organizations of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and synaptic nuclei in the rat. *Brain Res Rev* 1982;4:275-325.
- 94.- Machado BH, Brody MJ. Role of the nucleus ambiguus in the regulation of heart rate and arterial pressure. *Hypertension* 1988;11:602-607.
- 95.- Reis DJ. The brain and hypertension: reflections on 35 years of inquiry into the neurobiology of the circulation. *Circulation* 1984;70 (suppl III):31-45.
- 96.- Reis DJ, Ruggiero DA, Morrison SF. The C-1 area of the rostral ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am J Hypertension* 1989;2:363s-374s.
- 97.- Ross CA, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Sved AF, Fdez.-Pardal J, Saavedra JM, Reis DJ. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C-1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate and plasma catecholamines and vasopressin. *J Neurosci* 1984;4:474-494.
- 98.- McAllen RM, Neil JJ, Loewy AD. Effects of kainic acid applied to the ventral surface of the medulla oblongata on vasomotor tone, the baroreceptor reflex and hypothalamic autonomic responses. *Brain Res* 1982;238:65-76.

- 99.- Takeda K, Buñag RD. Sympathetic hyperactivity during hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest* 1978;62:642-648.
- 100.- Ciriello J, Calasero FR. Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Am J Physiol* 1980;239:R137-R142.
- 101.- Brody MJ, Johnson AK. Role of the anterioventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation and hypertension. En Martini L, Ganong WF. Eds *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol6. New York Raven Press 1980;249-272.
- 102.- Bell C, Mann R. Identification of dopaminergic nerves in humans. *Am J Hypertens* 1990;3:4s-6s.
- 103.- Smith AD. Cellular control of the uptake, storage and release of noradrenaline in sympathetic nerves. *Biochemical Society Symposium* 1972 ;36:103.
- 104.- Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981;32:337-362.
- 105.- Iverson LL. Catecholamine uptake process. *Br Med Bull* 1973;29:130-135.
- 106.- Goldstein DS, Kopin IJ. The autonomic nervous system and catecholamines in normal blood pressure control and hypertension. En *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Eds JH Laragh and BM Brenner. Raven Press. New York 1990;711-747.
- 107.- Esler M. Testing neural control of the circulation in patients: plasma catecholamines. *Handbook of Hypertension*, vol 8: Pathophysiology of hypertension. Regulatory mechanisms. Eds A Zanchetti y RC Tarazi. Elsevier Science Publishers 1986:216-236.
- 108.- Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.
- 109.- Insel PA. Adrenergic receptors involving concepts on structure and function. *Am J Hypertens* 1989;2:112s-118s.
- 110.- Mahan LC, McKernan RM, Insel PA. Metabolism of alpha and beta adrenergic receptors in vitro and in vivo. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1987;27:215-225.
- 111.- Langer SZ, Massingham R, Shepperson NB. Presence of postsynaptic alpha-2 adrenoceptors of predominantly extrasynaptic location in the vascular smooth muscle of the dog hind-limb. *Clin Sci* 1980;59:225s-228s.

- 112.- Stjarne L, Brundin J. Dual adrenoceptor-mediated control of noradrenaline secretion from human vasoconstrictor nerves: facilitation by beta-receptors and inhibition by alpha-receptors. *Acta Physiol Scand* 1975;94:139-141.
- 113.- Philippu A, Przuntek H, Heyd G, Burger A. Central effects of sympathomimetic amines on the blood pressure. *Eur J Pharmacol* 1971;15:200-208.
- 114.- Goldberg LI, Kohli JD. Peripheral pre and post-synaptic dopamine receptors: are they different from dopamine receptors in the central nervous system? *Commun Psychopharmacol* 1979;3:447-465.
- 115.- Clark BJ, Menninger K. Peripheral dopamine receptors. *Circ res* 1980;suppl 1:3099-3108.
- 116.- Lokhandwala MF, De Feo ML, Cavero I. Physiological and pharmacological significance of dopamine receptors in the cardiovascular system. En Saito M (ed): *Progress in Hypertension*. Utrecht, VNU International Science Press 1988;115-144.
- 117.- Amenta F, DeRossi M, Ricci A. Localization of dopamine receptors at the periphery. En Manelli (ed): *The peripheral Dopaminergic System*. Roma, Serono 1988;21-41.
- 118.- Weiner N, Taylor P. Drogas que actúan en las sinapsis neuroefectoras. Transmisión neurohumoral: los sistemas nerviosos autónomo y motor somático. En Goodman Gilman A: *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed Panamericana 1985;79-112.
- 119.- Knot G. Dopamine sulfoconjugate: a catecholamine. *J Lab Clin Med* 1987;109:523-525.
- 120.- Tyce GM, VanDyke RA, Rettke SR, Atchinson SR, Wiesner RH, Dickson ER, Krom RA. Human liver and conjugation of catecholamines. *J Lab Clin Med* 1987;109:532-537.
- 121.- Davidson I, Vandongen R, Beilen IJ. Effect of eating bananas on plasma -free and sulphate-conjugated catecholamines. *Life Sci* 1981;29:1773-1778.
- 122.- Osswald W. Transmitter disposition mechanisms. En Bevan JA, Johansson B, Nedergaard OA (eds): *Vascular neuroeffector Mechanisms*. Karger, Basel 1976;123.
- 123.- Esler M, Willet I, Leonard P, Haskig G, Johns J, Little P, Jennings G. Plasma noradrenaline kinetics in humans. *J Auton Nerv Syst* 1984;11:125.

- 124.- Folkow B, Dibona GF, Hjendahl P. Measurements of plasma norepinephrine concentrations in human primary hypertension. A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions. *Hypertension* 1983; 5:399-403.
- 125.- Goldstein DS, Eisenhofer G, Garty M, Folio CJ, Stull R, Brush JE. Implications of plasma levels of catechols in the evaluation of sympathoadrenomedullary function. *Am J Hypertens* 1989; 2:133s-139s.
- 126.- Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980;303:436.
- 127.- Bravo EL. Metabolic factors and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989; 2:339s-344s.
- 128.- Silva P, Spokes K. Sympathetic system in potassium homeostasis. *Am J Physiol* 1981; 241:F151-F155.
- 129.- Williams ME, Gervino EV, Rosa RM. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 1985;312:823-827.
- 130.- Clayton S, Cross MJ. The aggregation of blood platelets by catecholamines and by thrombin. *J Physiol (London)* 1963;169:81.
- 131.- Schachter S, Singer J. Cognitive, social and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev* 1962;69:379-399.
- 132.- Izzo JL. Sympathoadrenal activity, catecholamines and the pathogenesis of vasculopathic hypertensive target-organ damage. *Am J Hypertens* 1989;2:305s-312s.
- 133.- Dibona GF. The functions of the renal nerves. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982;94:75-181.
- 134.- Dibona GF. Sympathetic Nervous system influences on the kidney. Role in hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:119s-124s.
- 135.- Young JB, Landsberg L. Catecholamines and the regulation of hormone secretion. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1977;6:657.
- 136.- Besarab A, Silva P, Landsberg L, Epstein FH. Effect of catecholamines in tubular function in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1977;233:F39.

- 137.- Alexander RW, Gill JR, Yamabe H, Lovenberg W, Keiser HR. Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the inter-relationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man. *J Clin Invest* 1974; 54:194-200.
- 138.- Sowers JR, Crane PD, Beck FWJ, MacClanahan M, King ME, Mohanty PK. Relationship between urinary dopamine production and natriuresis after acute intravascular volume expansion with sodium chloride in dogs. *Endocrinology* 1984; 115:2085-2090.
- 139.- Bertorello A, Apeira A. Short-term regulation of Na, K-ATPase activity by dopamine. *Am J Hypertens* 1990; 3:51s-54s.
- 140.- Felder RA, Felder CC, Eisner PA. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. *Am J Physiol* 1989; 257:f315-f327.
- 141.- Missale C, Memo M, Liberini P. Dopamine selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion by interacting with D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:1137-1143.
- 142.- Horton R, Bughi S, E Vost-Vu, Antonipillai I, Nadler J. Effect of dopamine on renal blood flow, prostaglandins, renin and electrolyte excretion in normal and hypertensive humans. *Am J Hypertens* 1990; 3: 108s-111s.
- 143.- Judy WV, Watanabe AM, Henry DP, Besch HR Jr, Murphy WR, Hockel G. Sympathetic nerve activity. Role in regulation of blood pressure in spontaneous hypertensive rat. *Circ Res* 1976; 38:II21-II29.
- 144.- Palermo A, Constantini C, Mara G, Libretti A. Role of the symoathetic nervous system in spontaneous hypertension: changes in central adrenoceptors and plasma catecholamine levels. *Clin Sci* 1981; 61:195s-198s.
- 145.- Winternitz SR, Wyss JM, Oparil S. The role of the posterior hypothalamic areain the pathogenesis of hypertension in the spontaeously hypertensive rat. *Brain Res* 1984; 324:51.
- 146.- Liard JF. Renal denervation delays blood pressure increase the spontaneous hypertensive rat. *Experientia* 1977; 33:339-340.
- 147.- Fields M, Leenen FH. Reduction of blood pressure by low sodium intake in young SHR is not associated with decreased sypmpathetic neuronal activity. *J Hipertens* 1990; 8(suppl 3):s33.

- 148.- Cassis LA, Stitzel RE, Head RJ. Hypernoradrenergic innervation of the caudal artery of the spontaneous hypertensive rat: an influence upon neuroeffector mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234:792-803.
- 149.- Lee RMKW, Forrest JB, Garfield RE, Daniel EE. Ultrastructural changes in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels* 1983; 20:72-79.
- 150.- Ekas RD, Steenberg ML, Woods MS, Lokhandwala MF. Presynaptic alpha and beta-adrenoceptor stimulation and norepinephrine release in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1983; 5:198-204.
- 151.- Kawasaki H, Cline WH, Su C. Enhanced angiotensin-mediated facilitation of adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:112-116.
- 152.- Tsuda K, Nishio I, Masuyama I. Diminished prostaglandin-mediated inhibition of norepinephrine release from the sympathetic nerve endings in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1987; A9:R910-R916.
- 153.- Koepke JP, Jones S, Dibona GF. Hypothalamic beta2-adrenoceptor control of renal sympathetic nerve activity and urinary sodium excretion in conscious, spontaneously hypertensive rats. *Circ res* 1986; 58:241-248.
- 154.- Lee RMKW, Triggle CR, Cheung DWT, Coughlin MD. Structural and functional consequence of neonatal sympathectomy on the blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1987;10:228-338.
- 155.- Folkow B, Karlstrom G. Age and pressure dependent changes of systemic resistance vessels concerning the relationships between geometric design, wall distensibility, vascular reactivity and smooth muscle sensitivity. *Acta Physiol Scand* 1984;122:17-33.
- 156.- Goldenberg M, Serlin I, Edwards I, Rapport MM. Chemical screening methods for the diagnosis of pheochromocytoma. *Am J Med* 1954;16:310.
- 157.- Doyle AE, Smirk FH. The neurogenic component in hypertension. *Circulation* 1955;12:543-551.
- 158.- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99.

- 159.- Goldstein DS. Plasma norepinephrine during stress in essential hypertension. *Hypertension* 1981;3:551-556.
- 160.- Goldstein DS. Plasma norepinephrine in essential hypertension. *Hypertension* 1981;3:48-52.
- 161.- Stern N, Beahm E, Macginty D, Eggena P, Littner M, Nyby M, Catania R, Sowers JR. Dissociation of 24-hours catecholamine levels from blood pressure in older men. *Hypertension* 1985;7:1023-1029.
- 162.- Meredith LT, Lambert GW, Jennings GL, Esler MD. The effects of aging on the sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1990;8(suppl 5):s78.
- 163.- Sever PS, Osikowska B, Birch M, Tonbridge RDG. Plasma noradrenaline in essential hypertension. *The Lancet* 1977;2:1078-1081.
- 164.- Goldstein DS, Lake CR, Chernow B et al. Age-dependence of hypertensive-normotensive differences in plasma norepinephrine. *Hypertension* 1983; 5:100-104.
- 165.- De Champlain C, Farley L, Cousineau D, Van Ameringen M. Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Cir Res* 1976;38:109.
- 166.- De Quattro V, Chan S. Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension: *The Lancet* 1972;1:806-809.
- 167.- De Quattro V, Sullivan P, Minagana R, Kopin I, Bornhemar J, Fot A, Barndt R. Central and peripheral noradrenergic tone in primary hypertension. *Fed Proc* 1984;43:47-51.
- 168.- Kuchel O. Peripheral dopamine in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:104s-107s.
- 169.- Hofman A, Boomsma F. Raised blood pressure and plasma noradrenaline concentrations in teenagers and young adults selected from an open population. *Br Med J* 1979;1:1536-1538.
- 170.- Kjeldsen SE, Schork N, Leren P, Eide I. Arterial plasma norepinephrine correlates to blood pressure in middle-aged men with sustained essential hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:775-781.
- 171.- Bohm R, Van Baak M, Van Hooff M, Mooy J, Rahn KH. Long-term study of plasma catecholamine levels and renin activity in border-line hypertension. *J Hypertension* 1987;5:655-661.

- 172.- Beilin J, Vandongen R, Arkwright P, Davidson L. Adrenal and sympathetic nervous activity in subjects with low and high blood pressure. *J Hypertension* 1983;1:13-18.
- 173.- Louis WJ, Doyle AE, Anavekar S. Plasma norepinephrine levels in human hypertension. *N Engl J Med* 1973;288:599-601.
- 174.- Tuck M, Stern N, Sowers J. Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: relation with the circadian pattern of arterial blood pressure. *Am J Cardiol* 1985;55:112-115.
- 175.- Esler M, Jackman G, Bobik A, Kelleher D, Jennings G, Leonard P, Skews H, Korner P. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans. *Life Sciences* 1979;25:1461.
- 176.- Esler M, Jackman G, Bobik D. Norepinephrine kinetics in essential hypertension. Defective neuronal uptake of norepinephrine in some patients. *Hypertension* 1981;3:149-156.
- 177.- Morlin C, Wallin BG, Eriksson BM. Muscle sympathetic activity and plasma noradrenaline in normotensive and hypertensive man. *Acta Physiol Scand* 1983;119:117-121.
- 178.- Esler M, Jennings GL, Johns J, Burke F, Little P, Leonard P. Estimation of "total" renal, cardiac and splanchnic sympathetic nervous tone in essential hypertension from measurements of noradrenaline release. *J Hypertens* 1984;2(suppl 3):123-125.
- 179.- Esler M, Jennings G, Biviano B, Lambert G, Hasking G. Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(suppl 5):s39-s43.
- 180.- Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:140s-146s.
- 181.- Struthers AD, Resid JL, Whitesmith R, Rodger JC. Effect of intravenous noradrenaline on electrocardiogram, blood pressure and serum potassium. *Br Heart J* 1983; 49:90-93.
- 182.- Rosell S, Axelrod J, Kopin IJ. Release of tritiated epinephrine following sympathetic nerve stimulation. *Nature* 1964;201:301.

- 183.- Rand MJ, Majewski H. Adrenaline mediates a positive feedback loop in noradrenergic transmission: its possible role in development of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1984;A6:347-370.
- 184.- Brown MJ, MacQuin I. Is adrenaline the cause of essential hypertension ? *The Lancet* 1981: 1079-1082.
- 185.- Pettinger WA, Umemura S, Smyth DD; Jeffries WB. Renal alfa-2 adrenoceptors and the adenylate cyclase-cAMP system: biochemical and pathophysiological interactions. *Am J Physiol* 1987;252:F199-F208.
- 186.- Michel MC, Motulski HJ, Maisel AS et al. Are human lymphocytes a valid model to asses beta-adrenoceptor density and distribution in solid tissues ? *Clin Res* 1988;36:367A.
- 187.- Julius S, Randall OS, Esler MD et al. Altered cardiac responsiveness and regulation in the normal cardiac out-put type of borderline hypertension. *Circ Res* 1975;36-37(suppl I):I199-I207.
- 188.- Weidmann P, Keusch G, Flammer J, Ziegler W, Reubi FL. Increased ratio between changes in blood pressure and plasma norepinephrine in essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:727-731.
- 189.- Bianchetti MG, Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Rupp U, Boehringer K, Link L, Ferrier C. Disturbed noradrenergic blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. *Br Heart J* 1984;51:306-311.
- 190.- Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest* 1987;80:812-817.
- 191.-Kotchen TA, Guthrie GP, McKean H, Kotchen JM. Adrenergic responsiveness in prehypertensive subjects. *Circulation* 1982;65:285-290.
- 192.- Goldstein DS, Levinson PD, Zimlichman R, Pitterman A, Stull R, Keiser HR. Clonidine suppression testing in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;102:42-48.
- 193.- Masuyama Y. Responses to antihypertensive agents in relation to the pathogenic factors in essential hypertension. *Jpn J Med* 1982;21:158-160.
- 194.- Myers MG, De Champlain J. Effects of atenolol and hydrochlorothiazide on blood pressure and plasma

- catecholamines in essential hypertension. *Hypertension* 1981;5:591-596.
- 195.- Agabiti-Rosei E, Alicandri C, Fariello R, et al. Adrenergic activity in systolic hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1982;A4:1085-1096.
- 196.- Matsukawa T, Miyajima E, Yameda Y, Uneda S, Tochikubo O, Kaneko I. Increased response of muscle sympathetic nerve activity to cold pressor test in borderline hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1987;A9:829.
- 197.- Eliasson K, Hjemdahl P, Kahan T. Circulatory and sympatho-adrenal responses to stress in borderline and established hypertension. *J Hypertens* 1983;1:131-139.
- 198.- Tosti-Croce C, Lucarelli A, Betto P, Floridi A, Rinaldi R, Salvati A, Taggi F, Sciarra F. Plasma catecholamine responses during a personalized physical stress as a dynamic characterization of essential hypertension. *Physiol Behav* 1991;49:685-690.
- 199.- Cesarola G, Cottone S, D'Ignoto G, Grasso L, Carona MB. Sympathetic activity in borderline and established hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1988;(suppl 1):55-58.
- 200.- Julius S, Pascual AV, London R. Role of sympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971;44:413-418.
- 201.- Falkner B, Onesti G, Angelakos ET, Fernandes M, Langman C. Cardiovascular response to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents: haemodynamics and mental stress in adolescents. *Hypertension* 1979;1:23-30.
- 202.- Messerli FH, Ventura OH, Reisin E, et al. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac out-put. *Circulation* 1982;66:55-59.
- 203.- Izzo JL, Smith RJ, Larrabee PS, Kallay MC, Plasma norepinephrine and age as determinants of systemic hemodynamics in men with established essential hypertension. *Hypertension* 1987;9:415-419.
- 204.- Egan BM. Neurogenic mechanisms initiating essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:357s-362s.
- 205.- Luft FC, Rankin LI, Henry DP, Bloch R, et al. Plasma and urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake in normal man. *Hypertension* 1979;1:261-266.

- 206.-Volpe M, Müller FB, Trimarco B. Transient enhancement of sympathetic nervous system activity by long-term restriction of sodium intake. *Circulation* 1985;72:47-52.
- 207.- Drake CR Jr, Ragsdale NV, Kaiser DL, Carrey RM. Dopaminergic supression of angiotensin-II- induced aldosterone secretion in man: differential responses during sodium loading and depletion. *Metabolism* 1984;33:696-672.
- 208.- Kjeldsen SE. Sodium depletion incresases platelet and plasma catecholamines in hypertensive men. *Hypertension* 1988;11:477-480.
- 209.- Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1989;14:177-183.
- 210.- Campese VN, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Masrry SG. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt sensitive patients with essential hypertension. *Kidney int* 1982;21:371-378.
- 211.- Sasaki M, Umeda T, Iwaoka T, Sato,T. A positive correlation between plasma norepinephrine and the salt sensitivity in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8(suppl 3):s78.
- 212.- Masuo K, Ogihara T, Kumahara Y, Tamatodani A, Wada H. Increased plasma norepinephrine in young patients with essential hypertension under three sodium intakes. *Hypertension* 1984;6:315-321.
- 213.- Lee MR. The kidney fault in essential hypertension may be failure to movilize renal dopamine adequately when dietary sodium chloride is increased. *Cardiovasc Rev Rep* 1981;2:785-789.
- 214.- Williams GH, Gordon MS, Stuenkel CA, Conlin PR, Hollenberg NK. Dopamine and non-modulating hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:112s-115s.
- 215.- Grossman E, Hoffman H, Chang PC, Keisser HR, Goldstein DS. Increased spillover of DOPA into arterial blood during dietary salt loading. *J Hypertens* 1990;8 (suppl 3):s9.
- 216.- Gill JR, Grossman E, Goldstein DS. Low urinary dopamine: DOPA ratio indicates salt-sensitive hypertension in humans. *J Hypertens* 1990;8(suppl 3):s34.

- 217.- Gill JR, Güllner HG, Lake C, Lakatua DJ, Lan G. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. *Hypertension* 1988;11:312-319.
- 218.- Laks MM, Morady F, Swan HJC. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 1973;64: 75-78.
- 219.- Gordon AL, Inchiosa MA Jr, Lehr D. Isoproterenol-induced cardiomegalia: assessment of myocardial protein content, actomyosin-ATPase and heart rate. *J Moll Cell Cardiol* 1972;4:543-557.
- 220.- King BD, Sack D, Kichuk MR, Hintze TH. Absence of hypertension despite chronic marked elevations in plasma norepinephrine in conscious dogs. *Hypertension* 1987;9:582-590.
- 221.- Gans JH, Cater MR. Norepinephrine induced cardiac hypertrophy in dogs. *Life Sci* 1970;9:731.
- 222.- Ostman-Smith I. Prevention of exercise-induced cardiac hypertrophy in rats by chemical sympathectomy (guanethedine treatment). *Neuroscience* 1976;1:497-507.
- 223.- Rossi MA, Carrillo SV. Pathogenesis of cardiac hypertrophy in iron deficiency anemia: the role of noradrenaline. *Br J Exp Pathol* 1982;63:269-277.
- 224.- Tomanek RJ, Davis JR, Anderson SC. The effect of alfa-methyldopa on cardiac hypertrophy in SHR. *Cardiovasc Res* 1979;13:172-182.
- 225.- Szakacs JE, Mehlman B. Pathologic changes induced by 1-norepinephrine: cuantitative aspects. *Am J cardiol* 1972;5:619-627.
- 226.- Simpson P, McGrath A. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response. *J Clin Invest* 1983;72:732-738.
- 227.- Garner D, Laks M. Is the physiological hypertension produced by a three months subhypertensive norepinephrine infusion blocked by propanolol?. *Circulation* 1980;62 (suppl III):III-68.
- 228.- Starksen NF, SimpsonPC, Bishopric N. Cardiac myocyte hypertrophy is associated with c-myc protooncogene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8348-8350.
- 229.- Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P, Motolese M. Left ventricular wall thickness and plasma catecholamines

- in borderline stable essential hypertension. *Eur Heart J* 1982;3:164.
- 230.- Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P. Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to arterial pressure and plasma norepinephrine concentration in arterial hypertension: reversal by atenolol treatment. *Hypertension* 1983;5:837-843.
- 231.- Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P, Motolese M. Plasma norepinephrine and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:1299-1303.
- 232.- Gogn Lan-Sheng, Cai Xin, Qiu Hiu-Li, Cai Mun-De, Kong De-Wen. Relationship between different patterns of left ventricular hypertrophy and haemorheology and plasma norepinephrine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8(suppl 3):s88.
- 233.- Trimarco R, Ricciardelli B, De Luca N et al. Participation of endogenous catecholamines in the regulation of left ventricular mass in progeny of hypertensive patients. *Circulation* 1985;72:38-46.
- 234.- Vaughan-Williams EM. The absence of effect of chemical sympathectomy on ventricular hypertrophy induced by hipoxia in young rabbits. *Cardiovasc Res* 1983;17:379-389.
- 235.- Fouad-Tarazi FM, Imamura M, Bravo EL, Rossi G, Nagi HK, Cressman M, Wicker P. Differences in left ventricular structural and functional changes between pheochromocytoma and essential hypertension: role of elevated circulating catecholamines. *Am J Hypertens* 1992;5:134-140.
- 236.- Shub C, Cueto-García L, Sheps SG et al. Echocardiographic findings in pheochromocytoma. *Am J Cardiol* 1986;57:971-975.
- 237.- Technique of blood pressure measurement. British Hypertension Society. *J Hypertens* 1985;3:293.
- 238.- Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1210-1215.
- 239.- Moyer TP, Jiang N-S, Machacek D. Analisis of urinary and plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with amperometric detection. En: Hawk G ed. *Biological application of liquid chromatography II*. New York. Marcel Dekker 1979:75-92.

- 240.- Landsberg L, Young J. En Hypertension vol 8. Ed BM Brenner y JH Stein. Edit Churchill Livingstone. New York 1981: 101-141.
- 241.- Kissinger PT, Refshauge C, Dreiling R. An electrochemical detector for liquid chromatography with picogram sensitivity. Anal Letts 1973;6:465-477.
- 242.- Goldstein DS, Feuerstein GZ, Izzo JL Jr, Kopin IJ, Keiser HR. Validity and reliability of liquid chromatography with electrochemical detection for measuring plasma levels of norepinephrine and epinephrine in man. Life Sci 1981;28:467.
- 243.- Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM et al. Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. Acta Physiol Scand 1981;111:69.
- 244.- Esler M, Zweifler A, Randall O et al. Agreement among three different indices of sympathetic nervous system activity in essential hypertension. Mayo Clin Proc 1977;52:379.)
- 245.- Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, Cryer PE. Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. Am J Physiol 1978;234:E252-256.
- 246.- Esler M, Jennings G, Korner P et al. Assessment of human sympathetic nervous system from measurements of norepinephrine turnover. Hypertension 1988;11:3-20
- 247.- Hjemdahl P. Plasma catecholamines - analytical challenges and physiological limitations. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993;7:307-353.
- 248.- Pequignot JM, Peyrin L, Peres G. Catecholamine-fuel interrelationships during exercise in fasting man. J Appl Physiol 1980;48:109.
- 249.- Hjemdahl P. Physiological aspects on catecholamine sampling. Life Sci 1987;41:841-844.
- 250.- Elmfeldt D, Elvelin L, Nordlander M. Relevance of plasma noradrenaline concentrations to estimate autonomic effects of antihypertensive drugs. Blood Pressure 1994;3:356-363.
- 251.- Ruiz MC, Arranz MF. Valoración simultánea por cromatografía gaseosa de los ácidos urinarios: homovanílico, vanilmandélico, indolacético y 5-hidroxi-indolacético. Rev Clin Esp 1980;150:139-143.

- 252.- Silva P, Landsberg L, Besarab A. Excretion and metabolism of catecholamines by the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1979;64:850.
- 253.- Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A. Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol* 1969;29:1349.
- 254.- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee of M-mode standarization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
- 255.- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
- 256.- Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. En: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Ed Laragh JH y Brenner BM. Raven Press Ltd. New York 1990: 1479-1492.
- 257.- Popp RL, Harrison DC. Ultrasound cardiac echography for determining stroke volume and valvular regurgitation. *Circulation* 1970;41:493-499.
- 258.- Roelandt J. En *Practical Echocardiography*. Ed Roelandt J. University Press. Rotterdam 1975: 117-135.
- 259.- Tyroler HA, Heyden S, Hames CG: Weight and hypertension: Evans County studies of blacks and whites. Paul O Ed. *Epidemiology and control of hypertension*. Stratton. New York 1975: 177-204.
- 260.- Pardell H, Gasulla JM, Armario P, Hernández R. Prevalencia de la hipertensión arterial en l'Hospitalet de Llobregat. *Med Clin* 1983;81:553-557.
- 261.- Brunner HR, Laragh JH, Baer L. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286:441-449.
- 262.- Esler M, Zweifler A, Randall O, Julius S, DeQuattro V. Agreement among three different indices of sympathetic nervous system activity in essential hypertension. *Mayo Clin Proc* 1977;52:379.

- 263.- Kuchel O, Buu NT, Unger T, Lis M, Genest J. Free and conjugated plasma and urinary dopamine in human hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:425-429.
- 264.- Frohlich ED, Tarazi RC. Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 1979;44:959-963.
- 265.- Prissant LM, Carr AA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. *Am J Hypertens* 1990;3:81-89.
- 266.- Rosenman RH. Results of the Multicenter Antihypertensive Treatment Trials. Therapeutic implications and the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989;2:313s-338s.
- 267.- Cailar G, Ribstein J, Grolleau A, Mimran A. Influence of sodium intake on left ventricular structure in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 1989;7(suppl 6):s258-s259.
- 268.- Sullivan JM, Ratts TE. Hemodynamic mechanisms of adaptation to chronic high sodium intake in normal humans. *Hypertension* 1983;5:814-820.
- 269.- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nuned BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988;78:951-956.