



Hipertensión arterial sistémica: de la adaptación a los riesgos

Jesús Duarte Mote,* Jorge Rubio Gutiérrez**

RESUMEN

La hipertensión arterial sistémica representa un problema de importancia mundial. El índice de mortalidad más alto debido a enfermedades crónico degenerativas marca el cambio epidemiológico que se observa en los países desarrollados, al abatir como primera causa de mortalidad a las enfermedades infecciosas. En los países subdesarrollados las enfermedades crónico-degenerativas también ocupan un lugar importante. Es indudable la asociación entre resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad y dislipidemia. Los cambios en la vasculatura son semejantes en todo el organismo, con aumento del grosor de la pared vascular y relativa disminución del lumen. Existe hipertrofia miocárdica con depósito de fibras de colágena, importante función del estado de óxido-reducción tisular y disfunción endotelial. El desequilibrio de funciones entre óxido nítrico, bradicininas, endotelina y angiotensina II inicia los cambios observados en el hipertenso. El manejo farmacológico y no farmacológico adecuado puede asegurar que el paciente se encuentra bien controlado, además de modificar sus factores de riesgo cardiovasculares. De esta forma se marca la pauta a seguir en todo paciente hipertenso.

Palabras clave: hipertensión arterial, factores de riesgo, disfunción endotelial, óxido nítrico, hipertrofia ventricular izquierda.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension represents a worldwide problem. The highest death rate due to chronic-degenerative diseases marks the epidemiological change observed in first world countries, eradicating the infectious diseases as first cause of mortality. In underdeveloped countries, chronic-degenerative diseases also occupy an important place. It is true the association among insulin resistance, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, obesity and lipid disorders. Vasculature changes are similar in the whole organism, with increase of the wall thickness and relative decrease of the lumen. In the heart there is hypertrophy with deposit of collagen fibers, important oxide-reduction function in the tissue and endothelial dysfunction. The functional imbalance among nitric oxide, bradykinins, endothelin and angiotensin II begins the changes observed in the hypertensive patient. The adequate pharmacological and not pharmacological management confirms that the patient is well controlled, besides modifying its cardiovascular risk factors. This establishes the criteria to be followed in all hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, risk factors, endothelial dysfunction, nitric oxide, left ventricular hypertrophy.

Ad sanitatem gradus est novisse morbum
(El primer paso hacia la cura es conocer
la enfermedad)

PROVERBIO LATINO

* Jefe de terapia intensiva, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México. Médico adscrito al servicio de medicina interna, Hospital General de Zona núm. 220 Gral. Vicente Villada, Toluca, Estado de México. Certificado por el Colegio de Medicina Interna de México.

** Médico residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna. Jefe de residentes del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza 1607, Col. Federal, Toluca, Estado de México, CP 50120. Tel.: (01-722) 212-6210.

E-mail: jesusdm3@hotmail.com, jesusdm3@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las enfermedades crónico degenerativas han desplazado del primer lugar de morbilidad y mortalidad a las afecciones infecciosas en los países desarrollados, fenómeno conocido como transición epidemiológica. También ocupan un lugar importante en los países subdesarrollados y, junto con los problemas infecciosos, representan la mayor parte de la morbilidad y mortalidad.

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en más del 75% de los países desarrollados. Cada año mueren en el mundo más de 17 millones de personas a causa de

dichos problemas. En Estados Unidos la prevalencia de hipertensión arterial es de alrededor del 25%, cifra muy parecida a la del resto de los países desarrollados.¹

En México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónico Degenerativas, se encontró prevalencia de hipertensión arterial de alrededor del 30%.²

La alta prevalencia de las enfermedades crónico degenerativas, como problema de salud pública mundial, junto con la hipertensión arterial sistémica conforman el síndrome metabólico (diabetes mellitus, dislipidemia, coronariopatías). Pero aún más importante y sobre todo alarmante son las altas cifras reportadas de la falta de control farmacológico adecuado en el paciente hipertenso.^{2,3}

En Estados Unidos sólo 56% de la población hipertenso recibe manejo médico y sólo 28% cuenta con un buen control. En las estadísticas del Reino Unido las cifras son más alarmantes, pues su casuística no alcanza ni 10% de los pacientes con adecuado control farmacológico.^{1,4}

Algunos estudios hechos en España hacen referencia al pobre apego que hay a las normas internacionales para manejar los problemas degenerativos cardiovasculares.⁵

En México no se cuenta con una estadística similar, pero en los resultados de la encuesta nacional sobresalen varios puntos de interés, como que del 30% de los pacientes hipertensos encontrados en el estudio, 61% no se sabía hipertenso hasta que se le aplicó la encuesta.²

Esto refleja la incapacidad que hay en el país de promover la salud y hacer detecciones tempranas del problema.

REPERCUSIÓN SISTÉMICA: FACTORES DE RIESGO

La hipertensión arterial sistémica representa, por sí misma, un factor de riesgo cardiovascular importante.

El incremento de la mortalidad se manifiesta en todos los grupos de edad, desde los 40 hasta los 80 años. Por cada 20 mmHg de incremento de la tensión sistólica o 10 mmHg de la diastólica el riesgo de cardiopatía isquémica y de ictus se incrementa al doble.⁶

Asimismo, existen factores de riesgo cardiovascular asociados que incrementan la morbilidad y mortalidad. El buen control del paciente hipertenso no sólo se basa en alcanzar una cifra determinada de tensión arterial, sino en influir de forma favorable en los factores de riesgo cardiovascular asociados con la hipertensión arterial y en crear un perfil cardiovascular más favorable para el paciente.⁷

El que la hipertensión tenga un nombre relacionado con un fenómeno físico no ayuda en mucho y hace que se subestime esta compleja rama de la medicina.⁸

La hipertensión arterial, además de ser el antecedente más importante de la insuficiencia cardíaca, es el principal factor de riesgo de la aterosclerosis.⁹

Algunos trabajos, de la magnitud del estudio Framingham, han demostrado, de forma inequívoca, las repercusiones de los factores de riesgo cardiovascular en la expectativa de vida de los pacientes. Cada uno de los factores afecta de forma adversa, pero en conjunto su efecto se potencializa, por lo que siempre deben considerarse junto con la hipertensión arterial (cuadro 1).

Cuadro 1. Factores mayores de riesgo cardiovascular

Componentes del síndrome metabólico

Hipertensión
Diabetes mellitus
Fracción elevada del colesterol LDL y fracción baja del colesterol HDL
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²)
Edad (hombres mayores de 55 años, mujeres mayores de 65 años)
Filtrado glomerular < 65 mL/h
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años)
Microalbuminuria
Inactividad física
Tabaquismo
Hallazgo de afectación a órgano blanco

Corazón

Hipertrofia ventricular izquierda
Angina de pecho o antecedente de infarto miocárdico
Revascularización coronaria
Insuficiencia cardíaca

Cerebro

Enfermedad vascular cerebral
Demencia

Enfermedad renal crónica

Enfermedad arterial periférica

Retinopatía

El inicio y buen control antihipertensivo disminuye todos los riesgos cardiovasculares en 25%, la posibilidad de manifestar un episodio cerebrovascular disminuye en 38% y los sucesos coronarios en 16%. Este beneficio se observa sin considerar diferencias de sexo, edad o, incluso, del hábito del tabaco.¹⁰

La decisión acerca del inicio y tipo de manejo que se utilizará en el hipertenso se basa no sólo en la cifra de tensión arterial sino en el grado de daño crónico y en el número de factores de riesgo cardiovascular, considerándose para este punto, la existencia de dichos factores que marquen 15% de posibilidad de resultar con un episodio cardiovascular final en un lapso de 10 años.^{6,10,11,12}

El perfil farmacológico de cada grupo de medicamentos determina la mejor elección; según estudios recientes, los diuréticos tiazídicos ganan de nuevo terreno como medicamentos de primera línea. Los resultados del estudio ALLHAT revitalizan el papel de los diuréticos como uno de los compuestos básicos del tratamiento de la hipertensión arterial, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado.^{13,14}

Los cambios en el estilo de vida constituyen la primera opción de tratamiento en los hipertensos y los cambios en los hábitos alimenticios son el primer eslabón en la cadena del manejo de los mismos.

Los primeros hallazgos del beneficio de la dieta mediterránea se obtuvieron mediante el estudio *Lyon Diet Heart Study*, en el cual a 605 pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio se les seleccionó al azar para seguir una dieta mediterránea o una dieta control. Al cabo de 27 meses de seguimiento, la frecuencia de episodios coronarios se redujo en 73% y la mortalidad en 70% en el grupo asignado a la dieta mediterránea.

Esta dieta se distingue por incluir ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico) y poliinsaturados, con proporción adecuada de ácidos grasos omega 6 y omega 3, así como antioxidantes naturales. En forma práctica, mediante verduras, frutas, nueces, pan, aceite de oliva, legumbres y vino tinto, incorpora poca cantidad de carne roja, pollo y pescado dos veces por semana y los productos lácteos deben ser descremados.¹⁵

Su beneficio también se comprobó en la publicación del estudio DASH. La dieta DASH (siglas en inglés de

Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión) es una dieta rica en frutas, vegetales, lácteos descremados, con reducción de grasas saturadas totales. Incluye granos enteros, aves, pescados y frutas secas, así como reducida proporción de carnes rojas y bebidas azucaradas.^{6,16}

En el estudio TONE se observó que a pesar de tener buen manejo dietético y un plan de ejercicio estrechamente supervisado, a más del 50% de los pacientes se les tuvo que manejar de nuevo con tratamiento farmacológico.

No obstante, se sabe que en la población general la reducción de 2 mmHg de la tensión arterial diastólica, como resultado de un programa dietético y de ejercicio adecuado, resulta en disminución del 14% del riesgo de reducción ictus y accidente isquémico transitorio, en reducción del 6% de padecer enfermedad arterial coronaria y del 17% en la incidencia de hipertensión arterial sistémica.^{6,16}

La modificación de los hábitos de vida crea un perfil cardiovascular más favorable en el hipertenso y aún se considera como piedra angular del tratamiento en todo paciente hipertenso (cuadro 2).

Por desgracia, ni los médicos ni los pacientes atienden mucho este tipo de recomendación.

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN CARDIOVASCULAR A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los mecanismos de adaptación cardiovascular a la hipertensión arterial, mejor conocidos como mecanismos de remodelación cardiovascular, son favorables en primera instancia, pero luego se convierten en procesos patológicos de adaptación.

La remodelación vascular se inicia en las células musculares lisas y en el intersticio. Este último, que por muchos años se consideró un tejido inerte de sostén, es muy activo desde el punto de vista metabólico y tiene una función preponderante en los cambios de adaptación que sufren no sólo los vasos sanguíneos, sino el mismo tejido miocárdico en la hipertensión arterial sistémica,^{17,18} conocimientos surgidos en una primera instancia del estudio de la insuficiencia cardíaca.

La pared vascular es un órgano activo y flexible, integrado por componentes celulares, como las células endoteliales, musculares lisas y fibroblastos, y compo-

Cuadro 2. Modificaciones en el estilo de vida para prevenir y manejar la hipertensión arterial

<i>Modificación</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Reducción de la presión sistólica (rango)</i>
Reducción de peso	Mantener el peso corporal normal (índice de masa corporal 18.5-24.9 kg/m ²)	5-20 mmHg/10 kg
Iniciar el plan de dieta DASH	Consumir una dieta rica en vegetales, abundantes frutas y productos bajos en grasas saturadas y totales	8-14 mmHg
Disminución de sodio en la dieta	Disminuir la ingestión de sodio a no más de 100 mmol/día (2.4 g sodio o 6 g de cloruro de sodio)	2-8 mmHg
Actividad física	Programar una actividad aeróbica regular, como caminar al menos 30 minutos al día, el mayor número de días posible	4-9 mmHg
Disminuir la ingestión de alcohol	Limitar el consumo a no más de dos tragos (por ejemplo, 24 oz de cerveza, 10 oz de vino o 3 oz de whiskey) por día, en la mayoría de los hombres, y a no más de un trago en la mayoría de las mujeres o personas delgadas	2-4 mmHg

Cuadro 3. Factores causantes de la remodelación vascular

Presión arterial	Actúa mediante los receptores de estiramiento en la pared vascular y por la presión de pulso
Factores neurógenos	Aumentan la actividad del sistema nervioso simpático al ejercer su actividad hipertrófica mediante estímulos tróficos
Factores genéticos	Se favorece la expresión de protooncogenes (c-fos, c-myc y c-fun), que favorecen la proliferación celular
Factores humorales	Angiotensina II, aldosterona, endotelinas (ET1 y ET3), factor de crecimiento beta 1

nentes no celulares, como la matriz extracelular. Estos componentes modifican su estructura de forma dinámica; aumentan, disminuyen o se reorganizan en reacción a diversos estímulos, ya sea fisiológicos o patológicos, manteniendo así la integridad del vaso en condiciones fisiológicas o participando en la alteración vascular que aparece en enfermedades como la hipertensión y la aterosclerosis.^{19,20,21}

Los cambios vasculares de adaptación se inician al haber hipertrofia de la capa muscular media y reorganización de las fibras colágenas en el tejido intersticial.

Son múltiples los factores que inician la remodelación. En este caso se tiene como primer disparador a la hipertensión arterial sistémica, como un estímulo de tipo mecánico.¹⁹

Al mismo tiempo, existe una reacción neuroendocrina en la que participan la angiotensina II local y la endotelina.

Existe aumento importante de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina a nivel local, con destrucción acelerada de las bradicininas y disminución de la producción de prostaciclina.²²

Además de las funciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el mantenimiento del

volumen intravascular, se han demostrado funciones de reparación tisular y adaptación, que es un precio a pagar por el efecto de conservación de la integridad circulatoria.²³

Existe una reacción genética como consecuencia de la hipertensión arterial, la cual provoca activación de ciertos protooncogenes que culminarán su función disminuyendo los procesos apoptóticos normales y favoreciendo la hipertrofia y el reacomodo de las células musculares lisas (cuadro 3).

Se inicia el crecimiento de las células musculares lisas vasculares, que puede ser facilitado por varias proteínas de matriz, por ejemplo, la tenascina C, glucoproteína que modula la proliferación de dichas células y que las protege de la apoptosis; la fibronectina, que también facilita la proliferación de esas células; y la osteopontina, glucoproteína que es adhesiva para las mismas células vía las integrinas.

Existen cambios en los componentes de la matriz extracelular del vaso sanguíneo y de los receptores de adhesión correspondientes; por lo tanto, las interacciones que se observan entre las células musculares lisas vasculares y las proteínas de la matriz se modifican cuantitativa o topográficamente. Esto cul-

mina con el reacomodo de dichas células y con la remodelación de la pared vascular.

Asimismo, existen suficientes pruebas que demuestran que en la matriz extracelular hay disminución de la actividad de las metaloproteinasas (colagenasas, estromelinas y gelatinasas), que resulta en el reacomodo de las fibras de colágeno, fibronectina y proteoglicanos y que ocasiona hipertrofia vascular.^{19,23,24,25}

Se han publicado trabajos relacionados con los problemas de óxido-reducción en el endotelio, como consecuencia del síndrome de disfunción endotelial, que describen los procesos de remodelación vascular y ofrecen una explicación acerca del origen de los procesos patológicos locales.

El óxido nítrico, producto de la síntesis en el endotelio, mantiene a nivel microvascular una vasodilatación sostenida que favorece el flujo sanguíneo normal, evita el contacto de los elementos forma con la pared endotelial y la oxidación de las fracciones LDL del colesterol.

Se activa la NADPH oxidasa, que promueve la conversión de NADPH a NADP⁺ por varias vías, que

incluyen la activación de la xantino-oxidasa, la autooxidación del NADH y la desactivación de la superóxido-dismutasa, lo que ocasiona la formación de radicales libres de oxígeno, como peróxido de hidrógeno y el ion superóxido. A su vez éstos formarán, junto con el óxido nítrico, el peroxinitrilo.²²

Se dan entonces dos situaciones. La primera es una desactivación prematura del óxido nítrico y la segunda, una destrucción posterior acelerada en las células endoteliales y musculares lisas por causa de la oxidación del cofactor tetrahidrobiopterin.

El óxido nítrico tiene, entonces, potente acción vasodilatadora, inhibe la agregación plaquetaria y la activación de moléculas de adhesión, y frena el crecimiento de las células musculares lisas vasculares. De esta forma, en el sistema cardiovascular, con vida media plasmática de apenas 3 a 5 segundos, el óxido nítrico actúa como un mecanismo de adaptación, mediante el cual el endotelio reacciona rápidamente a los cambios de su entorno.^{24,25}

Como consecuencia del estrés oxidativo se pierde el estado de vasodilatación vascular, se incrementa la

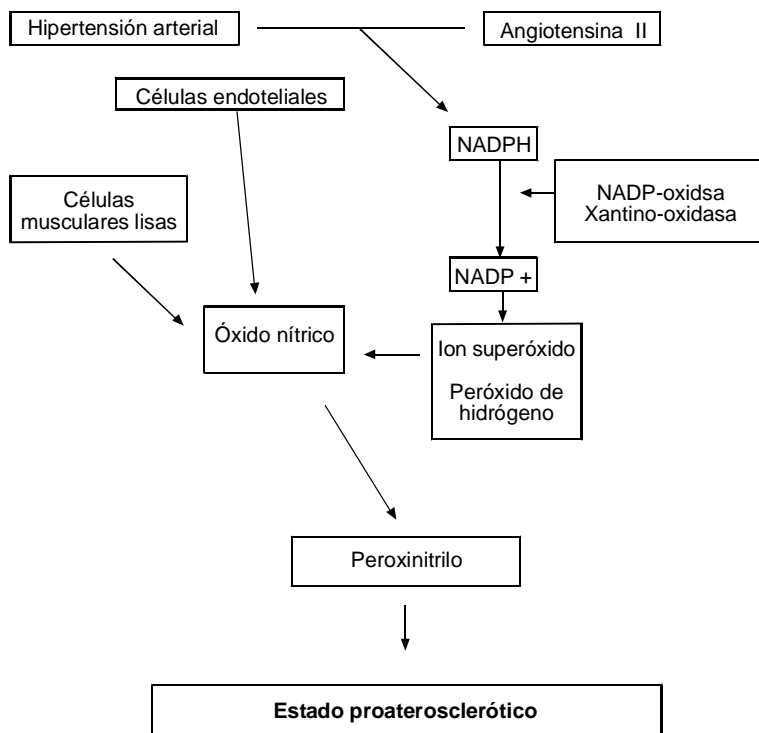


Figura 1. Estrés oxidativo. Pruebas de degradación acelerada del óxido nítrico y estado proaterosclerótico.

expresión de ciertos protooncogenes, lo que favorece los procesos de remodelación vascular, se perpetúa una reacción inflamatoria, se mantiene la hipertensión arterial y, por último, se predispone a la aterosclerosis (figura 1).

La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio de modular el tono vascular y de inhibir los procesos de agregación plaquetaria, de adherencia de neutrófilos y de proliferación celular.

Se ha demostrado que la función endotelial se regulariza luego del control adecuado de los factores de riesgo y de la hipertensión arterial sistémica en sí. Esto se logra al incrementar la biodisponibilidad del óxido nítrico, ya sea por aumento de su producción, por disminución de la formación de superóxido O_2 o por la combinación de ambos.

La endotelina es uno de los vasoconstrictores más importantes que existen, pero esta función depende de la interacción que tenga con el óxido nítrico y con el tipo de receptor que estimule.

En condiciones normales, los elementos formes de la sangre no tienen contacto con la pared endotelial y no hay oxidación de la fracción LDL del colesterol, debido a que existe producción y función normal del óxido nítrico. Éste, a su vez, favorece que la endotelina no tenga acción importante en los receptores A, que se encuentran en las células musculares lisas, favoreciendo el estímulo de los receptores B, que garantiza que se continúe con la producción de óxido nítrico y se conserve el estado de vasodilatación.^{18,24,25}

En la hipertensión arterial y secundario al estrés oxidativo, la endotelina estimula de forma más importante a los receptores A, se disminuye la producción y se acelera la destrucción local de óxido nítrico, se favorece un medio proaterosclerótico, con oxidación de la fracción LDL del colesterol, además de la adhesión y migración de los monocitos y la formación final de las células espumosas.¹⁸

Lo anterior culminará con la formación de la placa de ateroma, con la posible manifestación de una complicación cardiovascular mayor.

La disminución de la producción o, bien, el aumento de la destrucción del óxido nítrico es el paso inicial fisiopatológico para perpetuar, por un lado, el estado hipertensivo y, por el otro, el proceso de aterosclerosis.

Además de modificar o suprimir los factores de riesgo cardiovascular, el uso de fármacos de probada eficacia en la regulación de la función endotelial mejora el pronóstico. En este grupo de medicamentos se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las estatinas.

Los primeros disminuyen el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II en la pared vascular, inhiben la producción de endotelina, así como la degradación de la bradicinina. Todo esto culmina con el aumento de la producción de óxido nítrico.

Las estatinas mejoran la función endotelial, independientemente de la cifra de reducción del colesterol, lo que habla de la disminución del proceso inflamatorio local y del estrés oxidativo en la placa de ateroma, favoreciendo también la producción normal de óxido nítrico.

Se ha demostrado que los efectos del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los tejidos permiten al corazón, a la vasculatura y al riñón escapar de los efectos locales, que incluyen crecimiento, hipertrofia y proliferación celular, depósito de colágeno y remodelación tisular.^{19-21,24-27}

En la musculatura cardíaca, la hipertrofia se inicia al incrementarse el estrés sistólico máximo, como consecuencia del incremento de la postcarga y del consumo de oxígeno.

La hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo cardiovascular importante; sigue siendo causa de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardíaca.^{26,28}

Pero no sólo la hipertrofia miocárdica del hipertenso se debe a causas mecánicas, la respuesta neurohumoral que se desencadena tiene una función importante, en especial la angiotensina II y la aldosterona. Tiene función destacable no sólo en el propio miocito, sino también en el tejido intersticial, al estimular los fibroblastos e incrementar la remodelación como causa del aumento de la síntesis de colágena.^{29,30,31}

En la hipertensión arterial el aumento de las concentraciones de angiotensina II induce fibrosis miocárdica e hipertrofia ventricular izquierda patológica.

Además de la angiotensina II, existen otros factores que estimulan la fibrogénesis en el miocardio, como la aldosterona, la endotelina y el factor de transformación tisular beta.

Existen factores que contrarrestan los ya mencionados al prevenir la manifestación de fibrosis en el

miocardio, como la bradicinina, el óxido nítrico, el péptido natriurético auricular y los glucocorticosteroides. Es posible que los genotipos que determinan concentraciones más elevadas de factores estimulantes (o valores menores de factores inhibidores) de fibrosis miocárdica puedan producirla con mayor facilidad frente a un mismo estímulo fibrogénico.^{30,31,32}

Uno de los aspectos morfológicos característicos de la hipertrofia ventricular izquierda patológica es el aumento del colágeno perivascular e intersticial, con disfunción diastólica temprana y sistólica tardía del ventrículo izquierdo.^{30,32,33,34}

Al inicio, la respuesta de la remodelación es compensadora, incluso llega a disminuir el estrés sistólico y los requerimientos de oxígeno. Sin embargo, cuando los cambios afectan al tejido intersticial se explica la predisposición a los problemas isquémicos.^{30,31,32}

La cantidad de tejido colágeno que se deposita en el intersticial produce innumerables puentes que favorecen los mecanismos de re-entrada, lo cual explica el riesgo de arritmias de estos pacientes, aunado al problema isquémico miocárdico *per se*.

El constante depósito de colágeno termina con la claudicación del ventrículo izquierdo y la manifestación de insuficiencia cardíaca.³⁰

La detección temprana, la adecuada evaluación del paciente hipertenso, los cambios en el estilo de vida y la elección consciente del manejo farmacológico evitarán todos estos fenómenos, que finalmente originan las complicaciones que sufre el paciente hipertenso.

Es importante la constante educación del personal médico en contacto con el paciente hipertenso y de la población misma.

Los índices de manejo farmacológico adecuado y, peor aún, de un buen control del hipertenso son muy bajos y no deseables. Ello se debe a la falta de educación de la población en general y, por lo tanto, a la falla de detección temprana de la enfermedad y apego al tratamiento.³⁵

REFERENCIAS

1. August P. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:610-7.
2. Rosas-Peralta M, Velásquez-Monroy O, Pastelín HG. Nueva visión de los factores de riesgo asociados a la hipertensión arterial en México (Análisis por consolidación conjunta). *Arch Cardiol Mex* 2004;74(Supl 2):164-78.
3. Vázquez-Rey E. Síndrome X cardiovascular y disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:181-92.
4. Primatesta P, Brooks M, Poulter NR. Improved hypertension management control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001;38:827-32.
5. González-Juanatey JR. Actualización 2003 de las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:487-97.
6. Chobanian-Aram V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206.
7. Wallis EJ, Ramsay LE. Cardiovascular and coronary risk estimation in hypertension management. *Heart* 2002;88:306-12.
8. Cabrera-Fischer E. Biomecánica de la hipertensión arterial. *Rev Arg Cardiol* 2004;74:150-6.
9. Bendersky M, et al. De la hipertensión a la aterosclerosis. Reunión de expertos. *Rev Fed Arg Cardiol* 2004;33:243-9.
10. Rodríguez-Radial L. Importancia de tratar adecuadamente la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:133-5.
11. Berkin KE. Essential hypertension: the heart and the hypertension. *Heart* 2001;86:467-75.
12. González-Juanatey JR. Más allá de la reducción de las cifras de presión arterial en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:887-94.
13. Piskorz D. Estudio ALLHAT ¿Un nuevo aporte al tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Fed Arg Cardiol* 2003;32:168-76.
14. González-Juanatey JR. Después del estudio ALLHAT, ¿qué sabemos de lo que desconocíamos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol* 2003;56:642-8.
15. Kris-Etherton P, et al. Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 2001;103:1823-5.
16. Lawrence J, et al. Clinical trial on the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-23.
17. Herrera-Acosta J. Mecanismos esenciales en la hipertensión arterial: nuevas contribuciones en su etiopatogenia. *Arch Cardiol Mex* 2004;74(Supl 2):S281-S3.
18. Panza J. High-normal blood pressure—more “high” than “normal” [editorial]. *N Engl J Med* 2001;345:1337-40.
19. Risler N. La pared vascular en la hipertensión arterial. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002;31:315-20.
20. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-82.
21. Foresto P. Estudio de parámetros hemorreológicos en la hipertensión esencial. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002;31:69-73.
22. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346:1999-2001.
23. Cruz-Mérida A. Regulación normal de la presión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2004;15(1):30-41.
24. Krum H. The effect of an endothelin-receptor antagonist bosentan on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:784-91.
25. Simón A. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:211-7.
26. De Mora Martín M. Disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial ligera-moderada. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:233-8.

27. Feldsteini C. La afección renal en la hipertensión arterial esencial. De la genética a la protección por la terapia antihipertensiva. *Rev Arg Cardiol* 2002;70:328-36.
28. Gálvez A. Prevención precoz de la hipertrofia ventricular izquierda experimental y concentraciones de angiotensina II. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1287-94.
29. Dunn FG. Left ventricular hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:1279-80.
30. Guadalajara Boo JF. La hipertrofia miocárdica como mecanismo adaptativo y como proceso patológico. *Arch Cardiol Mex* 2004;74(Supl 2):S442-S54.
31. Rosas-Peralta M. De la hipertrofia a la claudicación: la terapéutica basada en evidencia. *Arch Cardiol Mex* 2004;74(Supl 2):S455-S61.
32. Bendersky M. Cardiopatía hipertensiva. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002;31:321-34.
33. Zile MR. Diastolic heart failure. Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-9.
34. Redfield MM. Understanding diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:1930-1.
35. Feldman RD for the Canadian Hypertension Education Program. What's new in the 2003 hypertension guidelines? *Perspectives in Cardiology* 2003;19:44-51.