

**REPÚBLICA DE CUBA**



**UNIVERSIDAD  
CIENCIAS MÉDICAS  
VILLA CLARA**

# **TESIS DOCTORAL**

## **Modificaciones fisiológicas que caracterizan el fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes**

**Marianela Ballesteros Hernández**

**Villa Clara**

**2024**

# **Modificaciones fisiológicas que caracterizan el fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes**

**Programa de Ciencias Básicas como fundamento de las  
Clínicas Médicas**

**Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara**

**Tesis en opción al título de  
Doctor en Ciencias Médicas**

**Autora: Dra. Marianela Ballesteros Hernández, M. Sc.**

**Tutores: Dr. Gilberto Cairo Sáez, Dr. C.  
Ing. Roberto Luis Ballesteros Horta, Dr. C.**

**Villa Clara**

**2024**

## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA**

Declaro que el trabajo de tesis presentado para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas, es de mi autoría y no ha sido enviado con antelación a ninguna otra universidad para ser evaluado o ser utilizado para examen de grado.

Dra. Marianela Ballesteros Hernández

Autora

## LISTA DE PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

1. **Ballesteros Hernández M**, Moya Bernal SM, Rodríguez Pena A, Hernández Ramírez A, Botello Ramírez EA. Relación de medidas antropométricas con las presiones arteriales en jóvenes normorreactivos e hiperreactivos cardiovasculares. **Rev Cub Salud Pública** 2024; 50.
2. **Ballesteros Hernández M**, Guirado Blanco O, Rodríguez Pena A. Interacción medio ambiente-genes en la hipertensión arterial esencial: del genotipo al fenotipo. **Medicent Electron** 2019; 23(1).
3. Casas Blanco JC, Rodríguez Pena A, Guirado Blanco O, González Paz H, **Ballesteros Hernández M**. Cambios en la actividad eléctrica ventricular durante el ejercicio isométrico en adultos jóvenes normorreactivos e hiperreactivos. **Medicent Electrón** 2022; 26(3).
4. Rodríguez Pena A, Guirado Blanco O, González Paz HJ, **Ballesteros Hernández M**. Hemodynamics patterns at rest and during isometric sustained weight test in normorreactive, hyperreactive and with hypertensive response young people: gender differences. **Rev Cubana Invest Bioméd** 2019; 38(1).
5. Rodríguez Pena A, Guirado Blanco O, González Paz HJ, **Ballesteros Hernández M**, Casas Blanco JC, Cárdenas Rodríguez AE. Balance autonómico basal y durante el ejercicio isométrico en jóvenes con diferente reactividad cardiovascular. **CorSalud** 2019; 11(1):11-20.

## DEDICATORIA

A mis padres, por haberme guiado en el camino del continuo  
desarrollo profesional

A Otmara, por haber sido la impulsora de esta obra

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, quienes me estimularon, orientaron y revisaron la tesis; a ellos les debo todo lo que he logrado, han sido mi sostén en cada una de mis metas.

A mi esposo, por su constante motivación y dedicación durante este largo camino.

A Nina, Mano y mis sobris, por el entusiasmo y su decisivo apoyo.

Al resto de la familia, en especial a mi tía Rosa, quien siempre ha estado presente.

A mi tutor, Dr. C. Cairo, quien me hizo confiar y fue imprescindible en la confección de esta tesis, el tiempo de trabajo con él ha sido de constante aprendizaje.

A Otmara, mi madre en la profesión, por guiarme en el camino de la investigación, por transmitirme sus saberes y experiencias hasta el final de sus días.

A Emilio, quien me introdujo en el impresionante mundo de la hipertensión arterial hace más de 20 años.

A los miembros del equipo de investigación: Sandra, Alexis, Claudia, María Boffill, Normita, Yosvany, Leonardo, Odalys, Lily, Danay, Douglas, Sandro, Elizabeth, Linet, sin ellos no hubiera sido posible.

A mis compañeros de formación doctoral, porque hemos transitado juntos esta etapa de la vida y nos hemos apoyados desde el inicio; algunos son miembros del equipo de investigación y otros hoy son mis revisores, de todos aprendí mucho.

A los profesores del Comité Académico del Programa Doctoral por sus horas dedicadas a mi formación y su colaboración para vencer los obstáculos vividos en el desarrollo de esta investigación.

A los miembros de la Comisión de Grado Científico de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, quienes depositaron su confianza profesional en esta tesis.

A los profesores de Fisiología de la Facultad de Medicina, los compañeros de la Unidad de Investigaciones Biomédicas, los de la Dirección de Ciencia y Técnica y los del Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas, quienes han seguido este proceso y me han ayudado de disímiles maneras.

A todos los que de una u otra forma me apoyaron, mi eterno agradecimiento.

Lo importante es no dejar de cuestionar. La curiosidad tiene su propia razón de existir... Basta con que uno intente comprender solo un poco de este misterio cada día.

Albert Einstein

## RESUMEN

Fundamentación: La hiperreactividad cardiovascular es un factor de riesgo independiente de la hipertensión arterial y de otras enfermedades cardiovasculares. Los jóvenes con hiperreactividad cardiovascular pueden presentar modificaciones iniciales en los mecanismos de control de la presión arterial. Objetivo: Determinar las modificaciones fisiológicas que caracterizan el fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes. Diseño metodológico: se realizó un estudio analítico transversal, en jóvenes de 18 a 21 años, clasificados en normorreactivos e hiperreactivos cardiovasculares. Se les realizaron mediciones antropométricas, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la función cardiaca, endotelial y se les determinaron variables bioquímicas metabólicas. Resultados: los jóvenes hiperreactivos se caracterizaron por presentar valores superiores de las variables antropométricas, de perfil lipídico y riesgos aterogénicos; tener menor influencia del componente vagal eferente en la modulación de la actividad cardiaca en reposo; mostrar modificaciones a nivel vascular con incremento de las presiones arteriales basales e incremento de biomarcadores proinflamatorios; presentar valores superiores en la morfología ventricular y modificaciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo. Se determinaron las variables con mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular y sus puntos de cortes óptimos, a partir de los cuales se incrementa el riesgo de hiperreactividad cardiovascular en estos jóvenes. Conclusiones: en los jóvenes hiperreactivos cardiovasculares se identifica un fenotipo caracterizado por presentar modificaciones iniciales en los principales mecanismos que intervienen sobre las dos fuerzas fisiológicas determinantes del control de la presión arterial.

**Palabras claves:** presión arterial, prueba de esfuerzo, fenotipo, adulto joven.



## **ABSTRACT**

**Background:** Cardiovascular hyperreactivity is an independent risk factor for high blood pressure and other cardiovascular diseases. Young adults with cardiovascular hyperreactivity may have early modifications in blood pressure control mechanisms. **Objective:** to determine the physiological modifications that characterize the cardiovascular hyperreactive phenotype in young adults. **Methods:** a cross-sectional analytical study was carried out in young adults aged 18 to 21 years old, classified as cardiovascular normoreactive and hyperreactive. Anthropometric measurements were taken, heart rate variability, cardiac and endothelial function were studied and biochemical metabolic variables were determined. **Results:** hyperreactive young adults were characterized by presenting higher values of anthropometric variables, lipid profile and atherogenic risks; having less influence of the efferent vagal component in the modulation of cardiac activity at rest; showing modifications at the vascular level with an increase in basal blood pressures and an increase in pro-inflammatory biomarkers; presenting higher values in ventricular morphology and modifications in the diastolic function of the left ventricle. The variables with the greatest discriminative capacity for cardiovascular hyperreactivity and their optimal cut-off points from which the risk of cardiovascular hyperreactivity increases were determined in these young people. **Conclusions:** a phenotype is identified in hyperreactive cardiovascular young adults that is characterized by presenting initial modifications in the main mechanisms that intervene on the two physiological forces that determine blood pressure control.

**Keywords:** arterial pressure, exercise test, phenotype, young adult.

# TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN .....	1
Problema científico .....	1
Hipótesis de trabajo .....	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos .....	6
Novedad científica .....	6
Aportes de la investigación .....	6
Organización del informe .....	8
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	9
1.1. Regulación de la presión arterial.....	9
1.1.1. Mecanismos nerviosos en el control de la PA .....	10
1.1.2. Control autonómico de la actividad cardíaca y reflejo barorreceptor. ....	11
1.1.3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca .....	13
1.2. Hemodinamia cardíaca. Repercusión de la presión arterial elevada sobre el corazón .....	14
1.2.1. Modificaciones ecocardiográficas en individuos con incremento de presión arterial .....	17
1.3. Endotelio vascular y su regulación.....	18
1.3.1. Evaluación de la función endotelial.....	22
1.4. Relación entre composición corporal, balance simpático-vagal, hiperreactividad cardiovascular y función endotelial .....	24
1.5. Mecanismos genéticos y epigenéticos en la regulación de la presión arterial.....	28
1.5.1. Fenotipos asociados a los valores de la presión arterial.....	30
1.5.2. El fenotipo hiperreactivo cardiovascular .....	32
Conclusiones parciales .....	34
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO .....	36
2.1 Aspectos generales del estudio .....	36
2.1.1. Universo, población y selección de la muestra de estudio.....	36
Universo.....	36
2.1.2. Consideraciones éticas del estudio.....	38
2.2 Métodos .....	39
2.2.1. Metodología para la obtención de la información primaria.....	39
2.2.2. Metodología para el estudio de la hiperreactividad cardiovascular... ..	40
2.2.3. Metodología para el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca .....	40
2.2.4. Metodología para el estudio de la onda del pulso.....	42
2.2.5. Metodología para el estudio de la morfología y la función cardíaca ..	43

2.2.6. Metodología para el estudio de los indicadores bioquímicos .....	44
2.3. Conceptualización y operacionalización de las variables.....	46
2.3.1. Hiperreactividad cardiovascular (HRCV) .....	46
2.3.2. Variables demográficas .....	47
2.3.3. Variables antropométricas .....	47
2.3.4. Variables relacionadas con la variabilidad de la frecuencia cardíaca	48
2.3.5. Variables relacionadas con la función endotelial .....	49
2.3.6. Variables ecocardiográficas.....	51
2.3.7. Variables bioquímicas metabólicas y combinadas.....	53
2.4 Procesamiento estadístico de los datos .....	54
Conclusiones parciales.....	56
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	57
3.1. Descripción de las variables demográficas y antropométricas en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos .....	57
3.2. Características del control autónomo cardíaco en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos .....	63
3.3. Función endotelial en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos....	70
3.4. Morfología y hemodinamia cardíaca en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos.....	79
3.5. Indicadores bioquímicos metabólicos en los jóvenes normorreactivos e hiperreactivos.....	89
3.6. Variables que discriminan a los jóvenes hiperreactivos de los normorreactivos .....	95
Conclusiones parciales .....	103
CONCLUSIONES.....	105
RECOMENDACIONES .....	107
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	108
ANEXOS	

## LISTA DE ABREVIACIONES

• ADN	Ácido desoxirribonucleico
• AF	Altas frecuencias
• APS	Atención Primaria de Salud
• ASC	Área de superficie corporal
• BF	Bajas frecuencias
• CAT	Catalasa
• CC	Circunferencia de la cintura
• CCa	Circunferencia de la cadera
• CT	Colesterol total
• DdVI	Diámetro telediastólico interno del ventrículo izquierdo
• ECV	Enfermedades cardiovasculares
• EO	Estrés oxidativo
• ERO	Especies reactivas del oxígeno
• FC	Frecuencia cardiaca
• FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
• GC	Gasto cardiaco
• GRP	Grosor relativo de la pared
• HDLc	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
• HRCV	Hiperreactividad cardiovascular
• HTA	Hipertensión arterial
• IC	Intervalo de confianza
• ICa	Índice cardiaco
• ICC	Índice cintura cadera
• ICT	Índice cintura talla
• IMC	Índice de masa corporal
• IMVI	Índice de masa ventricular izquierda
• IR	Índice de reflexión
• IRA	Índice de riesgo aterogénico
• IRAr	Índice de rigidez arterial
• IRVS	Índice de resistencia vascular sistémica
• IVAI	Índice del volumen de la aurícula izquierda
• IVL	Índice volumen latido
• IVTD	Índice del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
• IVTS	Índice del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
• LAP	Productos de acumulación lipídica (por sus siglas en inglés)
• LDLc	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
• MAF	Muy altas frecuencias
• MBF	Muy bajas frecuencias
• MDA	Malonilaldehído
• MPO	Mieloperoxidasa
• MVI	Masa ventricular izquierda
• OR	<u>Odd ratio</u>

• OMS	Organización Mundial de la Salud
• ON	Óxido nítrico
• ONSe	Óxido nítrico sintetasa endotelial
• PA	Presión arterial
• PAD	Presión arterial diastólica
• PAM	Presión arterial media
• PAOP	Productos avanzados de oxidación de proteínas
• PAS	Presión arterial sistólica
• PNO	Procedimientos Normalizados de Operación
• PPd	Grosor de la pared posterior
• PP	Presión de pulso
• PPS	Prueba del peso sostenido
• pRR50	Porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior
• rMSSD	Raíz cuadrada de la suma al cuadrado de las medias de las diferencias entre los intervalos RR consecutivos
• ROC	<u>Receiver operating characteristic curve</u>
• RPT	Resistencia periférica total
• RVS	Resistencia vascular sistémica
• SD1	Eje transversal de la elipse del gráfico de Poincaré
• SD2	Eje longitudinal de la elipse del gráfico de Poincaré
• SDRR	Desviación estándar de los intervalos RR en el electrocardiograma (por sus siglas en inglés)
• SIVd	Grosor de la pared interventricular septal
• SNA	Sistema nervioso autónomo
• SNP	Sistema nervioso parasimpático
• SNS	Sistema nervioso simpático
• SPSS	<u>Statistical package for the social sciences</u>
• SOD	Superóxido dismutasa
• SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
• TAG	Triacilglicéridos
• TDE	Tiempo de desaceleración de la onda E
• TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
• UCMVC	Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
• UI	Unidades internacionales
• UNIB	Unidad de Investigaciones Biomédicas
• VAI	Índice de adiposidad visceral (por sus siglas en inglés)
• VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
• VI	Ventrículo izquierdo

## INTRODUCCIÓN

La presión arterial (PA) desde que se eleva por encima de 120 mm Hg la sistólica y 80 mm Hg la diastólica se convierte en un factor de riesgo de enfermedad, este riesgo aumenta a medida que se incrementan las cifras; la hipertensión arterial (HTA) constituye un factor de riesgo esencial para las enfermedades cardiovasculares (ECV) y es uno de los principales motivos de consulta médica en la atención primaria.<sup>(1)</sup>

Múltiples factores de riesgo se asocian a la aparición de HTA esencial; entre ellos: la obesidad, factores ambientales, factores genéticos y epigenéticos. Existen investigaciones que estudian la hiperreactividad cardiovascular (HRCV) y la relacionan con la aparición de HTA.<sup>(2, 3)</sup> Estas son relevantes porque detectar precozmente la HTA o evitar su aparición, puede prevenir las complicaciones derivadas de la misma.

La HTA es uno de los factores con riesgo atribuible a nivel poblacional más importante en la morbilidad y mortalidad en el mundo; aproximadamente, el 75 % de la población mundial con HTA vive en los países de bajos y medianos ingresos.<sup>(4)</sup> En Cuba, en el año 2022, las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar en las causas de muerte, las enfermedades cerebrovasculares el tercero y las de las arterias, arteriolas y vasos capilares, el séptimo lugar; todas tienen la HTA como un importante factor de riesgo. En Villa Clara, las tasas de estas enfermedades fueron similares a las del país.<sup>(5)</sup>

La HTA en el país ocupó el primer lugar dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles con una prevalencia de 228,5 por cada 1 000 habitantes. Mientras que la prevalencia en Villa Clara fue superior a la del país, con 242,2 hipertensos por cada 1 000 habitantes.<sup>(5)</sup>

La Guía Cubana para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial reconoce la importancia de la prevención de esta enfermedad, por ser la medida terapéutica más importante y menos costosa. La búsqueda de métodos que permitan predecir y pronosticar la HTA es un camino adecuado y un objetivo a seguir.<sup>(6)</sup> Detectar a los individuos con riesgo y establecer mecanismos apropiados

para reducir la prevalencia de esa entidad, depende de identificar métodos de este tipo que sean aplicables y sostenibles.

La mayoría de los programas para la detección y seguimiento de los pacientes hipertensos se basan en las mediciones de la PA en reposo, de forma fortuita y reiterada, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>(1, 6, 7)</sup> Sin embargo, al inicio de la HTA esencial, las elevaciones de la PA son intermitentes y puede existir una respuesta presora exagerada a diversos estímulos, que conduciría a la modificación de las cifras de PA en los individuos normotensos.

El desarrollo de la HTA puede estar precedido por un estado prehipertensivo que se manifiesta por una reactividad cardiovascular anormal en individuos aparentemente sanos. La HRCV está entre los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de desarrollar HTA y se asocia significativamente, con otros factores de riesgo de enfermedades no transmisibles.<sup>(3, 8-13)</sup>

La HRCV es el incremento de la PA, la frecuencia cardíaca (FC) y otros parámetros hemodinámicos, más allá, de los valores que se consideran normales en presencia de un estímulo físico o mental.<sup>(2)</sup> Para inducirla, se aplican diversas pruebas basadas en la exposición al frío, al estrés mental o pruebas de esfuerzo. La prueba del peso sostenido (PPS) se utiliza desde la década de los 80 del siglo pasado en el laboratorio de Fisiología Cardiovascular de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara (UCMVC).<sup>(14)</sup>

La PPS tiene una adecuada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para el diagnóstico de la HTA, por ello se utiliza como método de pesquiasaje masivo.<sup>(2)</sup> Esta prueba permite detectar a los individuos hiperreactivos y es útil para aportar evidencias acerca del complejo proceso de control de la PA, al encontrar cambios estructurales o funcionales incipientes en diferentes sistemas del organismo en los mismos.

La PA está determinada por el producto de dos fuerzas fisiológicas; estas son: el gasto cardíaco (GC) y la resistencia periférica total (RPT).<sup>(15, 16)</sup> El incremento de la PA puede ser consecuencia de modificaciones en los sistemas reguladores que actúan sobre una o ambas fuerzas. Se describen cuatro factores determinantes: la función cardíaca, la función de grandes vasos, los vasos periféricos y el

funcionamiento del barorreflejo. Cualquier cambio de la PA se expresará a través de cambios de uno o varios de estos cuatro determinantes, sin importar el mecanismo celular o molecular que lo cause.<sup>(4)</sup>

Este es un concepto fundamental para la caracterización del incremento de la PA. La interacción entre estos cuatro determinantes es compleja; unas relaciones están mejor definidas que otras, pero su comprensión resulta definitiva para entender las alteraciones que suceden en la circulación y preceden a la HTA establecida.<sup>(4)</sup>

El incremento de la PA está relacionado con un proceso inflamatorio sistémico caracterizado por la elevación de citocinas con actividad inflamatoria, la infiltración de macrófagos y linfocitos T.<sup>(17, 18)</sup> Esta inflamación sistémica y la disfunción endotelial forman un círculo vicioso asociado a la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular. En ambos, el estrés oxidativo tiene un rol esencial, es un factor patogénico clave que subyace a las ECV como la HTA.<sup>(19-21)</sup> Este estado inflamatorio explica muchas de las alteraciones en los mecanismos de regulación de la PA y está relacionado con la obesidad, por lo que es un elemento presente en la descripción de los fenotipos de HTA.

Desde décadas pasadas, se intentan definir fenotipos relacionados con la PA, sobre todo para la búsqueda de un adecuado entendimiento de su fisiopatología, pues de esto depende establecer un tratamiento más efectivo a cada individuo. Debido a la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos involucrados con el incremento de la PA, es difícil obtener genes específicos cuyas alteraciones favorezcan la aparición de la enfermedad, por la dificultad para medir y separar la influencia medioambiental y porque pueden existir distintos patrones genéticos. Orias y colaboradores<sup>(22)</sup> plantean, que una razón importante radica en no caracterizarse de forma suficiente los fenotipos conocidos en hipertensos jóvenes.

A pesar de la complejidad señalada, se describen algunos fenotipos y se han propuesto diversas clasificaciones. Los fenotipos más conocidos son los descritos según las cifras de la presión del pulso, la HTA de bata blanca, HTA sal sensible, HTA resistente o refractaria, el descenso de la PA durante el sueño, el síndrome metabólico y la prehipertensión.<sup>(1, 4, 6, 23)</sup> Otros integran la expresión de genes de obesidad, trastornos del metabolismo de lípidos y carbohidratos y presencia de



daños oxidativos e inflamación, como el fenotipo hipertrigliceridémico con un índice cintura/cadera elevado<sup>(24)</sup> y fenotipo hipertensión-obesidad abdominal.<sup>(25)</sup>

El Centro Clínico y de Investigación de Colombia dirige la investigación en identificar fenotipos en individuos hipertensos. Se describen otros fenotipos hemodinámicos intermedios según el volumen sanguíneo, las alteraciones metabólicas, el aumento del tono simpático en el corazón, la vasoconstricción y la rigidez arterial.<sup>(4, 26)</sup>

El aumento de la respuesta simpática, la HRCV, la pérdida de la variación circadiana a la PA, la reducción del barorreflejo, el aumento de la sensibilidad a la sal son alteraciones que se identifican y miden, aun sin una HTA establecida, por lo que estos cambios que preceden la HTA se denominan fenotipos intermedios. Estos se expresan sobre los mecanismos de regulación de la PA y generan cambios en ellos que provocan las diversas formas de HTA establecida.<sup>(4)</sup>

La HRCV es un fenómeno que se estudia ampliamente y cada día resulta más relevante. La respuesta cardiovascular exagerada a diferentes estresores se aborda desde las bases anatómo-fisiológicas que lo sustentan y sus efectos sobre la PA,<sup>(27, 28)</sup> la implicación del sistema nervioso simpático (SNS) en la regulación a largo plazo de la PA,<sup>(27)</sup> la asociación con el tratamiento antihipertensivo<sup>(27, 29)</sup> y la relación con daños a órganos diana relacionados con la PA.<sup>(30, 31)</sup> Pero no se aborda, de manera consistente, como el fenotipo presente en individuos con modificaciones en sus mecanismos de regulación de la PA, que los hacen responder de manera exagerada a estresores y constituye un fenotipo de riesgo de HTA.

En Cuba se estudia la HRCV desde diversas aristas y por diferentes grupos de investigación. En Santiago de Cuba existen investigaciones que abordan la HRCV relacionado con la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC),<sup>(32)</sup> en Cienfuegos se realizan relevantes estudios poblacionales de prevalencia de la HRCV, su papel como factor de riesgo para la aparición de la HTA y su asociación con otros factores de riesgos<sup>(2, 10, 11)</sup> y un grupo de investigación en La Habana estudia su asociación con el estrés laboral.<sup>(3)</sup>

En Villa Clara se mantiene el estudio de la HRCV desde hace 40 años, se realizaron estudios poblacionales en adultos<sup>(33)</sup> y se ejecutan investigaciones en niños en edad escolar primaria.<sup>(34)</sup> Se realizaron investigaciones que asocian la HRCV con algunos

parámetros séricos,<sup>(8)</sup> con alteraciones hemodinámicas<sup>(9, 12, 35)</sup> y con modificaciones de la VFC,<sup>(13)</sup> pero son insuficientes los estudios que determinen las modificaciones fisiológicas iniciales en los factores determinantes de la regulación de la PA.

La edad se asocia a los mecanismos de regulación de la PA y a los factores de riesgos asociados, de ahí la importancia de caracterizar los fenotipos relacionados con la PA en jóvenes.<sup>(22)</sup> El estudio de la HRCV en jóvenes, en un estrecho rango de edad, permite descartar las comorbilidades asociadas y la influencia de factores de riesgo que pueden incidir sobre los valores de la PA, al tener menor tiempo de exposición a los estilos de vida y la influencia social en relación con los adultos jóvenes de más edad. Esto permite detectar precozmente, las modificaciones fisiológicas iniciales y la realización de acciones de promoción y prevención de HTA. Aunque la HRCV es objeto de múltiples investigaciones, son insuficientes los estudios en jóvenes de 18 a 21 años que determinen las modificaciones fisiológicas iniciales en las mediciones antropométricas, la función cardiaca, el sistema nervioso autónomo, endotelial e indicadores bioquímicos metabólicos y su relación con los valores de PA que permitan caracterizar un fenotipo específico.

### **Problema científico**

¿Qué modificaciones fisiológicas caracterizan el fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes?

### **Hipótesis de trabajo**

Los individuos jóvenes con HRCV presentan modificaciones fisiológicas en las mediciones antropométricas, en la función cardiaca, autonómica, endotelial y en los indicadores bioquímicos metabólicos que tienen relación con los valores de la presión arterial y caracterizan un fenotipo con mayor riesgo de padecer HTA.

**Objeto de investigación:** reactividad cardiovascular en jóvenes.

**Campo de acción:** modificaciones en los factores determinantes que intervienen en el control de la presión arterial en jóvenes hiperreactivos cardiovasculares.

### **Objetivo general**

Determinar las modificaciones fisiológicas que caracterizan el fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes.

## **Objetivos específicos**

1. Describir las variables demográficas según la reactividad a la prueba del peso sostenido en los individuos estudiados.
2. Caracterizar las variables antropométricas, del control autonómico cardíaco, la función endotelial, la función cardíaca y los indicadores bioquímicos metabólicos en los individuos según su reactividad.
3. Establecer las relaciones entre las variables estudiadas con los valores de presión arterial en reposo y la prueba del peso sostenido.
4. Identificar las variables con mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular, sus puntos de corte óptimos y el riesgo asociado.

## **Novedad científica**

La contribución a los fundamentos que sustentan el sistema de conocimientos acerca de la reactividad cardiovascular en jóvenes, a través de la identificación de modificaciones en diferentes sistemas fisiológicos de regulación de la PA, que permiten la caracterización del fenotipo de hiperreactividad cardiovascular, y la incorporación de nuevos elementos a la teoría existente sobre fenotipos relacionados con la PA.

La identificación de las relaciones entre las variables estudiadas con los valores de presión arterial en reposo o a la respuesta presora al ejercicio isométrico.

La determinación de puntos de corte para las variables con mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular en individuos jóvenes.

La realización, por primera vez en la provincia de Villa Clara, de estudios de la función endotelial por fotopletismografía junto con la determinación de indicadores proinflamatorios y de estrés oxidativo en individuos jóvenes con HRCV.

## **Aportes de la investigación**

### **Aportes teóricos**

La comprobación científica de la existencia de un fenotipo que presenta modificaciones iniciales en los sistemas fisiológicos de control de la PA, sin una expresión clínica o sintomática, que puede representar un riesgo más elevado de padecer HTA en el transcurso de la vida.

La determinación de la presencia de modificaciones en indicadores antropométricos, lipídicos, de riesgos aterogénicos, el control autonómico sobre el corazón, la función cardiaca y la función endotelial en los individuos hiperreactivos, como expresión de cambios subyacentes en el funcionamiento del sistema cardiovascular.

La determinación de las relaciones entre las variables estudiadas con los valores de presión arterial en reposo y con la respuesta presora al ejercicio isométrico.

La identificación de un grupo de interacciones entre estos indicadores que potencian los riesgos para el desarrollo de la hiperreactividad cardiovascular.

La contribución a la fundamentación científica de la PPS como método para pesquiasaje de individuos en los primeros estadios de la HTA, y como forma de determinar el riesgo de padecer esta enfermedad desde edades tempranas.

### **Aportes prácticos**

Los puntos de corte determinados son referentes para identificar el riesgo de hiperreactividad cardiovascular en jóvenes del grupo etario estudiado.

El valor agregado del conocimiento de las modificaciones iniciales en los mecanismos de control de la PA en jóvenes con hiperreactividad cardiovascular, para la realización de acciones de promoción y prevención de la HTA en la Atención Primaria de Salud.

### **Aportes sociales**

La identificación de un fenotipo de hiperreactividad cardiovascular en jóvenes, con modificaciones iniciales en el control autonómico cardiaco, la función cardiaca, la función endotelial, en los indicadores antropométricos y los bioquímicos metabólicos. Esto permite desarrollar una promoción de salud dirigida, específicamente, a este grupo y una estrategia preventiva precoz, lo cual constituye una herramienta útil para el trabajo del equipo básico de salud y los promotores a nivel primario en el control del riesgo de padecer HTA y del riesgo cardiovascular.

Los individuos estudiados cuentan con un conocimiento mayor de su estado de salud con las modificaciones fisiopatológicas subyacentes; ello posibilita actuar en el mejoramiento de su salud y prevenir la aparición de la HTA y de otros factores de riesgo.

Los resultados alcanzados incrementan el potencial científico de la provincia Villa Clara por la defensa de dos tesis de terminación de especialidad, el aumento de la productividad científica a través de la divulgación de los resultados en eventos y publicaciones, y la incorporación de nuevos conocimientos en la docencia de pre y posgrado.

### **Aportes metodológicos**

Aplicación de una metodología preexistente que permite introducir la PPS como una técnica de pesquiasaje de individuos en riesgo de padecer HTA; esta puede tener aplicación clínica, dada su efectividad para discriminar individuos con una respuesta cardiovascular, autonómica y neurohormonal particular ante la prueba.

### **Organización del informe**

La tesis se estructura en: Introducción; Capítulo 1: Marco teórico; Capítulo 2: Diseño Metodológico; Capítulo 3: Resultados y Discusión; Conclusiones; Recomendaciones; Referencias Bibliográficas y Anexos.

En el Capítulo 1 se exponen los fundamentos teóricos que sustentan las bases anatómicas y fisiológicas de la regulación de la presión arterial; la hemodinámica cardiaca y repercusión de la presión arterial elevada sobre el corazón; el endotelio vascular y su regulación; la relación entre composición corporal, balance simpático vagal, hiperreactividad cardiovascular y función endotelial y por último, los mecanismos genéticos, epigenéticos y los fenotipos asociados a la presión arterial.

El Capítulo 2 contiene la descripción general del estudio, las consideraciones éticas, la metodología empleada, las técnicas y procedimientos, la conceptualización y operacionalización de las variables y el procesamiento estadístico de los datos.

El Capítulo 3 presenta los resultados del estudio según los objetivos planteados, se muestran en tablas y gráficos, se interpretan estos resultados y se contrastan con investigaciones sobre temáticas similares en esta área del conocimiento.

## CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

En este capítulo se presenta el marco teórico referencial relacionado con la regulación de la PA. Se exponen elementos de la función cardiaca y la función endotelial como factores determinantes en el control de la PA, la composición corporal y su implicación en las modificaciones del balance simpático vagal, la HRCV y la función endotelial, así como, los mecanismos genéticos, epigenéticos y los fenotipos asociados a la PA.

### 1.1. Regulación de la presión arterial

La PA es la fuerza ejercida por la sangre contra una unidad de superficie de la pared del vaso y es el resultado del producto de dos fuerzas fisiológicas que son: el GC y la RPT. El GC es el resultado del volumen de sangre bombeado en cada contracción por la frecuencia cardiaca (FC) y la RPT es la resistencia vascular al flujo de sangre en toda la circulación. Cada uno de los sistemas implicados en la regulación de la PA actúa sobre una de estas fuerzas en diferente forma y tiempo.<sup>(15, 16)</sup>

La regulación nerviosa actúa mediante la corrección y el reajuste instantáneo de los cambios de PA. Los sistemas humorales participan junto con el SNS en la regulación del diámetro de las arterias y de la RPT, así como, participan en la regulación del crecimiento de las células de la pared vascular. El riñón, a través de la diuresis de presión, regula el volumen extracelular y desempeña un papel fundamental en la regulación a largo plazo de la PA; este proceso es potenciado por diversos mecanismos nerviosos y humorales.<sup>(15, 16)</sup>

Este es el modelo circulatorio descrito por Arthur Guyton,<sup>(16)</sup> en el que la regulación de la presión arterial media (PAM) depende de la acción de los diferentes sistemas reguladores sobre una o ambas fuerzas. Hasta la fecha, es el mejor modelo fisiológico de la circulación e involucra cerca de 160 variables para explicar el control de la PA.<sup>(4)</sup>

Moreno y colaboradores<sup>(4)</sup> establecen cuatro factores determinantes sobre este modelo circulatorio: 1. La función cardiaca expresada como volumen sistólico y gasto cardiaco; 2. La función de grandes vasos por sus propiedades elásticas; 3. Los vasos periféricos responsables de la resistencia vascular sistémica y 4. El

funcionamiento del barorreflejo. La interacción entre estos cuatro determinantes es compleja y algunas relaciones están mejor definidas que otras. Para abordar la regulación de la PA se requiere exponer las bases anatómicas y fisiológicas del funcionamiento del barorreflejo, la función endotelial de los vasos sanguíneos y la función cardíaca.

### **1.1.1. Mecanismos nerviosos en el control de la PA**

El sistema cardiovascular dispone de mecanismos eficientes para ajustar su funcionamiento a los innumerables requerimientos cotidianos, esto se logra con la participación del sistema nervioso autónomo (SNA) y de mecanismos humorales. El control autonómico se realiza a través de las divisiones simpática y parasimpática del SNA y también, mediante catecolaminas y péptidos circulantes. <sup>(15, 16, 36)</sup>

El SNA es la porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo, incluida la PA. Este sistema se activa, sobre todo a partir de centros situados en la médula espinal, el tronco encefálico y el hipotálamo. Las señales autónomas eferentes se transmiten hacia los diversos órganos del cuerpo a través de sus dos componentes principales, el SNS y el sistema nervioso parasimpático (SNP). <sup>(37)</sup>

El SNS es la parte más importante del control del SNA sobre PA. Este se realiza a través de mecanismos reflejos que tienen sus receptores en diferentes zonas del sistema cardiovascular o fuera de este, y la información es conducida al centro vasomotor en el tronco encefálico. La respuesta se produce en pocos segundos e incluye la contracción de la mayoría de las arteriolas de la circulación sistémica, la vasoconstricción y la estimulación directa al corazón. Entre los mecanismos reflejos de la regulación de la PA se encuentran el reflejo barorreceptor, el reflejo quimiorreceptor, la respuesta isquémica del sistema nervioso central, los reflejos de receptores de baja presión y los reflejos extrínsecos. <sup>(15, 16)</sup>

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre el SNS y SNP que garantiza un funcionamiento adecuado del corazón y un tono vasomotor que mantiene los valores de PA dentro de límites normales. El desbalance autonómico provoca cambios importantes en el organismo que contribuyen al incremento de la PA, entre ellos, los metabólicos y humorales, como la resistencia a la insulina y las

dislipidemias; hemodinámicos, como el aumento del volumen sistólico, del GC o de la RPT; tróficos mediados por efecto de las catecolaminas, la hiperinsulinemia y el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); trombóticos, como los originados por activación plaquetaria y aumento de procoagulantes. Estos cambios son inducidos por el SNS y a su vez, su actividad es favorecida por estos sistemas, por lo que se genera un círculo vicioso.<sup>(38)</sup>

### **1.1.2. Control autonómico de la actividad cardíaca y reflejo barorreceptor**

La interpretación de los efectos autonómicos sobre el corazón se basa en el control extrínseco por los impulsos excitatorios simpáticos e inhibitorios parasimpáticos; se plantea, que el control neural del corazón es mucho más complejo debido a la presencia de un sistema nervioso intrínseco cardíaco, constituido por una red de neuronas intrínsecas organizada en plexos y ganglios distribuidos en las cámaras cardíacas e influyen en la función del corazón. Este modula la FC, la conducción del nódulo auriculoventricular y el inotropismo de las aurículas y los ventrículos.<sup>(39, 40)</sup>

El sistema nervioso intrínseco del corazón no es simplemente una estación de retransmisión de proyecciones extrínsecas al corazón, sino que funciona con centros superiores y realiza ajustes continuos de la actividad eléctrica y mecánica cardíaca, modula los índices eléctricos y mecánicos cardíacos regionales, latido a latido y puede regular la función cardíaca, incluso, cuando está desconectado de los niveles superiores; además, es una red neuronal dinámica que se remodela con los estados patológicos.<sup>(39, 40)</sup>

El corazón cuenta con un sistema excitoconductor; el cual le permite mantener su ritmicidad automática. El nodo sinusal funciona como un transductor biológico que, como resultado de la influencia intrínseca miógena, humoral y del SNA, expresa los cambios que ocurren en el tiempo. La ausencia de la influencia autonómica conduce una frecuencia cardíaca considerablemente inferior a su capacidad máxima, conocida como frecuencia cardíaca intrínseca.<sup>(41)</sup>

En el SNS, la acción de la noradrenalina liberada por las terminales simpáticas sobre los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  del corazón, potencia la automaticidad y ejerce un control cronotrópico positivo. El SNP ejerce un control cronotrópico



negativo sobre el corazón, a través de la liberación de la acetilcolina que interactúa con receptores muscarínicos  $M_2$ .<sup>(41)</sup>

El reflejo barorreceptor es el principal mecanismo inmediato de ajuste de la PA y su respuesta se inicia en los barorreceptores presentes en las grandes arterias, pero son muy abundantes en el seno carotídeo y en la pared del cayado aórtico.<sup>(15, 16)</sup>

Los barorreceptores arteriales y los cardiopulmonares inhiben las neuronas simpáticas eferentes, lo que provoca vasodilatación, pero solo los barorreceptores arteriales influyen en la FC, su activación es mecánica y está mediada por los canales iónicos excitadores PIEZO1 y PIEZO2. Otro de sus efectos es la supresión de la liberación de la hormona antidiurética y el apetito de sodio.<sup>(42)</sup>

En reposo, la descarga aferente de barorreceptores en el núcleo del tracto solitario mantiene un nivel tónico de inhibición simpática periférica y activación cardiovagal. En sincronidad con la onda del pulso, la descarga aferente de los barorreceptores aumenta con cada sístole y disminuye durante la diástole, lo que provoca cambios recíprocos en la actividad eferente simpática y vagal. Las neuronas eferentes vagales también se entrelazan con las neuronas respiratorias y se inhiben durante la inspiración.<sup>(42)</sup>

El barorreflejo es el sistema de retroalimentación negativo más rápido en estabilizar la PA, pero puede ocurrir un reseteo agudo o crónico de su actividad. El reseteo agudo del barorreflejo ocurre cuando se realiza ejercicio físico, es mediado por la retroalimentación proveniente del núcleo paraventricular del hipotálamo y del músculo esquelético.<sup>(43)</sup>

Los barorreceptores se reajustan ante un cambio sostenido de la PA, básicamente a través del cambio de las propiedades mecánicas de la pared vascular, específicamente, en la proporción de elastina, colágeno y fibras musculares. El estado mantenido de PA elevada conduce a cambios complejos que conllevan a que los barorreceptores aumenten su tasa de disparo a presiones más altas. Los barorreceptores conservan su capacidad de responder a cambios transitorios en la PA, pero la activación del barorreflejo se modifica a un punto de ajuste más alto; es decir, ocurre un reseteo crónico del barorreflejo.<sup>(43)</sup>

La principal causa de adaptación del barorreflejo es el reajuste del umbral de los barorreceptores, pero también, puede ser por una adaptación central. La hipercolesterolemia y la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) se asocian a una disminución en la sensibilidad del barorreflejo en la HTA.<sup>(43)</sup>

Uno de los métodos para evaluar el control que ejerce el SNA sobre el sistema cardiovascular y el barorreflejo arterial consiste en el análisis computacional de las fluctuaciones espontáneas de la PA sistólica y los intervalos RR. Es un procedimiento no invasivo, sensible, sencillo y económico que permite cuantificar la sensibilidad espontánea del barorreflejo en condiciones de la vida real,<sup>(44)</sup> en este aparecen manifestaciones tempranas en el curso de las enfermedades cardiovasculares.<sup>(36)</sup>

### **1.1.3. Variabilidad de la frecuencia cardiaca**

El corazón no late con una regularidad perfecta; el tiempo que transcurre entre latido y latido no es constante, depende de la interacción entre las dos ramas del SNA, modulados por factores centrales y periféricos. Este cambio en la duración de los intervalos de tiempo entre latido se denomina variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).<sup>(45-47)</sup>

La VFC refleja la capacidad del corazón para adaptarse a cualquier circunstancia, su análisis permite distinguir parcialmente la influencia que ejerce la actividad del SNA sobre el corazón y aporta importantes apreciaciones de su papel en la patogénesis y como modulador de progresión del daño tisular en la HTA, es un marcador de riesgo independiente en enfermedades que afectan la función ventricular izquierda. El estudio de la VFC es una herramienta útil y no invasiva para determinar la función autónoma cardiaca.<sup>(48)</sup>

La VFC se puede determinar a partir de cualquier señal que identifique un ciclo cardiaco como un electrocardiograma; los parámetros estadísticos para la caracterización de la VFC se valoran a partir del dominio del tiempo, de la frecuencia y métodos no lineales. Los parámetros del dominio temporal analizan los lapsos entre complejos QRS, ofrecen aspectos muy generales de la variabilidad y no permiten estudiar los ritmos intrínsecos presentes en los latidos cardíacos.<sup>(32, 46-48)</sup>

Los parámetros del dominio de la frecuencia permiten cuantificar las fluctuaciones cíclicas del intervalo RR a través del análisis de la densidad espectral de potencia, los límites de las bandas de frecuencia son universalmente aceptadas y se clasifican en las de ultra baja frecuencias, de muy baja frecuencia (MBF), las bajas frecuencias (BF), las altas frecuencias (AF) y las de muy alta frecuencia (MAF).<sup>(32, 46-48)</sup>

La banda de baja frecuencia (BF) ocurre en sincronización con las fluctuaciones fisiológicas de la PA, por lo que representa la combinación de la actividad simpática, parasimpática y del barorreflejo. La banda de alta frecuencia (AF) se utiliza como marcador de la actividad del SNP.<sup>(13, 49)</sup>

La modulación vagal de la FC está mediada por la acetilcolina que tiene un efecto inmediato sobre el nódulo sinusal, porque la vía de señalización del SNP por la actividad de los receptores M<sub>2</sub> de acetilcolina, es más rápida que la del SNS; el SNP también afecta el reloj de calcio y el reloj de membrana de las células marcapaso sinusales al disminuir la actividad de la proteína quinasa A. Además, el aclaramiento de la acetilcolina es rápido mediado por la acetilcolinesterasa, mientras que la noradrenalina requiere la recaptura de la molécula o su degradación, y este proceso tiene mayor duración.<sup>(15)</sup>

En condiciones basales prevalece el tono parasimpático sobre la FC, por lo que en el registro se observa un predominio de la banda AF y la banda BF es muy pequeña o está ausente. Este cociente es importante en condiciones fisiológicas y patológicas, se asocia a la prehipertensión en adolescentes y adultos jóvenes.<sup>(13, 48)</sup>

## **1.2. Hemodinamia cardiaca. Repercusión de la presión arterial elevada sobre el corazón**

La principal función del corazón es contraerse de forma rítmica y ordenada, con vistas a generar la presión necesaria para enviar un volumen de sangre adecuado a las necesidades metabólicas de los tejidos. Los mecanismos básicos mediante los cuales se regula este volumen son: 1) Regulación cardiaca intrínseca del bombeo en respuesta a los cambios del volumen de la sangre que fluye hacia el corazón y 2) Control de la FC y del bombeo cardíaco por el SNA.<sup>(50)</sup>

El incremento de la PA se relaciona con variables implicadas en la FC a través del balance autonómico y con modificaciones en las propiedades que tiene el músculo

cardíaco para garantizar su función de bomba; estas son la fuerza de contracción, la velocidad de acortamiento muscular y la longitud del sarcómero conocida como ley de Frank-Starling. El grado de tensión del músculo, cuando comienza a contraerse, se denomina precarga y se considera que es la presión telediastólica cuando el ventrículo ya se llenó. La carga contra la que el músculo ejerce su fuerza contráctil se denomina poscarga y se considera, que es la presión de la aorta cuando sale del ventrículo. Ambos conceptos son importantes, pues se modifican en condiciones fisiológicas y patológicas.<sup>(50)</sup>

La HTA es un síndrome que puede surgir de diversos mecanismos subyacentes pero, en el caso de la HTA idiopática presenta un perfil hemodinámico y una evolución natural característicos. En las personas jóvenes, la PA elevada tiende a ser derivada de un gasto cardíaco elevado en el marco de una resistencia vascular periférica relativamente normal: la fase hipercinética. A una edad más avanzada, se desarrolla hipertrofia ventricular izquierda y reducción del llenado diastólico, con la consiguiente disminución del volumen sistólico y el gasto cardíaco. La resistencia vascular aumenta a causa de la hipertrofia de la capa media, a medida que los vasos se adaptan a la prolongación de la fuerza de presión.<sup>(51)</sup>

Ante una sobrecarga hemodinámica de presión o de volumen, se activan mecanismos compensadores como el aumento de la longitud diastólica del sarcómero y la hipertrofia muscular. El ventrículo responde con un aumento de la masa muscular o hipertrofia cardíaca, y por la ley de Laplace tiende a mantener la tensión sistólica de la pared ventricular dentro de límites normales. Cuando la causa primaria es una sobrecarga de presión aparece una hipertrofia concéntrica; mientras, cuando existe una sobrecarga de volumen el corazón se dilata, y el radio y la tensión ventriculares aumentan, lo que conduce a una hipertrofia excéntrica.<sup>(15)</sup>

Existe una relación continua entre la masa ventricular izquierda (MVI) y la PA. En adultos normotensos, la MVI se relaciona directamente con el riesgo posterior de desarrollar hipertensión; ello evidencia, que el incremento de la MVI puede estar involucrada en el desarrollo de HTA, tanto como ser una consecuencia de esta. La progresión de un corazón estructuralmente normal a un incremento de la MVI, no es solo consecuencia de la poscarga incrementada por la elevación de la PA, en la

regulación del crecimiento cardíaco participan otros mecanismos neurogénicos, humorales, autocrinos, paracrinos y endocrinos.<sup>(52)</sup>

Entre los factores involucrados en la regulación del crecimiento de la MVI en los hipertensos tienen un papel fundamental el SRAA, la enzima convertidora de la angiotensina, la insulinoresistencia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia inducidas por las catecolaminas, los péptidos natriuréticos atrial y cerebral, la endotelina, el osteopontin, las hormonas paratiroideas y del crecimiento. La aldosterona, además de retención de sodio, pérdida de potasio y activación del SNS, causa disfunción del baroreceptor, desbalance de la distensibilidad arterial y fibrosis vascular y miocárdica.<sup>(52)</sup>

El VI posee dos propiedades diastólicas: la relajación y la distensibilidad. La relajación es el proceso de desactivación celular en el cual, el calcio regresa al retículo sarcoplásmico e inhibe la interacción sistólica entre la actina y la miosina. Es un proceso bioquímico que consume energía y tiene su traducción física en el regreso inercial al estado basal de las fibras miocárdicas, llamadas fuerzas de restauración. Algunos autores postulan, que son dos fenómenos coincidentes en el tiempo sin relación causa-efecto y otros plantean, que las fuerzas de restauración se dan precisamente como consecuencia de la relajación; no existe método de estudio *in vivo* que pueda diferenciar entre ambos procesos.<sup>(53)</sup>

La distensibilidad o complianza ventricular hace referencia a las propiedades pasivas del miocardio ventricular; es la relación, casi siempre exponencial, entre el incremento de volumen y el incremento generado de presión; lo inverso sería la rigidez. Los factores que condicionan la distensibilidad son la rigidez intrínseca del miocito, muy dependiente de una megaproteína llamada titina, la hipertrofia miocárdica del VI, el porcentaje de fibrosis extracelular y la morfología ventricular; la distensibilidad es mayor cuanto más esférico es el ventrículo.<sup>(53)</sup>

La relajación modula la caída de la presión sistólica ventricular, mejor, cuanto más abrupta. La distensibilidad condiciona la pendiente de ascenso de la presión diastólica ventricular, cuando más lenta y suave, más se preservan las presiones de llenado. La relajación es un proceso bioquímico relacionado con la sístole que afecta la primera parte del llenado, de incidencia frecuente y que no siempre termina con

el incremento de la presión diastólica ventricular. La distensibilidad es un fenómeno físico que afecta la segunda parte del llenado y sí suele elevar la presión telediastólica del VI. La disfunción diastólica del VI consiste en la alteración de la relajación con o sin reducción de las fuerzas de restauración y el aumento de la rigidez del VI que incrementa las presiones de llenado cardíaco.<sup>(53)</sup>

El incremento de la masa del VI cumple una función compensatoria que se logra a expensas de un deterioro de la relajación –disfunción diastólica– pero en el curso de la HTA esta puede resultar insuficiente para compensar el incremento progresivo de la tensión parietal, provocada por la presión alta, lo que lleva a la disfunción sistólica en estadios avanzados cuando la capacidad contráctil del VI se deteriora.<sup>(51)</sup>

### **1.2.1. Modificaciones ecocardiográficas en individuos con incremento de presión arterial**

La ecocardiografía transtorácica es el método de elección para la evaluación cardíaca, sobre todo, de la función de los ventrículos; resulta muy importante para la valoración estructural del VI en pacientes hipertensos.<sup>(1, 6, 7)</sup> Sería deseable realizarle este estudio a todo paciente con diagnóstico de HTA, pero la generalización o restricción de su uso dependen de su disponibilidad y costo.

La evaluación del VI en pacientes hipertensos incluye mediciones del diámetro y los volúmenes del VI, del grosor de sus paredes y de la masa indexada del mismo. La medición de la MVI, indexada por tamaño corporal, permite identificar la hipertrofia ventricular izquierda y categorizarla de acuerdo a su morfología, según el grosor relativo de la pared, en concéntrica o excéntrica. Los diámetros y los volúmenes normales del VI son mayores en varones, personas sanas obesas y atletas, y se correlacionan de forma positiva con el área de superficie corporal (ASC), el peso y la altura.<sup>(54)</sup>

Para evaluar la función diastólica, las mediciones más utilizadas, por su poder predictivo y utilidad diagnóstica son: la velocidad máxima del llenado temprano (onda E), la velocidad máxima de la contracción auricular (onda A), el cociente E/A y el tiempo de desaceleración de E. La onda E refleja el gradiente de presión diastólico temprano entre cavidades izquierdas y depende de la relajación y de la

precarga del VI. La onda A refleja el gradiente de presión entre cavidades izquierdas al final de la diástole y depende de la distensibilidad del VI y de la contractilidad de la AI. El tiempo de desaceleración de la onda E es un parámetro de relajación y distensibilidad del VI, su valor aumenta con el envejecimiento a medida que disminuyen la capacidad de relajación y la distensibilidad.<sup>(55)</sup> En edades avanzadas, este es un fenómeno fisiológico pero en pacientes jóvenes, es un indicador de disfunción diastólica.

El cociente E/A, junto con el tiempo de desaceleración de la onda E, permite identificar los patrones clásicos de llenado ventricular en forma fácil, reproducible y con valor diagnóstico y pronóstico. La medición del tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo entre el cierre valvular aórtico y la apertura de la válvula mitral, se prolonga con aumento del tiempo de relajación ventricular y disminuye con el incremento en las presiones de llenado.<sup>(55)</sup>

Para evaluar la función sistólica del VI se utilizan los parámetros relacionados con los volúmenes de salida: volumen sistólico, gasto cardíaco, índice cardíaco y fracción de eyección del VI (FEVI); este último es el más usado.<sup>(56)</sup>

La aurícula izquierda (AI) aumenta de tamaño en diversas situaciones patológicas, como la disfunción del VI y se asocia a mal pronóstico cardiovascular. El tamaño de la AI refleja la presión de llenado del VI y se considera un integrador de la función diastólica a lo largo del tiempo.<sup>(57)</sup> Dada la poca masa muscular de la AI, esta es la primera alteración detectable ante una disfunción ventricular, aún antes de que se detecten alteraciones en el VI.

Los factores de riesgo cardiovasculares producen menor capacidad de la PA para adaptarse a los volúmenes, y las presiones que se transmiten desde el VI aumentan la resistencia periférica a la cual se debe enfrentar el VI, con la consiguiente elevación de las presiones de llenado del mismo para mantener el GC.<sup>(58)</sup>

### **1.3. Endotelio vascular y su regulación**

El control humoral de la PA puede ser por factores sistémicos o por acción local de factores secretados por el endotelio vascular. Los efectos sobre la PA son a través de sus acciones sobre el tono vasomotor, pueden durar desde segundos hasta meses, y se ejercen sobre la RPT al modificar el diámetro de los vasos y sobre la

función renal con los consiguientes cambios en la volemia y el GC. En el mantenimiento del tono vasomotor participa el SNA, hormonas circulantes como las catecolaminas y la angiotensina II, la actividad miogénica intrínseca y los factores derivados del endotelio. <sup>(59-61)</sup>

El endotelio es el principal órgano de regulación vascular con acciones exocrina, paracrina y autocrina, implicado en diversos procesos vasoactivos, metabólicos e inmunitarios. Este produce y secreta factores relajantes, anticoagulantes, antitrombóticos y antimitóticos, y factores constrictores, procoagulantes, protrombóticos y promitóticos, que, en condiciones normales, se encuentran en un equilibrio con predominio de la acción de los primeros y con poca o ninguna expresión de factores proinflamatorios. <sup>(59-61)</sup>

El óxido nítrico (ON) es el más importante de los factores relajantes del endotelio, es liberado como respuesta a estímulos físicos como las fuerzas de cizallamiento y la presión transmural o estímulos químicos como la acetilcolina, bradicinina, adenosíntrifosfato, sustancia P e histamina. El ON ejerce efectos antihipertensivos, antitrombóticos y antiateroscleróticos, previene la migración leucocitaria y la adhesión de leucocitos, inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la proliferación de las células musculares lisas vasculares. El ON se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por las enzimas óxido nítrico sintasas (ONS), de las que se conocen tres isoformas, una de ellas es la sintasa endotelial del óxido nítrico (ONSe). <sup>(60, 61)</sup>

La ONSe se activa por los estímulos físicos o químicos mencionados previamente, a través de la apertura de los canales de potasio activados por calcio de la membrana endotelial, la célula se hiperpolariza, aumenta la entrada de calcio y se activa la ONSe, con la consiguiente liberación de ON. El ON actúa principalmente en los tejidos locales, activa las guanilato ciclasas solubles en las células de músculos lisos vasculares que producen la activación de la proteína cinasa dependiente de GMPc y provoca vasodilatación. <sup>(60, 61)</sup>

Entre las sustancias vasoconstrictoras secretadas por las células endoteliales, la más importante es la endotelina 1 (ET-1), está presente en los vasos sanguíneos, aunque se eleva considerablemente cuando estos resultan dañados, como en la



HTA.<sup>(60)</sup> La ET-1 ejerce sus efectos a través de dos receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. La estimulación de los ET<sub>A</sub>, presentes en el músculo liso, conlleva a la vasoconstricción a través de la activación de las fuentes generadoras de ERO. Los ET<sub>B</sub> también se encuentran en las células musculares lisas, pero fundamentalmente, en las células endoteliales e inducen relajación mediado por la secreción de ON y la prostaglandina I<sub>2</sub>. La HTA se caracteriza por un incremento del tono vasoconstrictor mediado por la ET-1 y por disminución del ON mediado por los receptores ET<sub>B</sub>.<sup>(15)</sup>

La ET-1 y la angiotensina II activan la NADPH oxidasa mediante la activación de sus respectivos receptores acoplados a la proteína G vascular, lo que conduce a una mayor generación de ERO. El aumento de la biodisponibilidad vascular de ERO, inducida por Ang II, ET-1 y otros péptidos vasoactivos, también causan la activación de los canales de calcio, esto activa las isoformas de la NADPH oxidasa sensibles a calcio en la vasculatura y amplifica la señalización oxidativa y daño vascular. Estos péptidos son potentes vasoconstrictores, mitogénicos y proinflamatorios que participan de manera crítica en la regulación del sistema cardiovascular.<sup>(62)</sup>

A pesar de que el endotelio vascular puede adaptarse a diversos tipos de estrés como el mecánico, metabólico y oxidativo, la inflamación y la hipoxia; la disfunción endotelial representa un fenotipo endotelial mal adaptado caracterizado por la alteración de la vasodilatación, la angiogénesis y la función barrera del endotelio, junto con un incremento de la expresión de factores proinflamatorios y protrombóticos. La disfunción endotelial es un indicador temprano de enfermedad vascular; el ON y el endotelio sano son determinantes para mantener la PA normal.<sup>(15, 61)</sup>

El estrés oxidativo (EO) resulta de la sobreproducción o acumulación de especies reactivas de radicales libres como las ERO, especies reactivas de nitrógeno y especies reactivas de azufre. La producción excesiva de ERO puede ser a través del metabolismo mitocondrial o por la activación de la NADPH oxidasa u otros sistemas generadores de EO dentro de la célula, como la monoaminoxidasa, la xantinaoxidasa, la ciclooxigenasa, lipooxigenasa.<sup>(62-64)</sup>

En condiciones de EO, el ON liberado por el endotelio, es rápidamente inactivado por la reacción con el anión superóxido que genera anión peroxinitrito, un radical

oxidante poderoso y altamente tóxico que causa daño en el ADN, proteínas y lípidos, produce desacoplamiento de la ONSe, genera más anión superóxido, aumenta la apoptosis, la lesión tisular y la inflamación.<sup>(62, 63)</sup>

Las mitocondrias son una fuente importante de EO vascular, pero las ERO mitocondriales no solo tienen un importante papel en la vasculatura periférica en la generación de la disfunción endotelial y aumento de la rigidez arterial, influyen, además, en la función cardíaca y en la regulación autonómica.<sup>(64)</sup>

La inflamación provocada por las ERO conduce al aumento de la expresión de numerosos agentes proinflamatorios en las células endoteliales como interleucina 1 $\beta$ , interleucina 6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y moléculas de adhesión celular como VCAM-1 e ICAM-1. Estos, de conjunto con la infiltración de monocitos en el endotelio, inducen inflamación crónica y daños en las células endoteliales con la alteración de sus funciones.<sup>(21)</sup>

La HTA es un estado subinflamatorio crónico, con aumento de factores proinflamatorios circulantes e infiltración de células mononucleares como linfocitos y células del sistema monocito-macrófago en tejidos diana de daño hipertensivo.<sup>(18)</sup>

La importancia de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares fue sugerida por primera vez, por Ross en la década de 1990, quien demostró que las respuestas inflamatorias-fibroproliferativas excesivas a diversas formas de agresión al endotelio y al músculo liso de la pared arterial están implicadas en la aterogénesis.<sup>(62)</sup>

En este proceso inflamatorio que causa el daño vascular, no solo participa la inmunidad innata, sino también, la adquirida. La activación de LTCD8+, que son citotóxicos y median respuesta inmune al activarse con el complejo mayor de histocompatibilidad I, contribuye al aumento de RPT a través del desarrollo de EO, disfunción endotelial y remodelación de la pared arterial.<sup>(18)</sup>

Los linfocitos T CD4+ del tipo helper proinflamatorios LTh1 y LTh17 contribuyen al aumento de la RPT a través de la secreción de citocinas como interferón  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 6 e interleucina 17A, con la consiguiente disfunción endotelial, infiltración de la adventicia vascular con células mononucleares, fibrosis y e hipertrofia de la túnica media arterial en HTA

experimental. La actividad de los linfocitos T reguladores disminuye, los cuales tienen acción inmunomoduladora y anti-inflamatoria. La producción de inmunoglobulinas G por linfocitos B también tiene acciones deletéreas sobre la pared arterial. Durante el desarrollo de HTA, el infiltrado de leucocitos mononucleares en el espacio túbulo-intersticial renal conduce al desarrollo de EO, reduce la biodisponibilidad de ON renal y disminuye el flujo sanguíneo renal medular, lo que reduce la excreción urinaria de sodio.<sup>(18)</sup>

El EO es una condición sistémica que conduce, no solo a un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, sino también, a la activación del proceso inflamatorio endotelial, por lo que, la disfunción endotelial y el estado de inflamación crónica forman un círculo vicioso asociado al incremento de la PA.

### **1.3.1. Evaluación de la función endotelial**

A pesar de las investigaciones que asocian el EO en la etiología de la HTA, aún no es una causa primaria confirmada. Esto se debe en gran parte, a la ausencia de métodos de medición precisa de estados redox en estudios clínicos; rara vez se llevan a cabo estudios en los tejidos apropiados relacionados con la enfermedad y escasez de agentes farmacológicos que puedan inhibir directa y de manera específica las isoformas de NADPH oxidasa u otros sistemas de generación de ERO.<sup>(21, 62)</sup>

El incremento de la rigidez arterial es un marcador no invasivo de la lesión vascular que permite su detección en la fase preclínica, cuando comienza la disfunción endotelial o durante los primeros cambios histológicos, es un buen factor pronóstico de ECV, independiente de los factores clásicos. Diversas técnicas permiten determinar el grado de daño vascular como la pletismografía, los biomarcadores de actividad endotelial, el índice de presiones tobillo-brazo y el grosor íntima-media carotideo.<sup>(65-69)</sup>

La importancia clínica de la rigidez arterial no se limita a su rol como determinante de condiciones hemodinámicas, sino que también es: 1. Predictor independiente de riesgo cardiovascular, aditivo y complementario a los abordajes de riesgo global como la puntuación de Framingham. 2. Predictor de mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. 3. Útil en la estratificación de riesgo cardiovascular

individual y en la reclasificación de riesgo. 4. Modificable terapéuticamente y si se mejora, se asocia a mejor pronóstico en subpoblaciones específicas. 5. Biomarcador del estado de salud arterial.<sup>(70)</sup>

Por la importancia que reviste la rigidez arterial, la Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial<sup>(6)</sup> incluye, el aumento de la velocidad de la onda de pulso como uno de los marcadores reconocidos de daño orgánico, que tiene una relación directa con la mortalidad cardiovascular independiente de cualquier modelo de estratificación de riesgo.

La función endotelial puede determinarse también, de manera indirecta, por indicadores bioquímicos de inflamación y de EO. Los biomarcadores de EO pueden dividirse en moléculas modificadas por su interacción con radicales libres derivados del oxígeno y de nitrógeno como biomarcadores de oxidación proteica, lipídica o de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en moléculas del sistema antioxidante, que cambian en respuesta a un aumento del estrés óxido-reductor.<sup>(71)</sup>

Uno de estos biomarcadores es la enzima mieloperoxidasa (MPO), enzima oxidorreductasa que se encuentra almacenada, principalmente, en los gránulos azurófilos de los neutrófilos polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos, cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y cloruro a ácido hipocloroso. El ácido hipocloroso, debido al amplio espectro de reactividad, inicia reacciones de modificación al ADN, lípidos y proteínas; es un mediador de daños tisulares en los procesos inflamatorios que provocan EO.<sup>(72-74)</sup>

Dos de los componentes del sistema antioxidante endógeno enzimático son: 1. La superóxido dismutasa (SOD) que tiene la propiedad de convertir el anión superóxido en  $H_2O_2$  y 2. La catalasa (CAT) que tiene una actividad catalítica muy elevada al descomponer el  $H_2O_2$  en agua y oxígeno, aunque a bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno, la catalasa puede oxidar compuestos fenólicos, y es este tipo de catálisis su actividad peroxidásica.<sup>(75)</sup>

En el desarrollo de una PA elevada convergen diferentes mecanismos moleculares de la disfunción endotelial y el estado de inflamación sistémica de grado bajo. Entre los causantes de ese estado inflamatorio está la composición corporal inadecuada, aspecto importante a tener en cuenta en la prevención de las enfermedades

cardiovasculares por la temprana aparición en el curso de estas enfermedades, la facilidad en su detección y en la implementación de acciones para lograr un abordaje óptimo del individuo.

#### **1.4. Relación entre composición corporal, balance simpático-vagal, hiperreactividad cardiovascular y función endotelial**

Los indicadores del peso corporal y distribución de la grasa son buenos predictores de HTA, aunque existen diferencias en la sensibilidad de cada indicador acorde a los grupos de edades. La Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial establece, que es importante conocer, además del índice de masa corporal (IMC), la distribución de la grasa en el cuerpo, especialmente en el abdomen, pues esta se asocia con mayor riesgo cardiovascular. Para evaluar la distribución de la grasa, sugiere utilizar la circunferencia de la cintura (CC) y para los menores de ocho años recomienda el índice cintura cadera (ICC).<sup>(6)</sup>

La obesidad es la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, es una enfermedad crónica no transmisible muy frecuente y el sobrepeso es su antesala. La búsqueda de PA elevada, apoyada en indicadores antropométricos asociados a la misma, se considera una estrategia eficiente para su detección y el control,<sup>(76)</sup> principalmente, porque estas mediciones se pueden llevar a cabo con facilidad y sin requerir tecnología costosa.

La grasa abdominal es un problema, porque el exceso de peso en la zona media del cuerpo aumenta el riesgo de muerte prematura, incluso, para las personas que se consideran con un peso normal. El tejido adiposo no es solo un órgano de almacenamiento de ácidos grasos, sino que desempeña un papel importante en el metabolismo de lípidos y glucosa, donde son liberadas hormonas y citocinas pro-inflamatorias, considerado un órgano endocrino de suma importancia.<sup>(18, 77, 78)</sup>

El mecanismo de asociación entre obesidad e HTA se debe a la presencia de un proceso inflamatorio sistémico, debido a la disfunción del tejido adiposo con elevación de los niveles circulantes de proteínas de fase aguda y citocinas con actividad inflamatoria, así como, por un aumento en la infiltración de células como macrófagos y linfocitos T sin mostrar alteraciones en el tejido inmunológicamente infiltrado, por el que se le denomina inflamación sistémica de grado bajo.<sup>(17, 18)</sup>

En este proceso inflamatorio sistémico se encuentran disminuidos los niveles de adiponectina, hay hiperleptinemia, aumento de la infiltración de macrófagos, niveles elevados de ácidos grasos libres y niveles elevados de resistina, lo que conduce a la activación del SNS, el SRAA, inflamación sistémica aumentada, EO e inflamación vascular crónica, lo cual conduce a un incremento de los valores de PA.<sup>(17, 45, 77, 79)</sup>

El tejido adiposo, por influencia combinada de factores ambientales y genéticos, tiene la capacidad de incrementar su tamaño por dos mecanismos: el aumento del volumen de las células adiposas preexistentes –hipertrofia– o por la formación de nuevos adipocitos, fenómeno llamado hiperplasia adipocitaria o adipogénesis. Gracias al compromiso de la célula progenitora hacia la línea del preadipocito, luego de diferenciarse por la actividad de varias hormonas y varios factores transcripcionales, como receptores activados por proliferadores peroxisomales- $\gamma$  y proteínas de unión a potenciadores que cambian dramáticamente su programa metabólico, los convierten en adipocitos pequeños y funcionales aptos para almacenar ácidos grasos en forma de triacilglicéridos, sin que se comprometa su integridad y anatomía.<sup>(17)</sup>

La relación entre la disposición de la grasa corporal y la producción de citocinas se debe, a que el tejido adiposo está compuesto por una variedad de células entre las cuales destacan los macrófagos, con la misma dinámica funcional positiva dependiente del incremento del volumen de tejido adiposo. Según el perfil de las citocinas que producen, se reconocen dos tipos fundamentales: los M1 considerados proinflamatorios presentes en mayor cantidad en el fenotipo obeso y los M2 anti-inflamatorios cuantiosos en el normopeso sano.<sup>(17)</sup>

En el medio hipóxico en el que se encuentran los adipocitos disfuncionales liberan citocinas proinflamatorias que inducen la quimiotaxis de monocitos al tejido adiposo y luego, su diferenciación y polarización a macrófagos M1, con amplificación en la producción y liberación de más adipocinas proinflamatorias, con la consecuente reducción de la adipogénesis, debido a la acción inhibidora en la formación de adipocitos pequeños funcionales e incremento de los más grandes senescentes, lo que genera un círculo vicioso.<sup>(17)</sup>

La antropometría tiene como objetivo realizar mediciones que proporcionen una descripción del cuerpo del sujeto y el análisis de la composición corporal. Al evaluar el crecimiento y el estado nutricional, permite diagnosticar problemas nutricionales y obtener información acerca del estado de salud de una persona o de una población específica.<sup>(11, 76, 80-82)</sup>

La forma más común de determinar, si una persona tiene sobrepeso u obesidad es a través del cálculo del IMC. Este se utiliza para la definición de las categorías de peso corporal, pues a pesar de que no hace distinción entre los componentes grasos y no grasos de la masa corporal total, es el método más práctico para evaluar el grado de riesgo asociado con la obesidad.<sup>(6, 76, 82, 83)</sup>

Sin embargo, cada vez se utilizan más otros parámetros antropométricos, la CC identifica la grasa localizada en la región central del cuerpo. El índice cintura talla (ICT), al ajustar el perímetro de cintura a la estatura, también es una herramienta de utilidad para predecir adiposidad relativa, diagnosticar obesidad visceral y detectar alteraciones metabólicas precozmente. Los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del SNS no están bien establecidos, aunque se describen: la hiperinsulinemia, factores proinflamatorios, hiperleptinemia y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal.<sup>(45)</sup>

El aumento de las concentraciones de insulina es una consecuencia indirecta de la obesidad, la hiperinsulinemia se asocia a hipotonía vagal, desensibilización de los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, aumento de la descarga simpática con aumento de la FC de reposo y abolición de la respuesta simpático-inhibitoria del territorio esplácnico y renal. Los factores proinflamatorios descritos producen una falla en la señalización intracelular de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco encefálico, a través de la ruta que hiperpolariza las neuronas del núcleo dorsal motor del vago y del núcleo del tracto solitario, por un mecanismo ATP-K dependiente.<sup>(45)</sup>

La leptina es un importante agente hormonal producido por el tejido adiposo y cuyo efecto se asocia con la pérdida de peso, tiene un papel regulador en la sensibilidad a la insulina. La resistencia a la leptina produce menor actividad termogénica por menor descarga simpática sobre el tejido adiposo, la descarga sobre los terminales

vasculares y particularmente sobre el parénquima renal no está disminuida, lo que constituye un factor predisponente de HTA y complicaciones vasculares asociadas a largo plazo. La hipersensibilidad a la leptina y la obesidad incrementan las concentraciones plasmáticas de aldosterona. La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, en el contexto del estrés crónico, conduce a alteraciones metabólicas, como la hiperinsulinemia, insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y aumento de la masa grasa visceral, en respuesta a la alta concentración de glucocorticoides.<sup>(45)</sup>

Las dislipidemias constituyen uno de los principales factores de riesgo para la aparición y progresión de enfermedades cardiovasculares, por lo cual, las guías de actuación de prevención y manejo de la HTA las incluyen para la estratificación de riesgo cardiovascular.<sup>(1, 7, 84)</sup> Son factores factibles de identificarse y modificarse desde la Atención Primaria de Salud en los estadios iniciales de la PA elevada. Los trastornos metabólicos asociados a la PA elevada, por un conjunto de factores múltiples y muy heterogéneos, desempeñan un papel clave en su aparición y mantenimiento, modifican el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HTA y pueden alterar la estrategia terapéutica.<sup>(85)</sup>

El mantenimiento de un peso corporal evita el riesgo de HRCV y de HTA. Practicar deportes reduce de manera importante el peso corporal y combinar el uso de la actividad física con una dieta hipocalórica y otras formas terapéuticas influyen mucho más.<sup>(11)</sup> En la dieta se debe incrementar el consumo de antioxidantes exógenos como polifenoles, carotenoides, alimentos ricos en vitaminas y oligoelementos para contrarrestar el EO.<sup>(75)</sup> Prevenir el estado inflamatorio de bajo grado que provoca el exceso de peso, pudiera también contribuir a reducir el riesgo de HRCV.

El ejercicio regular y la actividad física influyen favorablemente sobre determinados factores, como son: reducción del peso corporal, reducción del colesterol, triacilglicéridos y la agregación plaquetaria; aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y la tolerancia a la glucosa; previene y reestablece las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio y favorece las adaptaciones del SNA, lo que conduce a niveles menores de PA.<sup>(11, 86)</sup>



Los factores hereditarios o genéticos de riesgo de HTA aumentan la susceptibilidad a la enfermedad y no son modificables, pero los factores ambientales juegan un papel importante en el surgimiento y desarrollo de la enfermedad y son susceptibles de prevención y control, fundamentalmente, con cambios en los estilos de vida.<sup>(11)</sup> Conocer qué factores se asocian a HRCV permitiría sospecharla y tener una forma de identificarla facilitaría diseñar estrategias de prevención personalizadas.

### **1.5. Mecanismos genéticos y epigenéticos en la regulación de la presión arterial**

La HTA es un trastorno genético complejo, heterogéneo, de base poligénica y multifactorial que se presenta como consecuencia de la interacción entre factores ambientales de riesgo y determinada susceptibilidad genética, en la que influyen múltiples genes o combinaciones genéticas.<sup>(1, 51)</sup> La causa más frecuente de HTA es la HTA esencial o primaria que corresponde, aproximadamente, al 90-95 % de los casos. La HTA secundaria suele detectarse en un 5-10 % de los pacientes hipertensos, aunque la prevalencia varía en función de la edad y el contexto clínico.<sup>(6, 7)</sup>

El alto índice de PA elevada más frecuente entre familiares de primer grado de pacientes hipertensos, que en la población en general, sustenta su base genética; no obstante, no se describen de manera congruente marcadores genéticos evidentes.<sup>(51)</sup> Estudios familiares sugieren, que el riesgo genético justifica de 30 % a 40 % de la variación de la PA entre individuos.<sup>(87)</sup>

Más de mil sitios del genoma se asocian significativamente con la PA y se realizan esfuerzos continuos para desentrañar aún más, la arquitectura genética de la PA; dilucidar los polimorfismos de un solo nucleótido causales es un desafío, la mayoría se asigna a regiones no codificantes del genoma y las variantes suelen estar en desequilibrio de ligamiento con una o más variantes, en las que no se asocian de forma aleatoria en la población.<sup>(88)</sup>

Los estudios poblacionales demuestran, que en familias con HTA esencial, la incidencia de la enfermedad es de 30 % a 60 % mayor en comparación con la descendencia de normotensos, hasta el 70 % de la agregación familiar de la PA se atribuye a genes compartidos en lugar de a un ambiente compartido.<sup>(87)</sup> La

concordancia de la enfermedad entre gemelos idénticos es elevada y mucho más significativa, que la de los gemelos dicigóticos.<sup>(51)</sup>

El antecedente familiar de HTA se asocia a la influencia de genes compartidos; estos se asocian a la HTA a través de su relación con los diversos sistemas fisiológicos involucrados y determinan diferentes fenotipos. Entre los genes candidatos y sus variantes, los que muestran mayor potencialidad son aquellos relacionados con el SRAA, el tono vascular, el transporte iónico y los receptores adrenérgicos.<sup>(89)</sup>

Entre los genes candidatos relacionados con el SRAA se encuentran los genes del angiotensinógeno, de la enzima convertidora de la angiotensina I y receptor 1 del péptido natriurético que tiene implicación en la secreción de renina y aldosterona. Algunos de los genes relacionados con el estado inflamatorio endotelial y el tono vascular son el gen del receptor de la proteína C, proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina, interleucina 6, receptor de la ONSe, endotelina 1 y receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos. Entre los genes que codifican transportadores iónicos se describen varios canales renales como el cotransporte de Na-K-Cl y la Na-K ATPasa.<sup>(88)</sup>

Estudios de asociación del genoma humano también identificaron genes relacionados con el EO como polimorfismos de las isoformas Nox4 y Nox5 de la NADPH oxidasa y polimorfismos en la glutatión-S-transferasa, que es una enzima antioxidante intracelular.<sup>(62)</sup>

Los cambios epigenéticos son mecanismos responsables de la programación fetal que explican las alteraciones orgánicas, la disfunción vascular y HTA en la descendencia. Estos cambios epigenéticos consisten en modificaciones en genes relacionados con el SRAA, el receptor de angiotensina 1, el tono vascular, los canales iónicos, canales epiteliales de sodio, cotransportador de Na-K-Cl, aumento de la expresión de micro-ARN que regula la traducción de la enzima convertidora de angiotensina 1, micro-ARN asociados a lesión cardíaca, angiogénesis y cambios celulares, modificaciones en las histonas de ONSe.<sup>(90)</sup>

La arquitectura genética conocida de la PA comprende más de 30 genes, con variantes raras que dan como resultado formas monogénicas de hipertensión o

hipotensión y más de 1 477 polimorfismos de un solo nucleótido comunes asociados con el fenotipo de la PA. Los síndromes de PA monogénica afectan, predominantemente, al SRAA y a la vía suprarrenal de glucocorticoides, con una fracción más pequeña causada por tumores neuroendocrinos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.<sup>(91)</sup>

La HTA de origen monogénico no se considera como HTA esencial, sino secundaria.<sup>(87)</sup> Entre las causas de HTA secundaria se incluyen múltiples entidades diagnósticas y los síndromes genéticos ocupan un pequeño porcentaje de estas. Las formas monogénicas de HTA son infrecuentes y muestran un patrón de herencia definido, como el síndrome de Liddle o el aldosteronismo corregible mediante glucocorticoides.<sup>(1)</sup> El síndrome de Liddle es causado por mutaciones en los genes que codifican para el canal epitelial de sodio, implicados en la reabsorción de sodio en los túbulos renales distales.<sup>(92)</sup>

En el complejo proceso fisiológico de regulación de la PA intervienen factores genéticos, epigenéticos y ambientales y la HTA refleja un desbalance en el equilibrio que mantienen entre estos. Cientos de genes se asocian a la PA elevada, estos pueden heredarse o sufrir cambios epigenéticos durante la vida del individuo, por lo que resulta muy complejo la descripción de un fenotipo de HTA, según los patrones de alteraciones en diversos genes, los mecanismos fisiopatológicos involucrados y su relación con los factores ambientales determinarán diferentes fenotipos.

#### **1.5.1. Fenotipos asociados a los valores de la presión arterial**

La definición de HTA está clara; sin embargo, cada paciente hipertenso presenta un conjunto de características diferentes, debido a la interacción entre su genotipo y el ambiente en el que vive, conocido como fenotipo. La identificación de los fenotipos hipertensivos contribuye a decidir los abordajes terapéuticos a seguir y realizar una mejor práctica clínica diaria.<sup>(23)</sup>

Los pacientes con PA elevada tienen características de la enfermedad que, solas o combinadas, describen fenotipos diferentes entre los individuos en relación con parámetros que tienen importancia clínica. Galván Oseguera<sup>(23)</sup> clasifica los fenotipos más comunes en la práctica diaria en seis grupos de fenotipos: 1. Según la medición de la PA; 2. Según su origen; 3. Fenotipos circunstanciales; 4. Fenotipos

hipertensivos que no responden al tratamiento; 5. Los derivados del riesgo o urgencia cardiovascular y 6. Según la variabilidad de la PA.

Entre los fenotipos descritos según la medición de la PA, se encuentran: la hipertensión diastólica aislada, hipertensión sistólica aislada y la sistólica-diastólica; su identificación contribuye a definir, tanto la fisiopatología como el tratamiento. Los fenotipos, según su origen, son la hipertensión esencial, la secundaria y la relacionada con el embarazo; cada una de estas incluye, a su vez, varios fenotipos. Otros fenotipos se obtienen por métodos diagnósticos fuera del consultorio, como la medición ambulatoria de la presión arterial y la monitorización domiciliar de la PA denominada HTA circunstancial e incluye otros cuatro fenotipos, como la HTA de bata blanca, HTA enmascarada, sostenida o HTA no controlada y HTA controlada o normotensión.<sup>(23)</sup>

Los fenotipos hipertensivos que no responden al tratamiento, son aquellos conocidos con HTA pseudorresistente y HTA refractaria o resistente. Los fenotipos derivados del riesgo se clasifican en dependencia del grado de HTA y de la asociación con factores de riesgo cardiovascular convencionales, y los fenotipos de la urgencia cardiovascular son los clasificados en crisis, urgencia o emergencia hipertensiva. Los fenotipos basados en la variabilidad de la PA se manifiestan en pacientes con HTA matutina, nocturna u ortostática, y el fenotipo que se relaciona con elevaciones significativas de la PA, con el esfuerzo físico o cambios emocionales llamado reactivo.<sup>(23)</sup>

El fenotipo de HTA reactiva está dado por aumento desproporcionado de la PA y la FC, debido al esfuerzo físico o cambios emocionales. La etiología se relaciona con los trastornos de la personalidad, un aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica; estos individuos tienen aumento del riesgo cardiovascular y renal, y el tratamiento; además de ajustar el tratamiento farmacológico debe incluir atención psicológica.<sup>(23)</sup>

La descripción de fenotipos de HTA, según su fisiopatología, es muy variada. Uno de los fenotipos más conocido es el síndrome metabólico, otros asocian los valores de PA con dislipidemias o con medidas antropométricas, como el fenotipo

hipertensión-obesidad abdominal.<sup>(25)</sup> Otro fenotipo reconocido en la guía cubana es la HTA sal sensible.<sup>(6)</sup>

La prehipertensión es un fenotipo relacionado con la PA considerado un fenotipo de riesgo, conceptualmente no llega a ser un paciente hipertenso. Fernández y colaboradores<sup>(93)</sup> plantean, que los valores de PA por sí solos no son suficientes para definirlo, sino que se reconoce por la presencia de marcadores tempranos como la obesidad, la dislipidemia, el incremento de la glucosa o insulinoresistencia y el incremento de la FC en reposo, como uno de los predictores más fuertes. En los prehipertensos se manifiestan alteraciones en el funcionamiento del SNA, y conlleva a plantear, que estos son los primeros cambios funcionales en la HTA.

La prehipertensión, más que un simple estado transicional, es un fenotipo intermedio en la progresión de la normalidad a una forma manifiesta de la HTA, en el cual pueden estar presentes las anomalías genéticas y fenotípicas de la disfunción autonómica y el remodelado vascular con aumento del colágeno y disminución de la elastina; ambos procesos se potencian uno al otro.<sup>(93)</sup> Por su importancia, la prehipertensión es una categoría incorporada en la clasificación de la HTA en el 2003, en el VII reporte del Joint National Committee.<sup>(94)</sup> Este hace un llamado a tener en cuenta, a aquellos individuos que no son hipertensos pero tienen una PA elevada, por encima de los valores óptimos.

Desde décadas pasadas se realizan intentos por definir fenotipos de HTA, sobre todo, para la búsqueda de un adecuado entendimiento de su fisiopatología, con la consiguiente búsqueda del tratamiento más adecuado a partir de su principal mecanismo fisiopatológico. Resulta importante caracterizar fenotipos que puedan ser la antesala de la HTA, pues permitirán realizar una prevención más efectiva de esta enfermedad.

### **1.5.2. El fenotipo hiperreactivo cardiovascular**

La HRCV es otro fenotipo de riesgo relacionado con la PA presente en algunos individuos; se manifiesta por una reactividad cardiovascular anormal a estímulos estresores, demostrado por un incremento de la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática.<sup>(14)</sup> Este es ampliamente abordado como el fenómeno que implica la respuesta exagerada del sistema cardiovascular a estresores y en el que

está involucrado el SNA. Cada día, cobra más relevancia por el papel que desempeña el SNS en la regulación a largo plazo de la PA a través de la capacidad del SNC para integrar señales neurohumorales y regular diferencialmente la entrada neural simpática a órganos terminales específicos.<sup>(27)</sup>

Walther y colaboradores,<sup>(28)</sup> en una revisión sistemática reciente respaldan la hiperreactividad fisiológica generalizada, esperada ante el estrés agudo en hipertensos y destacan preguntas abiertas para futuras investigaciones para la comprensión integral de este fenómeno. En individuos no hipertensos, la HRCV se aborda como un factor de riesgo, el cual se asocia a modificaciones en diferentes sistemas fisiológicos, pero no está claramente reconocida como un fenotipo de riesgo que se manifiesta en un grupo de individuos, con características distintivas y su detección puede ser un punto de partida para la prevención de la HTA.

En un estudio de cohorte, de cinco años de evolución, se determinó que la HRCV fue la variable de mayor peso en el desarrollo de la HTA en individuos normotensos y al menos en teoría, cuando se realiza el diagnóstico temprano de la HRCV y se modifica este estado hacia la normoreactividad, se puede reducir de manera significativa la aparición de la HTA.<sup>(2)</sup>

La HRCV constituye un marcador de riesgo para la HTA, tanto en individuos normotensos prehipertensos como en los individuos normotensos con PA óptimas. El estado de reactividad cardiovascular que se genera, definido por cambios en la FC y la PA, ante el estímulo conduce a la HTA mediante frecuentes incrementos del tono simpático que elevan la FC, la contractilidad y la fuerza de contracción del corazón, que consecuentemente elevan la PA y conducen a un estado hipertensivo permanente.<sup>(11)</sup>

La interacción de los factores etiopatogénicos genéticos y ambientales determina, como respuesta pseudoadaptativa del sistema cardiovascular, cambios estructurales que preceden y acompañan al diagnóstico de HTA. Los factores ambientales fundamentales son el aumento de los estilos de vida inadecuados como la vida sedentaria, malos hábitos de alimentación con exceso de sal y grasas saturadas, aumento de hábitos tóxicos como el tabaquismo y el alcoholismo.<sup>(87)</sup> La agregación

familiar, el estilo y hábitos de vida, la educación aprendida y la influencia social son determinantes en la aparición y el desarrollo de la PA elevada.<sup>(89)</sup>

Múltiples anomalías, heredadas o adquiridas por separado, actúan independiente o conjuntamente para elevar de manera continua la PA paulatinamente, puede ser que no se comprendan los de cada individuo, pero es importante describir el tipo de fisiopatología alterada.<sup>(51)</sup> La caracterización de las modificaciones iniciales en los diversos mecanismos de control de la PA, en los individuos jóvenes con hiperreactividad cardiovascular, es importante para orientar hacia la confección de estrategias más efectivas para la prevención de la HTA.

### **Conclusiones parciales**

- El sistema circulatorio es una intrincada red de mecanismos destinados a mantener la homeostasis de PA pese a numerosas perturbaciones, los cuales actúan sobre las principales fuerzas fisiológicas de regulación de la PA, que son el GC y la RPT.
- Una elevación constante de la PA refleja un trastorno en las interrelaciones de los factores que mantienen este equilibrio como el desbalance autonómico, las modificaciones en las propiedades del músculo cardíaco, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial.
- En individuos jóvenes con valores de PA dentro de límites normales, pero no óptimos o con una respuesta cardiovascular exagerada al ejercicio isométrico, pudieran detectarse modificaciones iniciales en los sistemas de regulación de la PA que lo distinguen de otros jóvenes con una respuesta normal al ejercicio y permiten la caracterización de un fenotipo.
- Más de mil sitios del genoma se asocian significativamente con la PA, por lo que resulta prácticamente imposible detectar la posibilidad de padecer la HTA esencial desde el punto de vista genético.
- La PA elevada se manifiesta por la interacción de la expresión genética, la epigenética y los factores ambientales, según su influencia en algunos de los diversos y complejos mecanismos fisiológicos de regulación de la PA.
- Los fenotipos de HTA son múltiples, algunos de los cuales no se han mantenido con gran aceptación en la práctica clínica; otros no han logrado

ser muy específicos y engloban varios subfenotipos en su interior; otros resultan de gran utilidad para realizar un abordaje terapéutico efectivo, por lo cual, el estudio de los individuos con diferentes valores de PA resulta de gran relevancia.

- Se describe un fenotipo previo al desarrollo de HTA, el fenotipo hiperreactivo cardiovascular; caracterizarlo en individuos jóvenes de acuerdo a variables clínicas, hemodinámicas y metabólicas facilitaría su identificación y el diseño de estrategias dirigidas a este grupo de riesgo específico.



## **CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO**

Este capítulo describe la organización general, los métodos, técnicas y procedimientos que se utilizaron en la investigación, que favorecen la reproducibilidad por otros investigadores. Aborda la operacionalización de las variables y el procesamiento estadístico de los datos para el análisis e interpretación de los resultados.

### **2.1. Aspectos generales del estudio**

Se realizó un estudio analítico de tipo transversal de comparación de grupos en el periodo comprendido de septiembre 2018 a diciembre 2023 en la UCMVC, el mismo estuvo constituido por tres partes esenciales: una correspondiente a la entrevista y el examen médico de los individuos efectuado en el Laboratorio de Fisiología Cardiovascular de la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB), en la cual se realizó la PPS, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y la determinación de la onda del pulso. La segunda parte consistió en la realización de un ecocardiograma en el Hospital Provincial “José Luis Miranda” de Villa Clara; la tercera consistió en la determinación de parámetros metabólicos, proinflamatorios y de estrés oxidativo en el laboratorio clínico del Hospital Cardiocentro “Ernesto Guevara” y laboratorios especializados de la UNIB respectivamente, como se especifica más adelante.

#### **2.1.1. Universo, población y selección de la muestra de estudio**

##### **Universo**

El universo estuvo conformado por los estudiantes cubanos de la carrera de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

##### **Población**

Conformada por los 1 077 estudiantes cubanos, de ambos sexos, que cursaban los dos primeros años de la carrera de Medicina de la Sede Central de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, con edades comprendidas entre 18 y 21 años, en los años 2018-2019.

## **Muestra**

Para la selección de la muestra, en un primer momento, se realizó una pesquisa mediante la PPS a 600 estudiantes seleccionados por muestreo aleatorio simple, que expresaron su aprobación para participar en la investigación, no tuvieran diagnóstico previo de HTA ni otra enfermedad crónica y tres mediciones ocasionales de PA con valores inferiores de a 140 mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) e inferiores a 90 mm Hg de presión arterial diastólica (PAD).

Esta cantidad fue calculada a través del programa Epidat (Epidemiological Analysis of Tabulated Data), versión 4.2, a partir de una prevalencia estimada del 22 %, según estudios previos realizados a esta población;<sup>(12, 35)</sup> un nivel de confianza del 95 % y una precisión relativa del 10 %. Los estudiantes pesquisados fueron clasificados en normorreactivos e hiperreactivos, según los valores de la PAM obtenidos en el segundo minuto de la prueba isométrica.

De los estudiantes pesquisados, según los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 65 hiperreactivos que se detectaron y se seleccionaron al azar, 65 normorreactivos.

### **Criterios de inclusión**

- Cubanos de ambos sexos.
- Edad comprendida desde los 18 años hasta los 21 años.
- No tener diagnóstico previo de HTA ni otra enfermedad crónica.
- Tres mediciones ocasionales de PA con cifras inferiores a 140 mm Hg de PAS e inferiores a 90 mm Hg de PAD.
- Dar su aprobación para participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

- Evidencia clínica de enfermedades psiquiátricas, depresión o ansiedad.
- Presencia de cualquier enfermedad aguda en el momento del estudio.
- Electrocardiograma convencional anormal con signos de trastornos patológicos del ritmo cardiaco, del sistema de conducción y alteraciones de la despolarización o repolarización cardiaca.

- Estar bajo tratamiento con algún medicamento que pudiera influir sobre el sistema nervioso autónomo, las variables sanguíneas, los valores de presión arterial o que modifiquen la conducción, despolarización o repolarización cardíaca.

#### Criterios de salida

- Presencia de algún tipo de arritmia patológica durante el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
- Alteraciones patológicas, ya sean morfológicas o funcionales cardíacas, detectadas en el ecocardiograma.

A la totalidad de la muestra se le realizó la entrevista médica, el examen físico, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la onda de pulso. Debido a la complejidad de este estudio multidisciplinario y por cuestiones de factibilidad en recursos humanos y materiales, se seleccionaron 100 estudiantes para los estudios bioquímicos sanguíneos y 60 para la realización del ecocardiograma.

Para los estudios bioquímicos sanguíneos se seleccionaron al azar 50 normorreactivos y 50 hiperreactivos; de ellos, a 87 estudiantes se les realizó la determinación de la actividad sérica de la mieloperoxidasa: 49 normorreactivos y 38 hiperreactivos. Los estudios de estrés oxidativo se les realizó solo a 52 estudiantes, 34 normorreactivos y 18 hiperreactivos, lo cual constituye una limitante del estudio. Para el estudio ecocardiográfico se seleccionaron al azar 60 estudiantes, de los cuales resultaron 36 normorreactivos y 24 hiperreactivos.

La información obtenida fue plasmada en el modelo individual de recolección de datos confeccionado para la investigación (Anexo 1). En este se registraron los datos personales, antecedentes patológicos personales y familiares, así como los obtenidos en el examen físico, las pruebas realizadas y los exámenes de laboratorio.

#### **2.1.2. Consideraciones éticas del estudio**

La presente investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación de la UNIB, así como por el Consejo Científico Provincial y las autoridades competentes de salud.

Se cumplieron los requisitos éticos para las investigaciones en seres humanos formulados en la Declaración de Helsinki.<sup>(95)</sup> Todo el proceso de inclusión y permanencia dentro del estudio se realizó bajo los principios de beneficencia, no maledicencia, respeto a la autonomía y justicia. Los individuos excluidos o que salieron del estudio por presentar problemas cardiovasculares fueron remitidos a su área de salud para valorar la atención médica más adecuada, de acuerdo a los síntomas detectados.

Antes de comenzar el estudio, previa información detallada sobre la investigación, se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los individuos involucrados en el mismo (Anexo 2).

## **2.2. Métodos**

### **2.2.1. Metodología para la obtención de la información primaria**

La primera parte del estudio se realizó en el Laboratorio de Fisiología Cardiovascular de la UNIB. En un ambiente confortable y con la debida privacidad para el individuo se realizó la entrevista médica, donde se recogieron los datos personales en los que se incluyó la edad, el sexo y el color de la piel, los datos de localización, los antecedentes patológicos personales y la ingestión de medicamentos.

Una vez realizada la entrevista, se procedió a efectuar un examen médico que consistió en la toma de signos vitales como frecuencia cardiaca y PA, además de la auscultación cardiaca y la medición de parámetros antropométricos como peso, talla, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera. En todos los casos los estudios se realizaron en horas de la mañana, entre las 8:00 am y las 10:00 am. El método de determinación de la PA fue el auscultatorio clásico con un esfigmomanómetro de mercurio marca Kennel. Las condiciones y técnicas empleadas siguieron los requisitos de la Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.<sup>(6)</sup>

Se efectuaron dos lecturas separadas por dos minutos como mínimo, si estas difirieron en más de 5 mm Hg se realizó una tercera lectura y se promediaron las mismas. Adicionalmente, se realizaron dos tomas ocasionales de la PA en

diferentes días, en el mismo laboratorio y con el mismo personal, para descartar el diagnóstico de HTA.

El examen físico incluyó la medición de la talla y el peso corporal, para lo cual se utilizó una báscula digital unida a un tallímetro marca Kern, adecuadamente calibrada. Con estos datos se calculó el área de superficie corporal (ASC) y el IMC. Se midieron las circunferencias de la cintura y de la cadera con una cinta métrica calibrada en centímetros con gradaciones en milímetros, y se efectuó el cálculo de otros índices antropométricos, como el índice cintura/cadera y el índice cintura/talla.

### **2.2.2. Metodología para el estudio de la hiperreactividad cardiovascular**

Como método para evaluar la reactividad vascular al esfuerzo físico, se utilizó la PPS basada en una variante de prueba isométrica desarrollada por investigadores de la UCMVC y validada en diferentes estudios, la cual se efectuó de la forma siguiente:<sup>(14)</sup>

- Con el individuo sentado cómodamente en una silla y con su brazo derecho extendido sobre una mesa, se midió la PAS y la PAD en reposo con esfigmomanómetro de mercurio, adecuadamente calibrado mediante el método auscultatorio clásico, con los requisitos antes mencionados.
- A continuación, se le indicó sostener un peso de 500 g con el brazo izquierdo extendido en ángulo recto con el tronco y paralelo al plano horizontal.
- Se midió la PAS y PAD en los últimos 15 segundos del primer y segundo minuto después de iniciada la prueba.
- Los valores de la PAM se calcularon posteriormente, a partir de la fórmula matemática establecida, referida más adelante.

### **2.2.3. Metodología para el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca**

Como método para determinar el control autonómico cardiaco, se utilizó el estudio de la VFC realizado de acuerdo con las guías del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Norteamericana de Estimulación y Electrofisiología.<sup>(96)</sup>

Al comienzo de la sesión de trabajo, los individuos se acostaron en decúbito supino en una cama confortable, situada en una habitación con temperatura controlada entre 24 y 27 °C y luz tenue. En estas condiciones reposaron durante 10 minutos

para lograr una mejor adaptación a las condiciones del local. Se le orientó a cada individuo que permaneciera lo más relajado posible, con una respiración suave y espontánea, y que evitara movimientos innecesarios o hablar durante el estudio.

El electrocardiograma fue realizado mediante la colocación de electrodos de registro en la superficie del cuerpo, después de limpiar la piel con alcohol. Se obtuvo un registro de la derivación DII extendida a miembros con un polígrafo marca ADInstrument de procedencia australiana acoplado a una computadora con microprocesador Intel Dual Core.

Cada individuo se monitorizó durante diez minutos, de los cuales se desecharon los primeros cinco minutos. En la adquisición y procesamiento de la señal electrocardiográfica se empleó el sistema PowerLab con filtro pasabanda de 0,5 a 30 Hz y se digitalizó mediante el programa LabChart8. La frecuencia de muestreo se realizó a 1 000 muestras por segundos (1 kHz) y la señal electrocardiográfica se obtuvo según el registro convencional de un milivoltio (mV).

El procesamiento ulterior de los registros digitalizados incluyó la inspección visual de estos por el investigador; después de una observación cuidadosa, se eliminaron los posibles artefactos y latidos ectópicos, así como dos latidos previos y posteriores a dichos latidos. Se procedió a darle salida del estudio, al joven que presentara más de un latido ectópico en los diez minutos del registro.

La discriminación de los picos R de la señal y el cálculo de los intervalos RR se realizaron con el empleo del método de Sabarimalai-Manikandan.<sup>(97)</sup> El conjunto de intervalos RR obtenido fue almacenado y constituyó la serie de datos a partir de la cual, se realizó el análisis de la VFC; para ello se utilizaron los métodos en el dominio del tiempo, de la frecuencia y el método no lineal utilizados con mayor frecuencia en los registros de corta duración.<sup>(96)</sup>

El análisis en el dominio del tiempo incluyó el análisis del tacograma y el histograma; se basó en cuantificar la magnitud de la variación de los intervalos entre latidos cardiacos, estos se expresan en unidades de tiempo, pues analizan los lapsos entre complejos QRS y sus índices en porcentaje. Se obtuvieron las variables métricas más comúnmente reportadas, expresadas en variables de tendencia central y de variabilidad de la duración de los intervalos RR. Aunque estos solo ofrecen aspectos

muy generales de la variabilidad, se han empleado extensamente en la evaluación de la inervación parasimpática cardíaca.

El análisis en el dominio de la frecuencia se realizó mediante el estudio espectral, a través del periodograma de Lomb. Se obtuvo la energía total del espectro y los tres componentes espectrales siguientes:<sup>(96)</sup> una primera banda entre 0,0033 Hz y 0,04 Hz de muy bajas frecuencias (MBF), las bajas frecuencias (BF) entre 0,04 y 0,15 Hz y las altas frecuencias (AF) comprendidas entre 0,15-0,4 Hz.

Como método no lineal se utilizó el análisis gráfico de Poincaré, una representación bidimensional de la correlación entre intervalos RR consecutivos. Este análisis se determinó a partir del ajuste de una elipse a la figura formada al representar cada intervalo RR contra el intervalo siguiente. De la nube de puntos de la elipse se obtuvieron los parámetros SD1 y SD2, asociados con el eje diagonal transversal (SD1) y el eje longitudinal (SD2) o línea de identidad, respectivamente. La relación SD1/SD2 representa el nivel de aleatoriedad de las series temporales, es una medida del balance autonómico. Se realizó un análisis cualitativo por medio de la evaluación de la figura formada.

#### **2.2.4. Metodología para el estudio de la onda del pulso**

El estudio de la onda del pulso se utilizó como método para evaluar la función endotelial y fue realizado simultáneamente con el mismo equipo que se realizó el registro para el estudio de la VFC. Se obtuvo el registro de la onda del pulso, a través de la colocación de un transductor fotopletimográfico sobre la falange distal del dedo del medio del miembro superior derecho, acoplado al polígrafo descrito previamente.

La señal del fotosensor del sistema Powerlab se digitalizó a una frecuencia de muestreo de 1 000 muestras/segundo (1kHz) en el paquete de software LabChart8; este programa posibilitó la tabulación y exportación de los registros a la plataforma de programación Matlab para su posterior análisis.

Para el análisis de los registros de la onda del pulso, se utilizó un algoritmo computacional para la detección de los puntos de interés clínico, basado en el algoritmo diseñado por Carrazana y colaboradores.<sup>(70)</sup> Este algoritmo permite calcular la primera derivada de las señales filtradas, separar los puntos sistólicos y

diastólicos, así como, el pie de cada intervalo de la onda del pulso. Se obtuvo la amplitud del pico sistólico, la amplitud del pico diastólico y el tiempo de tránsito del pulso entre el pico sistólico y el diastólico. Con estos datos se calculó la presión de pulso, índice de reflexión (IR) e índice de rigidez arterial (IRAr).

#### **2.2.5. Metodología para el estudio de la morfología y la función cardíaca**

La segunda parte del estudio consistió en la medición de las variables morfológicas y funcionales cardíacas de cada individuo, en estado de reposo, por ecocardiografía transtorácica en un plazo menor de un mes de realizada la primera consulta. Se realizó un ecocardiograma Doppler, por un cardiólogo con experiencia en el uso de esta técnica, en el Hospital Provincial “José Luis Miranda”; para ello se empleó un equipo marca Phillips con su programa cardiovascular y transductor de 3,5 MHz.

Los parámetros más utilizados para describir el tamaño de la cavidad del VI incluyen dimensiones internas lineales y volúmenes. Las mediciones internas y sus paredes, se obtuvieron mediante ecocardiografía modo M guiado por ecocardiografía 2D en eje paraesternal largo. El diámetro telediastólico interno del VI se midió desde el borde endocárdico de la pared interventricular hasta la pared posterior del VI, por debajo del plano mitral. También en esta proyección, se obtuvo el grosor de la pared interventricular y el de la pared posterior del VI. Las mediciones de estas tres variables se efectuaron al final de la diástole, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.<sup>(98)</sup> Con estas variables se calculó el índice de masa ventricular izquierda y el grosor relativo de la pared.

Las mediciones de los volúmenes ventriculares se obtuvieron mediante ecocardiografía 2D en vista apical de cuatro cámaras. A partir del volumen telediastólico, el volumen telesistólico y la FC se calculó el volumen sistólico, índice volumen latido, gasto cardíaco, índice cardíaco y la fracción de eyección del VI; esto permitió evaluar la función sistólica global del VI. La medición del volumen auricular izquierdo se obtuvo en modo 2D en vista apical de cuatro cámaras por planimetría de la aurícula.

El flujograma mitral se obtuvo en el modo 2D en vista de cuatro cámaras por Doppler, pulsado al colocar el volumen muestra en el VI frente al orificio de apertura de la válvula mitral. Este permitió la determinación de otras variables



ecocardiográficas de la aurícula izquierda como la velocidad máxima del llenado temprano conocida como onda E; la velocidad máxima de la contracción auricular u onda A, el cociente E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E, lo cual permitió estudiar la relajación del VI.

El tiempo de relajación isovolumétrica se obtuvo mediante modo 2D en vista de cinco cámaras más Doppler continuo en proyección apical con el volumen de muestra, entre el flujo de llenado mitral y el tracto de salida del VI para obtener los dos patrones de velocidad.

#### **2.2.6. Metodología para el estudio de los indicadores bioquímicos**

La tercera etapa del estudio consistió en la determinación en suero, de un conjunto de variables bioquímicas que incluyeron las metabólicas, proinflamatorias y otras para evaluar el estrés oxidativo. Para esto, a cada paciente se le realizó la extracción de 10 mL de sangre en ayunas, con jeringuilla desechable y previa desinfección del área de venopunción. La muestra de sangre se recolectó y el suero se extrajo el mismo día de la extracción, el cual se dividió en tres partes.

Una parte de la muestra de suero se condujo al Laboratorio Clínico del Hospital Cardiocentro “Ernesto Guevara”, donde se determinaron las concentraciones de glucosa, colesterol total (CT), HDLc, LDLc y triacilglicéridos (TAG) mediante métodos colorimétricos enzimáticos en un analizador automático de química clínica marca SelectraProM. Con estas variables se calcularon los índices aterogénicos siguientes: índice de riesgo aterogénico (IRA), TAG/HDLc y coeficiente aterogénico.<sup>(99, 100)</sup>

Con la combinación de variables antropométricas y bioquímicas se calculó el índice de adiposidad visceral y el producto de acumulación lipídica. El índice de adiposidad visceral, como indicador de su función, se calculó según las fórmulas establecidas por Amato y colaboradores.<sup>(101)</sup> El producto de acumulación lipídica, para evaluar la acumulación central de lípidos, se calculó según las fórmulas descritas por Khan.<sup>(102)</sup> Ambos índices fueron calculados según el sexo, como se describe en el acápite 2.3.7.

Otra alícuota de suero se condujo al Laboratorio de Química Sanguínea de la UNIB, donde se determinaron los parámetros relacionados con el estrés oxidativo y los

valores de las proteínas totales, según los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) establecidos para cada técnica, para lo cual se utilizó un espectrofotómetro marca Génesis 10UV.

El mismo día de la extracción de sangre, se determinó la actividad sérica de la enzima catalasa (CAT) por el método de Aebi,<sup>(103)</sup> basado en la descomposición del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno. Por este método se obtiene la disminución en la densidad óptica a 240 nm que tiene lugar durante la descomposición del sustrato por la enzima. Se determinó la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) mediante el ensayo de la autooxidación del pirogalol.<sup>(104)</sup> Esta reacción, en soluciones aeróbicas, es catalizada por el anión superóxido y da lugar a la purpurogalina, compuesto amarillo-marrón que absorbe la luz a 420 nm y resulta inhibida por la SOD, por lo que el grado de inhibición de la reacción se utiliza para determinar la actividad de la enzima presente en la muestra.

El resto de la muestra de suero se almacenó a menos 70°C y se utilizó en un tiempo menor de una semana, para la determinación del resto de los parámetros. Los niveles séricos del malonilaldehído (MDA) se determinaron por el método de Esterbauer,<sup>(105)</sup> basado en la reacción de dos moléculas del reactivo cromogénico N-metil-2-fenil indol con una molécula de MDA, la cual conduce a un cromóforo estable con una absorbancia a una longitud de onda de 586 nm. La concentración se obtuvo al extrapolar las absorbancias a una curva patrón de 1,1,3,3 tetrahidroxipropano.

Los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) se generan a partir de reacciones que ocurren en las proteínas por la acción de los radicales libres. La técnica empleada para su determinación se basó en el método de Witko-Sarsat;<sup>(106)</sup> este se fundamenta en la transformación de los iones yodo del yoduro de potasio en condiciones acídicas a yodo diatómico que provoca estos PAOP. Se utilizó la cloramina T como patrón y la lectura de las muestras se realizó a una absorbancia de 340 nm.

Los valores de proteínas totales se obtuvieron mediante el método de Lowry,<sup>(107)</sup> se utilizó una curva patrón de albúmina bovina. Este parámetro se empleó para referir los valores de PAOP según la cantidad de proteínas presentes en la muestra, así

como, la actividad enzimática obtenida de la SOD, CAT y MPO, según la cantidad de proteínas, denominada actividad enzimática específica.

En el Laboratorio de Química de Proteínas se determinó la actividad sérica de la MPO por el método de Graff,<sup>(108)</sup> este utiliza o-Dianisidina, solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y buffer fosfato 0,05 M a pH 6,0. Se realizó la lectura en un espectrofotómetro UV-Visible T60 de la marca PG Instruments acoplado a una computadora marca Haier con el programa UV-Win5 a 460 nm al tiempo cero y a los tres minutos. Para calcular la actividad de la MPO en unidades internacionales (UI), se realizó una curva patrón de peroxidasa de rábano liofilizada.

Los reactivos utilizados fueron de alta calidad, de las firmas MERCK, SIGMA, BDH y HELFA. Se tuvo en cuenta el control de calidad requerido para las determinaciones bioquímicas.

Cada método descrito, se ejecutó por el mismo personal especializado en la realización de las pruebas o técnicas realizadas. Estas se realizaron a ciegas, los especialistas no conocían el grupo en que se encontraba el individuo. Los resultados fueron evaluados por el personal responsable del estudio y se plasmaron en el modelo individual de recolección de datos.

## **2.3. Conceptualización y operacionalización de las variables**

### **2.3.1. Hiperreactividad cardiovascular (HRCV)**

Se consideró como el incremento de la PA más allá de los valores que se consideran normales, en presencia de un estímulo físico o mental. Los individuos se dividieron, según esta variable, en los dos grupos de estudio: normorreactivos e hiperreactivos de acuerdo con los valores de la PAM en respuesta a la PPS, según los criterios establecidos por Paz Basanta.<sup>(14)</sup>

- Normorreactivos: cuando la PAM al segundo minuto de comenzada la prueba fue menor que 110 mm Hg en los hombres y 105 mm Hg en las mujeres y, además, si cumplía que en tres mediciones ocasionales de la PA los valores fueran menores de 140/90 mm Hg.
- Hiperreactivos: si la PAM al segundo minuto de comenzada la PPS fue igual o mayor que 110 mm Hg y menor que 120 mm Hg en los hombres e igual o mayor que 105 mm Hg y menor de 115 mm Hg en las mujeres.

### 2.3.2. Variables demográficas

- Edad: edad cronológica en el momento del estudio, en años cumplidos.
- Sexo: se refiere a una categoría biológica y se clasificó en masculino y femenino.
- Color de la piel: se refiere a una categoría biológica y se clasificó en blancos y no blancos.

### 2.3.3. Variables antropométricas

- Peso: medida del peso corporal; se expresó en Kg.
- Talla: medida entre el vértex y el talón; se expresó en metros (m).
- Índice de masa corporal (IMC): índice del peso de una persona en relación con su altura; se calculó según la fórmula de Quetelet:<sup>(6)</sup>  $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$ , el peso en Kg y la talla en m.

Se utilizó para la definición de las categorías de peso corporal, pues a pesar de no hacer distinción entre los componentes grasos y no grasos de la masa corporal total, es el método más práctico para evaluar el grado de riesgo asociado con la obesidad y el más utilizado.<sup>(1, 6, 76, 82, 83)</sup>

Se utilizó como puntos de corte del IMC, la recomendada para adultos por la OMS, referida en la Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial:<sup>(6)</sup>

- Un individuo se considera bajo peso si el IMC es inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Si tiene un IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup> se considera normal.
- Si el IMC se encuentra entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> está sobrepeso.
- Obeso es aquel individuo que presenta IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Área de superficie corporal (ASC) m<sup>2</sup>: se calculó según la fórmula de DuBois Dubois:<sup>(109)</sup>  $ASC = 0,425 \text{ Peso} \times 0,725 \text{ Talla} \times 0,0007184$ , el peso en kg y la talla en cm. Esta fue utilizada para el cálculo de otras variables que se comentan más adelante.

Otras de las variables utilizadas, y sus valores de referencia para la evaluación de la distribución de la grasa corporal fueron:<sup>(6, 110)</sup>

- Circunferencia de la cintura (CC): medida de pie, al final de la espiración, en el punto equidistante entre el margen inferior de las costillas y el borde

anterosuperior de la cresta ilíaca. Se consideró normal cuando fue  $< 102$  cm en los hombres y  $< 88$  cm en las mujeres y óptima cuando  $< 94$  cm en varones y  $< 80$  cm en mujeres.

- Circunferencia de la cadera (CCa): medida de pie, a nivel de los trocánteres mayores del fémur.
- Índice cintura/cadera (ICC): razón entre la circunferencia de la cintura y la cadera. Se consideró normal cuando fue menor que 1,00 en los hombres y menor que 0,85 en las mujeres.
- Índice cintura/talla (ICT): razón entre la circunferencia de la cintura y talla en cm. Se consideró normal cuando fue menor de 0,5 para ambos sexos.

#### **2.3.4. Variables relacionadas con la variabilidad de la frecuencia cardiaca**

Para el análisis en el dominio del tiempo se tuvieron en cuenta las variables siguientes:<sup>(96)</sup>

- Media de los RR: se obtuvo a través del análisis estadístico de la totalidad de los RR en el tiempo analizado; se expresó en ms.
- Desviación estándar de los RR (SDRR); se expresó en ms.
- rMSSD: es la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias al cuadrado, entre los intervalos RR consecutivos; se expresó en ms.
- pRR50: porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior en un registro completo; se expresó en por ciento (%).

En el estudio de la VFC en el dominio de la frecuencia se obtuvieron las variables siguientes:<sup>(96)</sup>

- Energía total: área total bajo la curva del espectro de las ondas. Representa la variación de todos los intervalos RR. Su rango de frecuencia normal es de  $\leq 0,4$  Hz; se expresó en  $\text{ms}^2$ .
- Muy bajas frecuencias (MBF): área bajo la curva comprendida por debajo de los 0,04 Hz; se expresó en  $\text{ms}^2$ .
- Bajas frecuencias (BF): área bajo la curva en el rango de frecuencias comprendidas entre los 0,04 Hz y 0,15 Hz; se expresó en  $\text{ms}^2$ .
- Altas frecuencias (AF): área bajo la curva en el rango de frecuencias comprendidas entre los 0,15 Hz y 0,4 Hz; se expresó en  $\text{ms}^2$ .

- Relación BF/AF: es la razón entre estas variables, representa una imagen del balance simpático-vagal o el reflejo de las modulaciones simpáticas.

Para la comparación de los valores obtenidos en BF y AF es necesario normalizar estas variables, lo cual representa el valor relativo de cada componente en proporción al componente total menos el componente de MBF multiplicado por 100, por lo que se expresaron en unidades normalizadas (un) y se calcularon según las fórmulas siguientes:<sup>(96)</sup>

$$BF_{un} = \frac{BF}{Energía_{total} - MBF} \times 100 \qquad AF_{un} = \frac{AF}{Energía_{total} - MBF} \times 100$$

Las variables relacionadas con la VFC obtenidas a partir del gráfico de dispersión de Poincaré fueron:<sup>(96)</sup>

- SD1: está asociado con el eje transversal, se corresponde con la desviación estándar de cada punto desde el eje de la elipse según la ecuación:  $y=x$ . Esta describe la variabilidad a corto plazo, es decir, latido a latido, de las series temporales expresadas en ms, las cuales representan el control vagal eferente sobre el nodo sinusal.
- SD2: está asociado con el eje longitudinal, es la desviación de cada punto del eje según la ecuación:  $y = x + promedio\ de\ intervalos\ RR$ . Esta representa la variabilidad global, tanto a corto como a largo plazo.
- Relación SD1/SD2: es la razón entre ambas variables, representa el nivel de aleatoriedad de las series temporales.

### 2.3.5. Variables relacionadas con la función endotelial

A continuación se describen las variables utilizadas y sus valores de referencia:

- Presión arterial sistólica (PAS): máximo nivel de PA alcanzado en cada latido. Normal: menor que 120 mm Hg.<sup>(6)</sup>
- Presión arterial diastólica (PAD): presión arterial mínima, al final de la sístole. Normal: menor que 80 mm Hg.<sup>(6)</sup>
- Presión arterial media (PAM): medida del promedio de presión de perfusión arterial, que determina el flujo sanguíneo a los tejidos. Es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo. No es igual a la media de las PAS y PAD, porque para frecuencias

cardiacas normales, la diástole constituye una mayor fracción del ciclo cardíaco.<sup>(111)</sup> Por tanto, esta variable se determinó por la clásica fórmula de:

$$PAM = \frac{PAS - PAD}{3} + PAD.$$

En reposo el valor normal se encuentra entre 70-105 mm Hg.

Las variables obtenidas en el registro de la onda de pulso, las cuales se corresponden con la bibliografía consultada fueron:<sup>(70, 112)</sup>

- Presión de pulso (PP): es la amplitud de la onda del pulso, se determina por la diferencia entre la base y el pico de la onda; se considera elevada cuando es mayor o igual a 60 mm Hg.
- Índice de rigidez arterial (IRAr): es la relación de la talla del individuo en metros con respecto al tiempo de tránsito del pulso. Normal: 2,5-6,0 m/s
- Índice de reflexión (IR): porcentaje de la relación entre la amplitud del pico diastólico y del sistólico.

$$IR = \frac{\text{presión.del.pico.diastólico}}{\text{presión.del.pico.sistólico}} \times 100$$

La actividad sérica de las enzimas estudiadas se expresó como actividad enzimática específica, para lo cual se calculó la razón de la actividad enzimática obtenida entre los valores de proteínas totales. En los laboratorios donde se realizaron estas determinaciones, no constan los valores de referencia para establecer la normalidad en esta población.

- Superóxido dismutasa (SOD): enzima que acelera la dismutación del anión superóxido en peróxido de hidrógeno. Se expresó en unidades de actividad enzimática específica (AE/mg), referida a unidad de actividad enzimática/mL/min/mg.
- Catalasa (CAT): enzima oxidoreductasa que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno. Se expresó en unidades de actividad enzimática específica (AE/mg) que es  $\mu\text{molH}_2\text{O}_2/\text{mL}/\text{min}/\text{mg}$ .
- Mieloperoxidasa (MPO): enzima oxidorreductasa almacenada en los neutrófilos polimorfonucleares y liberada durante su degranulación en

presencia de un proceso inflamatorio. Los valores normales establecidos para el laboratorio es de  $5,41 \pm 0,26$  AE/mg.

Otras de las variables relacionadas con el estrés oxidativo estudiadas fueron:

- Malonilaldehído (MDA): producto generado durante la oxidación de moléculas lipídicas. Los valores se expresaron en micromol por litro ( $\mu\text{mol/L}$ ).
- Productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP): productos generados mediante reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación de las proteínas por los radicales libres. Los valores se expresaron en micromol por litro de cloramina T por litro por miligramo de proteína total ( $\mu\text{mol/L/mg}$ ).

### **2.3.6. Variables ecocardiográficas**

Las variables obtenidas a partir de la realización del ecocardiograma se describen a continuación. Sus valores de intervalos normales son los recomendados por guías de la región, de Cuba, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Ecocardiografía, que son los valores aceptados universalmente:<sup>(6, 54, 98)</sup>

- Diámetro telediastólico interno del VI (DdVI): distancia entre los bordes endocárdicos del VI desde el SIV hasta la PP en telediástole. Valores normales: en mujeres es de 39-53 mm y de 42-59 mm en hombres.
- Grosor de la pared interventricular (SIVd): grosor de la estructura anatómica que divide el ventrículo derecho (VD) del VI, en telediástole. Valores normales: en mujeres es de 6-9 mm y de 6-10 mm en hombres.
- Grosor de la pared posterior (PPd): grosor de la estructura anatómica posterior el VI en telediástole. Valores normales: en mujeres es de 6-9 mm y de 6-10 mm en hombres.
- Masa ventricular izquierda (MVI): se calculó por la fórmula  $MVI = 0,8[1,04(DdVI + PPd + SIVd)^3 - DdVI^3] + 0,6$  propuesta por las guías conjuntas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Ecocardiografía, que aplica una corrección para subsanar la sobrestimación de la fórmula original de Devereux. Valores normales: son de 67-112 g en mujeres y de 88-224 g en hombres.



- Índice de masa ventricular izquierda (IMVI): es la MVI normalizada el ASC. Valores normales: en mujeres es de 43-95 g/m<sup>2</sup> y de 49-115 g/m<sup>2</sup> en hombres.
- Grosor relativo de la pared (GRP): obtenido a partir de la fórmula  $(2 \times PPd)/DdVI$ , los valores de normalidad se encuentran de 0,22-0,42 cm.
- Índice del volumen telediastólico del VI (IVTD): es el volumen del VI obtenido al final de la diástole normalizado por ASC, se consideraron como valores normales los siguientes: hombres de 34-74 mL/m<sup>2</sup> y mujeres de 29-61 mL/m<sup>2</sup>.
- Índice del volumen telesistólico del VI (IVTS): es el volumen del VI obtenido al final de la sístole normalizado por ASC, se consideraron como valores normales los siguientes: hombres de 11-31 mL/m<sup>2</sup> y mujeres de 8-24 mL/m<sup>2</sup>.
- Volumen sistólico (VS): volumen de sangre que el corazón suministra a la circulación en un latido. El rango normal es de 60-130 mL.
- Índice volumen latido (IVL): es el volumen sistólico normalizado por el ASC. Normal: > 35 mL/m<sup>2</sup>.
- Frecuencia cardíaca (FC): número de latidos cardíacos por minuto. Normal: 60-100 latidos/min.
- Gasto cardíaco (GC): volumen total de sangre bombeada por el corazón en un minuto. El rango de normalidad para adultos es 4,5-6,5 L/min.
- Índice cardíaco (ICa): valor del GC indizado respecto al ASC. El rango de normalidad para adultos en reposo y en posición supina es 2,5-4,7 L/min/m<sup>2</sup>. Valor medio 3,6 L/min/m<sup>2</sup>.
- Fracción de eyección del VI (FEVI): representa el porcentaje del volumen telediastólico del VI (VTD) que es eyectado hacia la aorta en cada contracción, el equipo obtiene el dato a partir de la fórmula:  $FEVI = (VTD - Volumen telesistólico)/VTD$ . Valores normales: mujeres: 54-74 % y hombres: 52-72 %.
- Índice del volumen de la aurícula izquierda (IVAI): es el volumen de la aurícula izquierda al final de la relajación isovolumétrica, previo a la apertura de la válvula mitral, normalizado por ASC. Valor normal: 16-34 mL/m<sup>2</sup>.

- Onda E: velocidad máxima del llenado temprano de la aurícula izquierda, refleja el gradiente de presión AI-VI durante la diástole temprana y depende de la relajación y de la precarga del VI. Se expresó en cm/seg.
- Pendiente E: aceleración de la onda E. Se expresó en cm/seg<sup>2</sup>.
- Onda A: velocidad máxima de la contracción auricular, refleja el gradiente de presión AI-VD al final de la diástole y depende de la distensibilidad del VI y de la contractilidad de la AI. Se expresa en cm/seg.
- Pendiente A: aceleración de la onda A. Se expresó en cm/seg<sup>2</sup>.
- Cociente E/A: es la razón entre la onda E y la onda A. En jóvenes, la velocidad de la onda E es un 50-100 % mayor que la velocidad de la onda A, por lo que el rango normal es 1,5 a 2.
- Tiempo de desaceleración de la onda E (TDE): medido desde la velocidad máxima de la onda E hasta su punto más bajo, es un parámetro de relajación y distensibilidad del VI. En personas normales menores de 40 años es de 140-160 ms.
- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV): tiempo desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, refleja el tiempo que tarda en disminuir la presión del VI por debajo de la presión de la AI y es la primera etapa de la fase diastólica del VI. Normal: < 110 ms.

### **2.3.7. Variables bioquímicas metabólicas y combinadas**

Las concentraciones séricas de glucemia, colesterol total (CT), HDLc, triacilglicéridos (TAG) se expresaron en milimol por litro (mmol/L).

Los valores de LDLc se calcularon basados en la fórmula de Friedewald-Fredrickson:<sup>(113)</sup>  $LDLc = CT - (HDLc + TAG/2,21)$  y se expresaron en mmol/L.

Los valores se consideraron normales cuando se encontraban en los rangos de normalidad que constan en el laboratorio clínico donde se realizó la determinación y coinciden con la bibliografía consultada para estudios en ayunas:<sup>(6, 114)</sup>

- Glucemia: 4,20 – 6,11 mmol/L
- Colesterol total (CT): 3,87 – 6,71 mmol/L
- HDLc:  $\geq 0,9$  mmol/L
- LDLc: < 2,29 mmol/L

- TAG: 0,46 – 1,88 mmol/L

Con estas variables se calcularon los índices aterogénicos siguientes:<sup>(99, 100)</sup>

- Índice de riesgo aterogénico (IRA) Castelli I:  $IRA = CT/HDLc$ . Su valor normal es  $\leq 4,00$ .
- TAG/HDLc. Valor normal es 2,00.
- *Coeficiente aterogénico* =  $(CT - HDLc)/HDLc$ . Bajo riesgo  $< 2,00$  y alto riesgo  $\geq 2,00$ .

Variables combinadas: con la combinación de variables antropométricas y bioquímicas, la CC expresada en cm y los TAG y HDLc en mmol/L, se calculó:

- Índice de adiposidad visceral (VAI del inglés visceral adiposity index), calculado según las fórmulas siguientes:<sup>(101)</sup>
  - Hombres:  $VAI = CC / (39,68 + 1,88IMC) \times TAG / 1,03 \times 1,31 / HDLc$
  - Mujeres:  $VAI = CC / (36,58 + 1,89IMC) \times TAG / 0,81 \times 1,52 / HDLc$
- Productos de acumulación lipídica (LAP del inglés lipid accumulation product), calculado según las fórmulas siguientes<sup>(102)</sup>:
  - Hombres:  $LAP = [CC - 65]TAG$
  - Mujeres  $LAP = [CC - 58]TAG$

Se consideró como el valor normal el 75 percentil de la muestra de estudio, el cual resultó ser: VAI = 1,93 para mujeres y VAI = 1,69 para hombres y LAP = 17,55 para mujeres y LAP = 19,80 para hombres.

## 2.4. Procesamiento estadístico de los datos

Con la información de cada individuo se creó una base de datos para su procesamiento estadístico. Los datos fueron vaciados posteriormente en tablas en Microsoft Excel e importados en una base única al SPSS (por sus siglas en inglés, Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.0 para Windows.

El procesamiento estadístico consistió en la caracterización de la muestra, según las variables utilizadas y el análisis comparativo de estas entre ambos grupos definidos, según la respuesta a la PPS. Se identificaron las variables que distinguieron a los individuos normorreactivos de los hiperreactivos.

En la primera parte del trabajo, se utilizaron técnicas de análisis descriptivo de datos. Las variables cualitativas se representaron en tablas de contingencia, con frecuencias absolutas y relativas. En el caso de las variables cuantitativas se utilizaron estadísticas descriptivas de medidas de tendencia central y dispersión, se representó la mediana y el rango intercuartílico entre el 25 y el 75 percentil.

Para el análisis comparativo entre los grupos, en caso de variables cualitativas, se utilizó la prueba de homogeneidad basada en la distribución chi cuadrado ( $X^2$ ), ante limitaciones de la prueba se empleó la probabilidad exacta de Fisher.

Para relacionar las variables estudiadas y la hiperreactividad cardiovascular se aplicó la prueba no paramétrica de independencia basada en la distribución chi cuadrado ( $X^2$ ) y ante limitaciones de la prueba se utilizó la probabilidad exacta de Fisher, se calculó el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

En caso de variables cuantitativas, previo a los análisis, se probó la distribución normal de las variables por la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Como algunas de las variables no se ajustaron a una distribución normal, para la exploración de las diferencias entre los valores medios de las variables, se empleó la prueba U de Mann-Whitney como alternativa no paramétrica.

En la segunda parte, para la determinación de la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Este permite comprobar si existe relación lineal entre dos variables cuantitativas. Si Rho fue mayor a 0,7 se consideró fuerte; una correlación moderada si el valor de Rho fue entre 0,3 y 0,7 y débil, si fue menor de 0,3.<sup>(115)</sup>

Para identificar las variables que discriminan a los hiperreactivos de los normorreactivos, se aplicó el análisis de curvas ROC (por sus siglas en inglés; receiver operating characteristic curve). Se analizaron las áreas bajo las curvas y los intervalos de confianza de las mismas para posibles comparaciones entre ellas; se consideró a mayor área mejor capacidad discriminativa. La discriminación de la prueba está dada por el valor del área bajo la curva, comprendido entre 0,5 (azar) y 1 (perfecta discriminación), y clasifica la discriminación del siguiente modo: si el valor del área está comprendido entre 0,5 y 0,69 la discriminación es baja, entre 0,7 y 0,9 es moderada y si es superior a 0,9, la discriminación de la prueba es alta.<sup>(116)</sup>

Según los resultados de los puntos de coordenadas de la curva ROC (Sensibilidad y 1-Especificidad) en la discriminación de los hiperreactivos, se determinó el punto de corte óptimo por el índice de Youden.

Para determinar el riesgo de las variables en la aparición de la HRCV se utilizó el programa Epidat 3.1, con intervalo de confianza (IC) del 95%.

En todas las pruebas de hipótesis se empleó el nivel de significación  $\alpha$  de 0,05 para la toma de la decisión estadística, a partir de este valor se consideró como significativa. El análisis incluye tablas y figuras para facilitar la visualización de los resultados.

Este estudio tiene como limitante, que no se dispuso de la medición de las variables bioquímicas y ecocardiográficas para la totalidad de la muestra.

### **Conclusiones parciales**

- Se realizó un estudio analítico transversal de comparación de grupos, según la reactividad cardiovascular a la PPS en jóvenes de 18 a 21 años.
- Los métodos empleados posibilitaron la obtención y el registro de los datos de variables demográficas, antropométricas, relacionadas con la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la onda del pulso, ecocardiográficas y bioquímicas.
- La metodología utilizada para la obtención de la información y el procesamiento de los datos permitieron dar respuesta a los objetivos del estudio, con el cumplimiento de los principios éticos establecidos para las investigaciones biomédicas en humanos.

## CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo de este capítulo es presentar los resultados según los objetivos específicos planteados, realizar su análisis, interpretación, discusión y comparación con los resultados reportados por otros autores. Se describen las modificaciones antropométricas, en el control autonómico, la función cardíaca, la función endotelial y en indicadores bioquímicos metabólicos en jóvenes hiperreactivos. Se exponen las variables que se relacionan de manera significativa con los valores de PA y las que presentan mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular con sus puntos de corte óptimos. Todo lo cual aporta a la caracterización del fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes.

### 3.1. Descripción de las variables demográficas y antropométricas en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos

La edad promedio en el grupo de normorreactivos cardiovasculares fue  $19,28 \pm 0,91$  años y en el grupo de hiperreactivos cardiovasculares fue  $19,37 \pm 0,98$  años, sin diferencias significativas al comparar ambos grupos ( $p = 0,751$ ), debido a que este estudio se enmarca en un estrecho rango de edades. La edad es una variable que no influye en las diferencias encontradas entre ambos grupos.

La distribución de la muestra, según sexo y color de la piel con la respuesta presora a la PPS, se presenta en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

**Tabla 1. Distribución de la muestra según sexo y la respuesta presora a la Prueba del Peso Sostenido**

Grupos /sexo	Normorreactivos		Hiperreactivos		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Femenino</b>	39	60	43	66,15	0,528	0,467
<b>Masculino</b>	26	40	22	33,85		
<b>Total</b>	65	100	65	100		

Prueba estadística: Prueba de homogeneidad chi cuadrado ( $\chi^2$ ). p: significación estadística.

Fuente: Modelo individual de recolección de datos.

**Tabla 2. Distribución de la muestra según color de la piel y la respuesta presora a la Prueba del Peso Sostenido**

Grupos / color de la piel	Normorreactivos		Hiperreactivos		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Blanca</b>	60	92,31	58	89,23	0,367	0,545
<b>No blanca</b>	5	7,69	7	10,77		
<b>Total</b>	65	100	65	100		

Prueba estadística: Prueba de homogeneidad chi cuadrado ( $\chi^2$ ). p: significación estadística. Fuente: Modelo individual de recolección de datos.

En la muestra estudiada se encontró mayor número de féminas y el color de la piel que predominó fue la blanca. Esto se corresponde con los datos obtenidos del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina de la UCMVC, en el que el porcentaje de las féminas en la matrícula de estudiantes de la población de estudio es de 63,91 %.

Al aplicar la prueba estadística de homogeneidad chi cuadrado, no se demuestran diferencias significativas en cuanto a la distribución del sexo, según los grupos de estudio ( $\chi^2 = 0,528$  y  $p = 0,467$ ) ni para el color de la piel ( $\chi^2 = 0,367$  y  $p = 0,545$ ). Ambos grupos son homogéneos en cuanto al sexo y el color de la piel, por lo que estas variables no inciden en las diferencias encontradas al comparar ambos grupos.

En la Tabla 3 se observa que, en cuanto a las variables antropométricas, el grupo de los hiperreactivos mostró valores superiores de estas variables, excepto en el ICC. Se encontraron diferencias significativas en el IMC, en la CC, CCa e ICT. El IMC es el índice que se emplea en las encuestas poblacionales de prevalencia del sobrepeso y la obesidad.<sup>(6, 7)</sup> Las diferencias encontradas entre ambos grupos constituyen una alerta, se observa que los valores del IMC que representan el 75 percentil de la muestra de los jóvenes hiperreactivos, están en la categoría de sobrepeso.

Tabla 3. Variables antropométricas según grupos de estudio

Variables	Normorreactivos n=65	Hiperreactivos n=65	p
	Mediana (rango intercuartil)		
Peso (kg)	60,90 (52,03 - 66,95)	63,90 (54,75 – 74,55)	0,051
Talla (m)	1,66 (1,60 – 1,70)	1,65 (1,60 – 1,72)	0,882
IMC (kg/m²)	21,61 (19,84 – 23,71)	23,66 (20,57 – 26,01)	0,010
Circunferencia cintura (cm)	72,75 (68,38 – 78,25)	76,00 (69,25 – 83,50)	0,037
Circunferencia cadera (cm)	83,00 (78,00 – 87,00)	87,40 (79,25 – 95,00)	0,018
Índice cintura/cadera	0,88 (0,84 – 0,91)	0,88 (0,83 – 0,92)	0,665
Índice cintura/talla	0,44 (0,41 – 0,46)	0,45 (0,42 – 0,49)	0,036

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. IMC: Índice de masa corporal.  
Fuente: Modelo individual de recolección de datos,

La asociación entre el incremento de la grasa corporal y el aumento de la PA está bien establecida. La obesidad, el aumento de peso a lo largo del tiempo y la inactividad física son factores que favorecen la probabilidad de desarrollar HTA.<sup>(10, 11, 117)</sup> La obesidad favorece la liberación del angiotensinógeno de los adipocitos, el aumento del volumen sanguíneo relacionado con un aumento de la masa corporal y el incremento de la viscosidad sanguínea provocado por la liberación de los adipocitos del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y profibrinógeno.<sup>(51)</sup>

El IMC es un índice útil para evaluar la obesidad, pero por sí solo no es apropiado para distinguir entre la masa no grasa y la grasa corporal. La CC se utiliza como indicador antropométrico de obesidad abdominal dada la estrecha correlación que sostiene con la grasa visceral. El IMC y la CC se recomiendan comúnmente como medidas de obesidad.<sup>(6, 76, 81, 118)</sup>

En este estudio se encontró, que en los jóvenes hiperreactivos se muestran incrementos significativos en el IMC, CC y CCa con respecto a los normorreactivos. Los resultados sugieren modificaciones iniciales que predisponen a incrementos de



PA. El ICC resultó similar en ambos grupos, lo cual puede deberse a la edad y la distribución corporal típica femenina, pues la muestra está constituida en gran medida por mujeres; en estas edades el incremento de peso corporal se debe a un incremento generalizado de la masa, más que un incremento desproporcionado de la circunferencia de la cintura con respecto a la circunferencia de la cadera.

Una CC incrementada en adultos se asocia con una mayor mortalidad independientemente del IMC. Algunos autores muestran, que el riesgo para la salud en adultos con sobrepeso y obesidad, definidos por el IMC, es comparable al de una persona con peso normal con la misma CC.<sup>(81)</sup>

La grasa visceral influye en el control de la PA a través de diferentes mecanismos: insulinoresistencia,<sup>(76)</sup> cambios en la homeostasis de la glucosa y los lípidos, desequilibrio simpatovagal con regulación positiva del SRAA, función endotelial deteriorada con aumento de la rigidez arterial,<sup>(44, 119, 120)</sup> síntesis y liberación de adipocinas que causan reclutamiento de células inflamatorias en la vasculatura, la proliferación del músculo liso vascular y en el control del tono arterial.<sup>(120)</sup>

Las diferencias encontradas en los jóvenes hiperreactivos con respecto a los normorreactivos coinciden con la bibliografía consultada. Benet y colaboradores<sup>(121)</sup>, en un estudio realizado en la provincia de Cienfuegos, Cuba, demostraron que existe relación entre el estado nutricional y la respuesta presora a la PPS, y los individuos sobrepeso presentaron una mayor prevalencia de HRCV. Más reciente, estos autores observaron en 80 individuos entre 18 y 30 años, que la obesidad se asocia al estado de sedentarismo y de HRCV.<sup>(10)</sup>

León González y colaboradores<sup>(82)</sup> estudiaron a 48 familiares de jóvenes de una universidad mexicana; la evaluación del IMC indicó un número mayor dentro de valores normales, pero la CC demostró la presencia de obesidad central; las mujeres presentaron mayor vulnerabilidad hacia enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

En la Tabla 4 se puede observar una correlación directa y significativa entre las variables antropométricas y las presiones arteriales, con valores superiores de correlación con las presiones arteriales sistólicas, tanto basales como a los dos

minutos de la prueba. Las correlaciones resultaron ser moderadas para todas las variables, excepto el ICC.

En este estudio se encontró, que las correlaciones entre las variables antropométricas y las presiones arteriales fueron más elevadas para el IMC, CC, CCa e ICT. Se observó un mayor coeficiente de correlación con las PA basales que en la respuesta presora al ejercicio isométrico realizado. Mientras mayor fue el valor de las variables antropométricas estudiadas, mayores resultaron los valores de PA en estado basal, fundamentalmente, la PAS basal.

**Tabla 4. Correlaciones entre las variables antropométricas y las presiones arteriales basales y durante la prueba del peso sostenido en los jóvenes estudiados**

Correlaciones		PAS basal	PAD basal	PAM basal	PAS 2 <sup>do</sup> min	PAD 2 <sup>do</sup> min	PAM 2 <sup>do</sup> min
<b>Peso (kg)</b>	Rho de Spearman	0,418	0,290	0,352	0,383	0,228	0,299
	p	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,009	0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Rho de Spearman	0,372	0,326	0,360	0,318	0,218	0,258
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,013	0,003
<b>CC (cm)</b>	Rho de Spearman	0,520	0,355	0,431	0,438	0,218	0,316
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,016	0,0001
<b>CCa (cm)</b>	Rho de Spearman	0,434	0,344	0,396	0,335	0,216	0,264
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,016	0,003
<b>Índice cintura/cadera</b>	Rho de Spearman	0,243	0,110	0,157	0,244	0,077	0,171
	p	0,007	0,225	0,082	0,007	0,397	0,059
<b>Índice cintura/talla</b>	Rho de Spearman	0,437	0,354	0,395	0,316	0,193	0,246
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,032	0,006

Prueba estadística: coeficiente de correlación Rho de Spearman. p: significación estadística. IMC: Índice de masa corporal. CC: circunferencia de la cintura. CCa: circunferencia de la cadera. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos.

Este resultado corrobora la importancia de las mediciones antropométricas en los jóvenes, las cuales son posibles de realizar y darles seguimiento desde la misión preventiva de la Atención Primaria de Salud.

Investigaciones en edades más tempranas, también reportan correlaciones significativas entre la PAS y las medidas antropométricas. En una muestra de 652 niños de seis a nueve años, se encontraron correlaciones significativas entre la PAS y el IMC, la CC, el porcentaje de masa grasa y las medidas de varios pliegues cutáneos; esto refuerza la tesis de que los niños con más adiposidad son propensos a tener un mayor riesgo de HTA, independientemente del componente PA utilizado en su valoración. Se ha identificado un patrón dietético asociado a la HTA en edades pediátricas.<sup>(122)</sup>

En un estudio realizado en España con 953 mujeres, se reporta, que a medida que aumenta la CC, aumenta la incidencia de HTA. Además, existió una correlación directa entre la CC y el IMC con la PA.<sup>(76)</sup> Similares resultados se obtuvieron en un estudio de 6 235 individuos de 10 a 80 años, el que muestra que la PAS y la PAD aumentan con el IMC, tanto para hombres como para mujeres.<sup>(118)</sup>

Taurio y colaboradores<sup>(120)</sup> analizaron cómo la obesidad abdominal influye en el perfil hemodinámico e incluyeron 541 individuos sin medicamentos antihipertensivos. La PA elevada relacionada con la obesidad abdominal se caracterizó por un aumento de la resistencia vascular sistémica y la rigidez arterial, pero no por un aumento de la modulación simpátovagal cardíaca, retención de volumen o activación del SRAA circulante.

Un estudio que incluyó 7 457 adolescentes con PA normal, prehipertensión y HTA revela diferencias significativas en los índices antropométricos en ambos sexos. El IMC, CC e ICT se correlacionaron positiva y significativamente con la PA, las correlaciones más fuertes fueron con el IMC y la CC.<sup>(123)</sup> Similar a este estudio, las correlaciones más altas se encontraron entre esas medidas antropométricas y la PAS.

Los hiperreactivos se caracterizaron por presentar valores superiores en los indicadores antropométricos con respecto a los normorreactivos. Estos indicadores

se asociaron a los valores de la PA en estado de reposo y al segundo minuto de la PPS en los jóvenes estudiados. Estos resultados, debido a los múltiples mecanismos fisiopatológicos descritos que son activados por el incremento de la grasa, constituyen un foco de atención para diseñar estrategias que favorezcan el control de las medidas antropométricas desde edades tempranas, con la consiguiente disminución de la HRCV e HTA en edades futuras.

### 3.2. Características del control autonómico cardíaco en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos

El control autonómico se determinó mediante el estudio de la VFC, a través del análisis en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y métodos no lineales. Los valores que se obtuvieron en el análisis en el dominio del tiempo para ambos grupos de estudio se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=65	Hiperreactivos n=65	p
	Mediana (rango intercuartil)		
Frecuencia cardiaca (lat/min)	72,36 (63,24 – 78,96)	75,65 (65,76 – 80,97)	0,021
Media de los RR (ms)	833,15 (773,60 – 940,60)	803,20 (752,38 – 917,30)	0,014
SDRR (ms)	64,43 (49,85 – 77,44)	58,08 (49,39 – 69,27)	0,172
rMSSD (ms)	55,80 (38,83 – 73,53)	47,40 (37,86 – 63,55)	0,058
pRR50 (%)	35,02 (16,40 – 49,37)	27,53 (13,39 – 43,05)	0,023

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. RR: intervalo entre R y la siguiente. SDRR: desviación estándar de los RR. rMSSD: raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias al cuadrado entre los intervalos RR consecutivos. pRR50: porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior.

Fuente: Registros del Laboratorio de Fisiología Cardiovascular

En este estudio los jóvenes presentaron valores de FC dentro del rango establecido como normal, lo cual se explica porque son jóvenes sanos. En los hiperreactivos se

observaron valores superiores de FC con valores inferiores en los intervalos RR, con diferencias significativas al comparar ambos grupos.

Las variables de la VFC en el dominio del tiempo no son las más específicas para estudios de corta duración; sin embargo, se pueden detectar variaciones en el rMSSD y la pRR50,<sup>(124)</sup> las cuales representan un índice de control cardiovagal. En este estudio, la rMSSD y pRR50 mostraron valores medios inferiores en los hiperreactivos, con diferencias significativas en el pRR50 entre ambos grupos. El pRR50 es el porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior en el registro realizado. El hecho de encontrar valores menores en los hiperreactivos indica una menor actividad del SNP y un predominio simpático en estos jóvenes.

El aumento de la FC es uno de los factores que elevan la probabilidad de desarrollar HTA.<sup>(11)</sup> La función cardíaca puede ser responsable de una PA más alta debido a un incremento del GC a causa de un aumento de la actividad simpática. Pacientes hipertensos, debido a estrés psicológico, suelen presentar una aceleración de la FC en comparación con los individuos controles, lo cual sugiere una respuesta simpática exagerada.<sup>(51)</sup>

Algunos estudios poblacionales, como el Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), puso de manifiesto una correlación positiva entre la FC y el desarrollo de HTA.<sup>(125)</sup> El incremento sostenido de la FC se debe, fundamentalmente, a una disminución del tono parasimpático, lo cual corrobora que el desbalance autonómico contribuye a la patogenia de la HTA. La estimulación cardíaca simpática es mayor en pacientes hipertensos jóvenes que en controles normotensos de edad similar.<sup>(126)</sup>

Esler y colaboradores<sup>(127)</sup> estudiaron la relación entre la FC y el derrame de noradrenalina cardíaca como medida de la actividad simpática cardíaca, a través de la dilución de isótopos para medir el derrame de noradrenalina total y regional, y las tasas de secreción de adrenalina con PA normal. El estudio incluyó 30 pacientes con HTA esencial no medicada y 48 participantes sanos, la FC en la HTA se correlacionó directamente con el derrame cardíaco de noradrenalina, pero no con el derrame renal de noradrenalina o la secreción de adrenalina, lo que sugiere una

diferenciación regional de las respuestas simpáticas en la HTA esencial. En participantes sanos, la FC no se correlacionó con la secreción de adrenalina, esta resultó ser un biomarcador de activación simpática cardíaca.

La FC elevada de manera crónica en reposo, se asocia significativamente a daño orgánico, morbilidad y mortalidad en los individuos hipertensos. Un aumento de la FC refleja una sobrecarga del SNS que afecta la estructura y función de otros órganos. En individuos con PA elevada se recomienda mantener la FC por debajo de 80 lat/min.<sup>(128)</sup>

En los indicadores de la VFC, en el dominio de la frecuencia, se encontraron valores medios inferiores en las energías relativas a la banda de AF en los individuos hiperreactivos y valores medios superiores en las BF, con diferencias significativas al compararlos con los normorreactivos (Tabla 6).

**Tabla 6. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de la frecuencia según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=65	Hiperreactivos n=65	p
	Mediana (rango intercuartil)		
Energía total (ms²)	3920,00 (2379,00 – 6059,00)	3562,00 (2417,25 – 5156,50)	0,231
BF (un)	43,95 (29,92 – 53,67)	50,48 (35,22 – 58,36)	0,017
AF (un)	54,25 (43,25 – 69,13)	49,38 (41,00 – 62,97)	0,022
BFun / AFun	0,80 (0,43 – 1,27)	1,03 (0,57 – 1,43)	0,018

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. BF: bajas frecuencias. AF: altas frecuencias.

Fuente: Registros del Laboratorio de Fisiología Cardiovascular

La banda de BF ocurre en sincronización con las fluctuaciones fisiológicas de la PA; es una combinación de la actividad simpática, parasimpática y del barorreflejo. La banda de AF es proporcional a la profundidad de la respiración y mide la VFC debida a la arritmia sinusal respiratoria. El componente de AF se utiliza como marcador de la actividad del SNP.<sup>(13, 49)</sup>

El incremento en los valores de la BF y la disminución de la AF indican que los hiperreactivos poseen una menor influencia del componente vagal eferente en la modulación de la actividad cardíaca, lo que se corrobora al constatar una relación BFun/AFun, significativamente superior, en los hiperreactivos ( $p = 0,018$ ), respecto a los normorreactivos. La relación BFun/AFun representa una imagen del balance simpático-vagal o el reflejo de las modulaciones simpáticas. Es un indicador práctico y sensible para establecer el balance entre el SNP y el SNS.<sup>(13, 46, 47)</sup>

El resultado obtenido en este estudio coincide con otros que han asociado la disminución de la VFC o de la sensibilidad del barorreflejo a los valores de PA elevados, como en el estudio de Framingham,<sup>(48)</sup> en el que la VFC fue menor en hipertensos que en normotensos. Algunos pacientes con HTA resistente presentan una sensibilidad significativamente menor del barorreflejo; estos tienen un reflejo totalmente funcional, pero el rango de operación se desplaza hacia valores más altos de PA.<sup>(43)</sup> Estudios que analizan la sensibilidad del barorreflejo reportan que su disminución se asocia a diversos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad y la HTA, lo que respalda el mecanismo fisiológico fundamental que subyace en ellos.<sup>(119)</sup>

Un estudio experimental en ratones, a los que se les administró angiotensina II, demostró que la disminución de la VFC asociada al incremento de la PA se produce por una alteración del equilibrio simpatovagal, una disfunción intrínseca del nodo sinusal y una capacidad de respuesta reducida de los miocitos del nodo sinusal a agonistas del SNS. Las respuestas reducidas del receptor muscarínico M2, junto con una mayor activación del SNS y una desensibilización proporcional de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, resultaron en una FC más alta en reposo y una VFC disminuida en ratones hipertensos inducidos por angiotensina II.<sup>(129)</sup>

La detección de modificaciones en la función refleja barorreceptora en estadios iniciales es importante, y conocer los factores que se asocian a la disminución de la VFC permite realizar un abordaje de salud más preciso. En los jóvenes hiperreactivos se encontró un incremento de las variables antropométricas y se conoce, que la obesidad o el incremento de la grasa visceral se asocian a la activación del SNS.

Man y colaboradores<sup>(119)</sup> confirman que la sensibilidad del barorreflejo se correlaciona de manera negativa con la HTA y la obesidad. Datos de una submuestra de 901 individuos del estudio poblacional de Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease (PREVEND) revela que la sensibilidad del barorreflejo se correlaciona negativamente con la edad, el IMC y la CC. La disminución de la sensibilidad del barorreflejo es un marcador de la regulación autonómica simpática y parasimpática, por lo que tiene un papel en el desarrollo y progresión de la HTA y otras enfermedades cardiovasculares.

Al realizar el análisis no lineal a través del gráfico de Poincaré (Tabla 7), se encontraron valores inferiores SD1 y SD2 en los hiperreactivos, con diferencias significativas para SD1 ( $p = 0,046$ ). Estas variables representan el control vagal eferente sobre el nodo sinusal, el SD1 la variabilidad a corto plazo y la SD2 la variabilidad global, tanto a corto como a largo plazo. La disminución de SD1 y SD2 indica una menor VFC en los jóvenes hiperreactivos.

**Tabla 7. Valores de los ejes SD1 y SD2 del gráfico de Poincaré según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=65	Hiperreactivos n=65	p
	Mediana (rango intercuartil)		
SD1 (ms)	39,52 (27,46 – 52,00)	32,61 (26,78 – 44,64)	0,046
SD2 (ms)	81,90 (59,81 – 93,08)	72,45 (65,64 – 91,10)	0,230
SD1/SD2	0,52 (0,42 – 0,63)	0,45 (0,38 – 0,62)	0,023

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. SD1: eje transversal. SD2: eje longitudinal.

Fuente: Registros del Laboratorio de Fisiología Cardiovascular

El gráfico de Poincaré muestra una forma fácil de analizar la VFC de manera visual. La medida del eje SD1 es proporcional a la influencia parasimpática y la del eje SD2 es inversamente proporcional a la actividad simpática. En el Anexo 3 se observan ejemplos de gráficos de Poincaré de jóvenes normorreactivos e hiperreactivos en condiciones basales. En el hiperreactivo los diámetros SD1 y SD2 tienen valores



inferiores y la elipse es más estrecha. Un gráfico estrecho representa que hay disminución de la actividad parasimpática sobre el corazón, con el consiguiente predominio simpático.

Los resultados de esta investigación mostraron una disminución de la relación SD1/SD2 en los hiperreactivos con diferencias significativas al comparar ambos grupos ( $p = 0,043$ ). Esta relación representa el nivel de aleatoriedad de las series temporales, por lo que es una medida del balance autonómico, corrobora la existencia de un menor tono vagal y un predominio simpático sobre el corazón en los individuos con HRCV en estado de reposo.

En el estudio de Framingham,<sup>(48)</sup> en individuos normotensos que desarrollaron HTA en un seguimiento de cuatro años, después de ajustar factores asociados a la HTA, se comprobó que la VFC disminuida se asoció a un mayor riesgo de desarrollar HTA en ambos sexos. Este resultado fortalece la hipótesis, de que el desbalance autonómico está presente en los estadios iniciales de la HTA.

El desbalance autonómico refleja alteraciones en uno de los mecanismos de control de la PA, que puede incidir en la aparición de la HTA y se asocia a otros factores de riesgo. Algunos autores plantean que factores como la edad, obesidad visceral, la dislipidemia y la resistencia a la insulina pueden alterar el balance autonómico, independientemente de la presencia de HTA.<sup>(44, 119)</sup> Lo cual coincide con los resultados encontrados en este estudio, pues los jóvenes hiperreactivos presentan modificaciones en el control autonómico y en la CC con respecto a los normorreactivos.

El análisis de la VFC realizado en el dominio del tiempo, de la frecuencia y por métodos no lineales corrobora, que los jóvenes hiperreactivos presentan una menor influencia del componente vagal eferente en la modulación de la actividad cardíaca y un incremento de la actividad simpática, lo cual se refleja en una disminución de la VFC. Estos jóvenes presentan, en condiciones basales, modificaciones en el control autonómico con respecto a los normorreactivos.

En la Tabla 8 se observa que las variables rMSSD y pRR50 correlacionaron inversamente y de manera significativa, con las presiones arteriales basales, al igual que SD1, SD2 y el índice SD1/SD2.

**Tabla 8. Correlaciones entre las variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y las presiones arteriales basales y durante la prueba del peso sostenido en los jóvenes estudiados**

Correlaciones		PAS basal	PAD basal	PAM basal	PAS 2 <sup>do</sup> min	PAD 2 <sup>do</sup> min	PAM 2 <sup>do</sup> min
<b>rMSSD (ms)</b>	Rho de Spearman	-0,233	-0,223	-0,247	-0,173	-0,076	-0,128
	p	0,008	0,011	0,005	0,049	0,389	0,147
<b>pRR50 (%)</b>	Rho de Spearman	-0,254	-0,245	-0,269	-0,185	-0,098	-0,150
	p	0,003	0,005	0,002	0,036	0,269	0,088
<b>BF (un)</b>	Rho de Spearman	0,195	0,249	0,236	0,226	0,196	0,197
	p	0,027	0,004	0,007	0,010	0,026	0,025
<b>AF (un)</b>	Rho de Spearman	-0,196	-0,233	-0,227	-0,223	-0,195	-0,193
	p	0,025	0,008	0,009	0,011	0,026	0,027
<b>BFun/AFun</b>	Rho de Spearman	0,196	0,242	0,233	0,223	0,196	0,195
	p	0,025	0,005	0,008	0,011	0,025	0,026
<b>SD1 (ms)</b>	Rho de Spearman	-0,237	-0,221	-0,248	-0,174	-0,082	-0,132
	p	0,007	0,012	0,005	0,048	0,355	0,134
<b>SD1/SD2</b>	Rho de Spearman	-0,187	-0,191	-0,210	-0,161	-0,051	-0,088
	p	0,033	0,029	0,017	0,067	0,563	0,319

Prueba estadística: coeficiente de correlación Rho de Spearman. p: significación estadística. RR: intervalo entre R y la siguiente. rMSSD: raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias al cuadrado entre los intervalos RR consecutivos. pRR50: porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior. BF: bajas frecuencias. AF: altas frecuencias. SD1: eje transversal. SD2: eje longitudinal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos

Las correlaciones encontradas son débiles, lo que coincide con la bibliografía consultada. El análisis de la VFC a 139 hipertensos leves sin comorbilidades, recopilados del estudio FINEPATH, al inicio y al año del tratamiento antihipertensivo muestran una correlación negativa de los valores iniciales de PAD con los índices

de control vagal de la VFC: rMSSD y pRR50. Al año del tratamiento, se observó una correlación negativa entre los cambios en la PAS y PAD y los cambios en rMSSD. Estos resultados muestran una asociación entre los valores elevados de PA y un aumento de la actividad del SNA y el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en ambos parámetros.<sup>(124)</sup>

El análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia correlacionaron significativamente con las PA, tanto basales como las del segundo minuto; las BF de manera directa y AF inversamente. El índice BF/AF, como expresión de las modulaciones simpáticas, correlacionó de manera directa con las PA. Esto difiere de los resultados del estudio FINEPATH, en el que no se observó asociación significativa entre los parámetros de la VFC en el dominio de la frecuencia y la PA, solo se relacionaron con los parámetros obtenidos en el dominio del tiempo.<sup>(124)</sup>

El incremento en la actividad del SNS, encontrada en los jóvenes hiperreactivos, aumenta la PA a través de sus acciones sobre los mecanismos que regulan ambas fuerzas fisiológicas de control de la PA. El GC se incrementa por la estimulación del corazón y la retención de líquido y la RPT por las acciones sobre los vasos sanguíneos periféricos.

### **3.3. Función endotelial en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos**

El control que ejerce el SNA sobre el sistema cardiovascular puede explorarse no solo por sus efectos sobre la FC, sino también, sobre la PA y la onda de pulso, en las que aparecen manifestaciones tempranas en el curso de las enfermedades cardiovasculares.<sup>(36)</sup>

La función endotelial juega un papel esencial en la regulación de la PA, por lo que es importante el análisis del estado vascular en los jóvenes normorreactivos e hiperreactivos. En la Tabla 9 se observan las presiones arteriales obtenidas en condiciones basales, la presión del pulso como indicador práctico de la rigidez arterial y el IRAr e IR obtenidos por fotopletismografía.

En este estudio los hiperreactivos presentaron valores superiores de PAS, PAD y PAM con diferencias altamente significativas con respecto a los normorreactivos. Estos grupos se conforman a partir de una respuesta presora normal o exagerada

al ejercicio isométrico. Sin embargo, este resultado muestra que en estado de reposo presentan diferencias en las presiones arteriales.

**Tabla 9. Indicadores del estado vascular según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=65	Hiperreactivos n=65	p
	Mediana (rango intercuartil)		
PAS (mm Hg)	110,00 (104,67 – 114,00)	120,00 (113,67 – 126,00)	0,0001
PAD (mm Hg)	70,00 (66,33 – 74,67)	79,33 (75,00 – 84,00)	0,0001
PAM (mm Hg)	83,78 (79,56 – 87,33)	92,67 (88,33 – 97,22)	0,0001
PP (mm Hg)	38,67 (34,67 – 42,34)	40,00 (36,67 – 43,67)	0,139
IRAr (m/s)	5,82 (5,46 – 6,09)	5,87 (5,54 – 6,31)	0,499
IR (%)	63,20 (53,94 – 73,74)	65,88 (55,15 – 71,60)	0,599

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media. PP: presión de pulso. IRAr: índice de rigidez arterial. IR: índice de reflexión.

Fuente: Registros del Laboratorio de Fisiología Cardiovascular

Los valores en reposo de PA del 75 percentil en el grupo de hiperreactivos fueron de 126 mm Hg de PAS y 84 mm Hg de PAD, este resultado constituye un punto de alerta en estos jóvenes. La PA es una variable que se distribuye de forma aproximadamente normal o gaussiana en la población, pero la relación entre la PA y el desarrollo de ECV es continua y lineal a partir de cifras superiores a 115/75 mmHg. La Guía Española de HTA reconoce, que la PA elevada desde niveles superiores de PAS 120 mm Hg y de PAD de 80 mm Hg es el principal factor de riesgo de enfermedad y muerte en el mundo.<sup>(1)</sup>

Liu y colaboradores<sup>(130)</sup> en un estudio de 8 988 individuos de diferentes grupos etarios determinaron que los puntos de inflexión para la PAS y PAD fueron de 112 a 118 mm Hg y de 73 a 77 mm Hg, respectivamente; por encima de estos valores, la PA se incrementa rápidamente. Mantener niveles de PA sistólica < 115 mm Hg independientemente de la edad y niveles de PA diastólica < 75 mm Hg antes de los

50 años, es posible que contribuya a la prevención primaria de la HTA. Los jóvenes normorreactivos presentaron valores dentro de este rango, a diferencia de los hiperreactivos que presentan valores de PA en reposo superiores a estos puntos de inflexión.

La valoración del pulso arterial es una parte importante del examen clínico, la PP se utiliza ampliamente en la práctica médica. Mediante nuevas tecnologías, se puede realizar la valoración de los indicadores de la morfología de la onda de pulso como importantes marcadores de riesgo de ECV. Dentro de estos indicadores tienen una gran aceptación el IR y el IRAr, el primero se relaciona con el tono vascular y el segundo, con la rigidez de las grandes arterias.<sup>(70)</sup>

La PP, el IRAr y el IR presentaron valores normales, pero las medianas fueron superiores en los hiperreactivos, a pesar de que no hubo diferencias significativas en relación al grupo de los normorreactivos. Este resultado se debe, a que ambos grupos tenían edades similares y eran jóvenes sanos. La edad es uno de los factores principales que influyen en la rigidez arterial, a medida que incrementa la edad se incrementa la rigidez arterial debido a cambios estructurales y funcionales de la pared arterial.

El tiempo de evolución de la PA elevada es un factor fundamental en el incremento de la rigidez arterial. La elevación de la PA a lo largo del tiempo conduce a procesos de remodelado vascular. La capacidad vasoactiva de la pared y la carga inflamatoria influyen en los mecanismos homeostáticos de la pared arterial, disminuye su función biomecánica y altera la hemodinámica.<sup>(131)</sup> Por esto, que jóvenes hiperreactivos presenten mayor rigidez que los normorreactivos, puede ser un indicador de una modificación fisiológica que pudiera derivar posteriormente en el desarrollo de HTA; ello plantea la necesidad de estudios de seguimiento que demuestren la validez de esa hipótesis.

En un estudio en individuos prehipertensos, a quienes se les determinó la rigidez arterial por fotopletismografía, se encontraron alteraciones de la rigidez arterial, evidenciadas por el predominio de los índices de rigidez arterial moderado y grave.<sup>(112)</sup> Esto evidencia, que la rigidez arterial puede aparecer desde los estadios

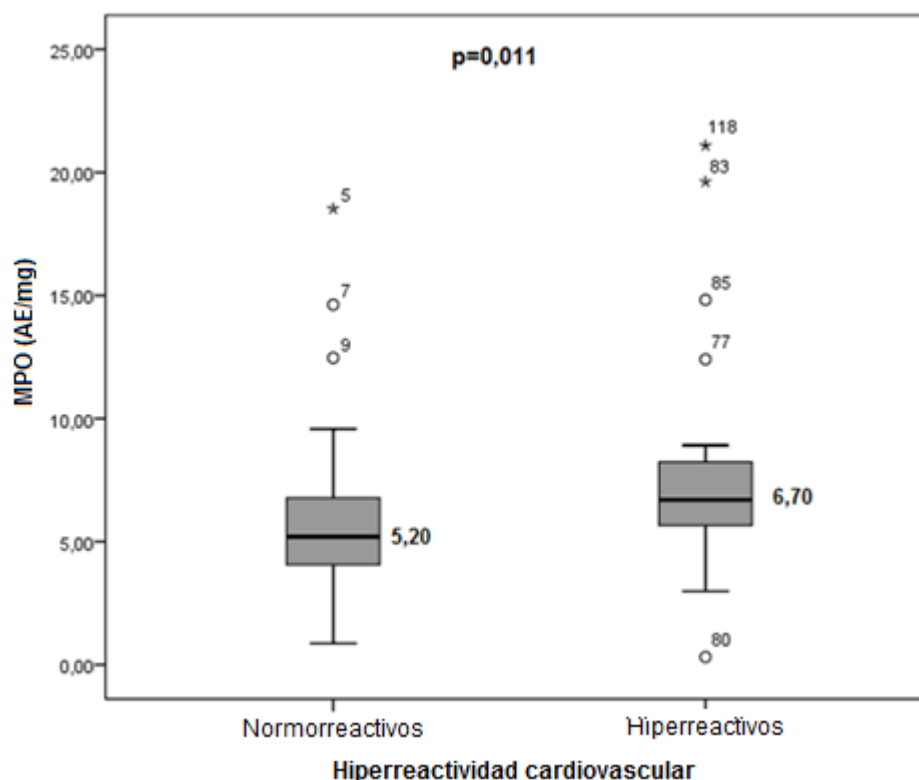
iniciales del incremento de la PA y es un aspecto a tener en cuenta en los jóvenes hiperreactivos.

Estudios experimentales y en humanos relacionan las medidas de obesidad, fundamentalmente el IMC, con la rigidez arterial y sugieren, que la obesidad puede preceder temporalmente a la rigidez arterial. Agbaje y colaboradores<sup>(132)</sup> plantean, que una mayor rigidez arterial en jóvenes se asocia con la obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes. En un estudio a 3 764 participantes, de 17 años de edad, de la cohorte de nacimiento del Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos (ALSPAC) del Reino Unido, encontraron que la masa grasa y la insulinoresistencia se asociaron a la rigidez arterial y a la PA.<sup>(133)</sup>

Haley y colaboradores<sup>(134)</sup> estudiaron múltiples aspectos de la rigidez arterial en 382 jóvenes y demostraron, que los jóvenes con PA normal tienen una menor rigidez arterial por distensibilidad aórtica, complianza aórtica y coeficiente de distensibilidad en comparación con jóvenes con PA elevada. Vamsi y colaboradores<sup>(135)</sup> en un estudio de 160 pacientes con HTA resistente de India y Croacia, concluyen que la rigidez arterial es un marcador independiente directamente proporcional a la disfunción endotelial y al desarrollo de la aterosclerosis preclínica.

La rigidez arterial con cambios en el remodelado vascular es un indicador de daño arterial acumulado, por lo que no debe encontrarse en estos jóvenes no hipertensos. Sin embargo, previo a los cambios estructurales de la pared arterial, pueden estar presentes modificaciones en el funcionamiento molecular y celular del endotelio, desencadenados por la inflamación y el EO que conllevan al aceleramiento de la rigidez arterial.

La función endotelial suele medirse de manera indirecta a través de biomarcadores sanguíneos de inflamación y de EO, que pueden aparecer desde estadios iniciales. La MPO es uno de esos biomarcadores de inflamación, que se relaciona con el EO y la disfunción endotelial. En la Figura 1 se muestra la actividad enzimática de la MPO en el grupo de los normorreactivos y los hiperreactivos.



**Figura 1. Actividad enzimática de la MPO según grupos de estudio**

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. MPO: mieloperoxidasa.

Fuente: Registros del laboratorio de química de proteínas

La mediana encontrada para la actividad enzimática sérica de la MPO es mayor en los jóvenes hiperreactivos (6,70 AE/mg) con respecto a los normorreactivos (5,20 AE/mg), así como los valores del rango intercuartílico (5,64 - 8,24 AE/mg y 4,03 - 6,78 AE/mg, respectivamente), con diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,011$ ). Este resultado sugiere la presencia de modificaciones iniciales asociadas a un estado inicial de inflamación y EO en los jóvenes hiperreactivos cardiovasculares.

En un estudio realizado en la UCMVC se encontró un incremento de la actividad de la enzima MPO en individuos con factores de riesgo cardiovascular, como la HTA y la diabetes mellitus<sup>(136)</sup> y en otro estudio experimental, realizado en este mismo centro en ratas Wistar controles y con SM inducido se encontró, que la actividad enzimática de la MPO presentó un aumento significativo en el grupo con SM inducido y se correlacionó con el peso corporal, la circunferencia abdominal y el IMC.<sup>(74)</sup>

Los indicadores de EO estudiados fueron la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y CAT y los productos de oxidación de lípidos y proteínas, MDA y PAOP respectivamente. En los jóvenes hiperreactivos se constataron valores superiores de estas variables, con diferencias significativas en la actividad específica de la enzima SOD al compararlo con los normorreactivos. (Tabla 10)

**Tabla 10. Variables bioquímicas de estrés oxidativo según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos	Hiperreactivos	p
	n=34	n=18	
	Mediana (rango intercuartil)		
SOD (AE/mg)	0,048 (0,034 – 0,068)	0,077 (0,040 – 0,105)	0,042
CAT (AE/mg)	0,324 (0,190 – 0,414)	0,362 (0,222 – 0,572)	0,152
MDA (μmol/L)	0,911 (0,582 – 1,231)	1,139 (0,734 – 1,818)	0,181
PAOP (μmol/L/mg)	0,393 (0,176 – 0,789)	0,448 (0,288 – 0,905)	0,256

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. SOD: superóxido dismutasa. CAT: catalasa. MDA: malondialdehído. PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas. Fuente: Registros del laboratorio de química sanguínea

Los biomarcadores de inflamación y EO se asocian con alteraciones en las células endoteliales o células del músculo liso vascular, reconocidos como factores críticos que regulan la PA.<sup>(21, 63)</sup> En la HTA experimental se observa un incremento de los productos de oxidación de proteínas, incremento de los productos de oxidación de lípidos, disminución de los niveles de ON y disminución de la actividad de enzimas antioxidantes.<sup>(62)</sup>

El incremento de productos de la oxidación de lípidos y de proteínas (MDA y PAOP, respectivamente) en los hiperreactivos, sugiere que a nivel vascular pudiera estar involucrado el EO en las bases moleculares de alteraciones iniciales en la función endotelial. No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos grupos, lo cual puede deberse a que la muestra fue pequeña, lo que constituye una limitación de este estudio.



En la HTA aumenta la inflamación y el EO y conlleva a un envejecimiento vascular precoz. El EO se caracteriza por niveles altos de MDA, baja capacidad antioxidante en el plasma con disminución de la actividad de enzimas antioxidantes como SOD, CAT y glutatión peroxidasa y disminución en las reservas de glutatión.<sup>(18, 137)</sup> En los individuos hipertensos aparece un incremento de MDA y PAOP, lo cual coincide con los resultados encontrados en los jóvenes hiperreactivos

En la HTA, la actividad de la SOD se reduce, tanto en modelos animales como en pacientes hipertensos.<sup>(138)</sup> En un estudio realizado en la UCMVC se detectaron valores inferiores de la actividad de la SOD y CAT en niños prehipertensos e hipertensos con respecto a los normotensos.<sup>(139)</sup>

En este estudio, la actividad de las enzimas antioxidantes se encuentran aumentadas, a diferencia de lo reportado en la bibliografía en relación a individuos hipertensos. La muestra de este estudio es de jóvenes no hipertensos y pudiera ser que el incremento de la actividad de las enzimas antioxidantes sea parte de un mecanismo de defensa.

El incremento de la actividad de la SOD se asocia a determinadas situaciones en las que el organismo requiere contrarrestar el incremento de las ERO. En un modelo experimental de HTA inducida por angiotensina II en ratones, se encontraron aumentos en la expresión de SOD vascular como un mecanismo compensatorio para restaurar la homeostasis de la hemodinámica. En el músculo esquelético se detectan incrementos de la SOD ante un ejercicio de resistencia, que puede redistribuirse a los tejidos periféricos para combatir el EO.<sup>(140)</sup>

En el caso de los hiperreactivos, es probable que en estadios iniciales del proceso inflamatorio y de elevación de la PA se encuentre la SOD incrementada. Carminiti y colaboradores<sup>(63)</sup> plantean que cuando los valores de PA se incrementan por encima de 150 mm Hg, los valores de ERO permanecen constantes mientras que la capacidad antioxidante disminuye. Esta disminución provoca daño a las células endoteliales vasculares y la capacidad defensiva de la barrera antioxidante plasmática total es incapaz de superar el EO.

En los hiperreactivos, la actividad de la SOD se encuentra aumentada de manera significativa con respecto a los normorreactivos y esta enzima constituye la primera

línea de defensa del organismo ante las ERO; estas se generan en la cadena transportadora de electrones mitocondrial con la participación de los complejos respiratorios I y III.<sup>(75)</sup> A pesar de que las células endoteliales vasculares poseen menos mitocondrias que otras células, se reconoce que las mitocondrias tienen un papel fundamental en el origen de la disfunción endotelial asociada al EO. La SOD previene la generación excesiva de ERO a ese nivel y protege contra la reducción patológica de los niveles de ON.<sup>(63)</sup> Por lo que este resultado sugiere modificaciones a nivel de la vasculatura y concuerda con el incremento encontrado en los valores de la MPO en los jóvenes hiperreactivos.

El EO altera la función del endotelio, órgano determinante para el buen funcionamiento cardiovascular porque mantiene el tono vascular, tiene la capacidad de expresar moléculas de adhesión, garantiza una superficie no trombogénica, sintetiza y libera sustancias reguladoras.<sup>(85)</sup> El incremento de las ERO reducen los niveles de ON, inducen invasión de monocitos, elevan la peroxidación de lípidos, promueven cambio de fenotipo de las células del músculo liso vascular, conducen a la inflamación, alteran las respuestas vasculares y el tono vasomotor.<sup>(21, 63)</sup> Esto conlleva a una pérdida de la vasodilatación dependiente del endotelio con incremento de la RPT y una respuesta presora exagerada al ejercicio en los jóvenes hiperreactivos.

La disfunción endotelial y el estado de inflamación crónica forman un círculo vicioso asociado a la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, en el cual el EO es un factor patogénico clave.<sup>(20, 21)</sup> El EO amplifica la elevación de la PA en presencia de otros factores prohipertensivos como Ang II, ET-1, aldosterona y sal, por lo que contribuye a la aparición de HTA.<sup>(62)</sup>

Diversos autores plantean, que la rigidez arterial y la disfunción endotelial vascular predicen eventos futuros de ECV, independientemente de otros factores de riesgo, por lo que es importante abordarlas como estrategia para prevenir y controlar, tanto las ECV como la HTA.<sup>(64, 69, 131)</sup> Las modificaciones detectadas en los hiperreactivos revelan la necesidad de implementar estrategias preventivas de salud, a través de modificaciones en los estilos de vida como dieta saludable, práctica sistemática de

ejercicios y evitar los hábitos tóxicos involucrados en el desarrollo de un proceso inflamatorio crónico y el EO.

En la Tabla 11 se observa, que la MPO mostró una relación lineal prácticamente nula con las PA en estado basal y sin asociaciones significativas. Sin embargo, se evidenció una correlación lineal directa y significativa con las PA al segundo minuto de la prueba.

**Tabla 11. Correlaciones entre la mieloperoxidasa y las presiones arteriales basales y durante la prueba del peso sostenido en los jóvenes estudiados**

Correlaciones		PAS basal	PAD basal	PAM basal	PAS 2 <sup>do</sup> min	PAD 2 <sup>do</sup> min	PAM 2 <sup>do</sup> min
<b>MPO (mmol/L)</b>	Rho de Spearman	0,026	0,139	0,096	0,201	0,220	0,213
	p	0,808	0,198	0,377	0,062	0,040	0,048

Prueba estadística: coeficiente de correlación Rho de Spearman. p: significación estadística. MPO: mieloperoxidasa. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos

Estos resultados permiten plantear, que aquellos jóvenes con mayor actividad de la MPO mostraron valores mayores de PAD al finalizar la prueba, lo cual pudiera estar relacionado con el fenómeno de que existen modificaciones a nivel del endotelio vascular; esto hace que los vasos respondan con mayor vasoconstricción a los dos minutos de la prueba con un incremento de la resistencia vascular y aumento de la PAD al ejercicio.

El incremento de los parámetros bioquímicos de EO junto al incremento de la actividad enzimática de la MPO, sugieren modificaciones iniciales de un proceso inflamatorio y de EO en los hiperreactivos. Esto pudiera generar cambios estructurales y funcionales de la pared vascular en el futuro, con el consiguiente aumento de la rigidez arterial, de la RPT y el aumento permanente de la PA.

Este resultado, junto con el incremento de la actividad del SNS, potencia en los hiperreactivos la probabilidad de un incremento sostenido de la PA. La vasoconstricción se debe a un aumento de la actividad simpática, por disregulación del tono vascular por los factores locales o por trastornos en los canales iónicos del músculo liso vascular contráctil.<sup>(51)</sup> En los jóvenes hiperreactivos se demostraron

modificaciones en dos de estos factores: un aumento de la actividad simpática y en los biomarcadores de la función endotelial, ambos conducen a un incremento de la vasoconstricción, con el consiguiente incremento de la RPT y de la PA.

Dutra Márquez y colaboradores<sup>(44)</sup> plantean, que la HRCV en individuos con PA en reposo normal predice el riesgo de HTA de nueva aparición y entre los principales mecanismos subyacentes están las alteraciones en la función endotelial y el aumento de la activación neurohormonal relacionada con el ejercicio. En ambos se detectan modificaciones iniciales en los hiperreactivos estudiados.

### **3.4. Morfología y hemodinamia cardiaca en los grupos de normorreactivos e hiperreactivos**

Cambios en la morfología y la función del VI pueden aparecer desde la prehipertensión, lo cual resalta la importancia de estudios ecocardiográficos desde estadios tempranos de elevación de la PA.<sup>(51, 141)</sup> El estudio de la morfología del VI resulta importante, pues existe una relación continua entre la MVI, la PA y el riesgo cardiovascular, por cada incremento de 25 g/m<sup>2</sup> de la MVI, el riesgo cardiovascular aumenta un 20 %.<sup>(6)</sup>

Las guías de HTA recomiendan el uso de la ecocardiografía para la detección de la HVI en los individuos hipertensos,<sup>(1, 6, 7)</sup> pero esta aparece en estadios más avanzados de una PA alta. Los jóvenes hiperreactivos presentaron valores superiores en las variables relacionadas con la morfología ventricular con respecto a los normorreactivos, excepto para el IMVI. No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos grupos. (Tabla 12)

En individuos normotensos sanos o en la hipertensión temprana de grado leve no se observa la HVI,<sup>(142)</sup> por lo que, los resultados encontrados reflejan las características propias de la población estudiada, constituida por individuos jóvenes no hipertensos. Estos resultados coinciden con el estudio de Vargas y colaboradores<sup>(141)</sup> que estudiaron pacientes hipertensos de diagnóstico reciente, no encontraron relación entre la PAS y PAD en 24 h con la MVI y la FEVI, pues estas modificaciones ocurren años después de instaurada la enfermedad.

**Tabla 12. Variables ecocardiográficas de la morfología ventricular izquierda según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=36	Hiperreactivos n=24	p
	Mediana (rango intercuartil)		
DdVI (mm)	41,30 (37,26– 49,60)	43,63 (43,10 – 46,00)	0,272
PPd (mm)	6,70 (5,94 – 7,20)	6,95 (6,80 – 7,90)	0,139
SIVd (mm)	6,85 (6,30 – 7,60)	7,00 (6,40 – 7,65)	0,133
MVI (g)	109,87 (91,67 – 125,37)	116,34 (106,73 – 143,06)	0,101
IMVI (g/m²)	51,52 (46,08 – 55,97)	48,82 (45,85 – 54,31)	0,434
GRP (mm)	0,28 (0,26 – 0,30)	0,31 (0,30 – 0,33)	0,634

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. DdVI: diámetro telediastólico interno del ventrículo izquierdo. PPd: grosor de la pared posterior. SIVd: grosor del tabique interventricular. MVI: masa del ventrículo izquierdo. IMVI: índice de la MVI. GRP: grosor relativo de la pared.

Fuente: Registros de la consulta de ecocardiografía

En el estudio realizado por Carmona y colaboradores<sup>(9)</sup> se observaron cambios funcionales y estructurales en el ecocardiograma en un grupo de hiperreactivos con edades entre 16 y 40 años. A diferencia de lo expuesto anteriormente, un tercio de los hiperreactivos presentaban ya HVI. En ese estudio el grupo de los hiperreactivos no mostró características homogéneas, lo cual puede deberse al tiempo de evolución de la HRCV, si se considera a los individuos HRCV como un estado de transición hacia la HTA, algunos pudieran estar más cerca al estado hemodinámico de los hipertensos.

Los efectos cardíacos más importantes de la HTA se relacionan con el aumento de la poscarga, contra la que el corazón se debe contraer y la aterosclerosis acelerada de las arterias coronarias. La PA elevada con el consiguiente aumento de la poscarga, incrementa la tensión parietal del ventrículo izquierdo que se compensa con la hipertrofia. La hipertrofia concéntrica es la forma normal de compensación, aunque las enfermedades que elevan la PA con incremento del volumen circulante

pueden provocar hipertrofia excéntrica y dilatación de las cavidades.<sup>(51)</sup> Pero estos cambios no se encuentran cuando la elevación de la PA lleva poco tiempo de evolución.

En cuanto a la función sistólica del VI, se observa que los individuos hiperreactivos presentaron valores superiores en el IVTD, IVL, GC e ICa, sin diferencias significativas entre ambos grupos. (Tabla 13)

**Tabla 13. Variables ecocardiográficas de la función sistólica del ventrículo izquierdo según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=36	Hiperreactivos n=24	p
	Mediana (rango intercuartil)		
IVTD (mL/m <sup>2</sup> )	47,10 (39,52 – 52,15)	47,47 (42,89 – 49,93)	0,326
IVTS (mL/m <sup>2</sup> )	13,43 (11,80 – 16,57)	13,10 (12,07 – 18,11)	0,399
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	31,40 (27,80 – 36,01)	32,53 (29,15 – 35,92)	0,342
VS (mL)	75,00 (52,60 – 83,15)	68,85 (63,68 – 82,18)	0,228
GC (L/min)	5,93 (4,07 – 6,59)	6,57 (4,84 – 8,33)	0,114
ICa (L/min/m <sup>2</sup> )	2,40 (1,88 – 3,13)	3,01 (2,70 – 3,29)	0,701
FEVI (%)	71,40 (66,15 – 74,85)	69,00 (64,25 – 74,85)	0,854

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. IVTD: índice del volumen telediastólico. IVTS: índice del volumen telesistólico. VS: volumen telesistólico. IVL: índice volumen latido. GC: gasto cardíaco. ICa: índice cardíaco. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Fuente: Registros de la consulta de ecocardiografía

En el grupo de los hiperreactivos se evidencia un incremento del IVL, GC e ICa con respecto a los normorreactivos, aunque dentro de rangos normales y sin diferencias significativas entre ambos grupos. La respuesta hemodinámica al incremento de la PA depende en gran medida del tiempo de evolución, los datos de estudios longitudinales sugieren que, como promedio, la progresión de la HTA desde ligera hasta severa es paralela a la evolución hemodinámica y se describen tres períodos

hemodinámicos fundamentales: índice cardíaco aumentado con RPT normal, índice cardíaco normal con RPT aumentada e índice cardíaco disminuido con RPT marcadamente elevada.<sup>(9)</sup>

Encontrar una tendencia al incremento del GC e ICa en el grupo de jóvenes hiperreactivos, puede indicar el inicio de una respuesta hemodinámica anormal que con el tiempo tiene probabilidades de evolucionar hacia una HTA manifiesta. Un estudio realizado en Villa Clara, Cuba, por Carmona y colaboradores<sup>(9)</sup> en 60 jóvenes normorreactivos e hiperreactivos encontraron una discreta elevación del ICa en los hiperreactivos. Consideran, que este resultado se debe a que esos hiperreactivos se encontraban en regresión de una fase hipercinética, que es la más precoz en la HTA, para avanzar a la fase de GC normal con resistencias periféricas elevadas.

Esos autores reportan, que los hiperreactivos presentaron índices de resistencia periférica total, índice de trabajo externo del VI por latido y estrés parietal telesistólico del VI significativamente superiores a los observados en los individuos normorreactivos. El mayor trabajo externo del VI fue debido al incremento de la PAM, pues el volumen sistólico fue similar en ambos grupos.<sup>(9)</sup>

Resultados similares a los encontrados en este estudio, en el que los hiperreactivos presentaron valores superiores de la mediana y del rango intercuartílico del GC con respecto a los normorreactivos. Este incremento del GC se debe al incremento de la FC, pues el VS fue menor en los hiperreactivos.

En la Tabla 14 se muestran las variables de la función diastólica del VI. Los valores del tiempo de desaceleración de E y el cociente E/A resultaron menores en los hiperreactivos, con diferencias significativas al comparar con los normorreactivos ( $p = 0,040$  y  $p = 0,026$ , respectivamente).

Las variables relacionadas a la onda A mostraron valores superiores en los hiperreactivos, sin diferencias significativas entre ambos grupos. El tiempo de relajación isovolumétrica resultó mayor en el grupo de los normorreactivos con una mediana de 84,00 ms respecto a los hiperreactivos con una mediana de 78,00 ms sin diferencias significativas entre ambos grupos.

**Tabla 14. Variables ecocardiográficas de la función diastólica del ventrículo izquierdo según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=36	Hiperreactivos n=24	p
	Mediana (rango intercuartil)		
Onda E (cm/seg)	80,60 (73,25 – 96,25)	85,85 (75,50 – 97,08)	0,555
Pendiente E (cm/seg²)	650,50 (520,50 – 851,50)	896,60 (764,00 – 1119,00)	0,013
TDE (ms)	121,00 (111,50 – 138,50)	88,00 (84,50 – 96,25)	0,040
Onda A (cm/seg)	44,20 (40,40 – 56,75)	62,55 (52,73 – 68,70)	0,256
Pendiente A (cm/seg²)	594,00 (528,75 – 739,50)	755,00 (702,00 – 1014,00)	0,088
TDA (ms)	74,00 (67,00 – 81,00)	77,50 (65,50 – 94,75)	0,632
Cociente E/A	1,83 (1,40 – 2,10)	1,55 (1,26 – 1,80)	0,026
TRIV (ms)	84,00 (72,00 – 88,00)	78,00 (72,00 – 84,00)	0,167

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. TDE: tiempo de desaceleración de E. TDA: tiempo de desaceleración de A. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Fuente: Registros de la consulta de ecocardiografía

Las modificaciones más relevantes del estudio hemodinámico cardiaco en esta investigación están dadas por el incremento significativo en la FC en los individuos hiperreactivos, con predominio de la actividad simpática y las modificaciones en la función diastólica, fundamentalmente en el cociente E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E.

La velocidad de flujo transmitral en un momento temporal concreto refleja el gradiente de presión entre las cavidades. La onda E se produce durante la diástole precoz cuando se llena de forma pasiva el ventrículo. La onda A representa la velocidad del flujo de sangre durante la diástole tardía y la contracción auricular.<sup>(57)</sup> Cuando la relajación está intacta y se produce con rapidez, genera presiones intraventriculares negativas al inicio de la diástole que provocan efecto de succión, lo que facilita el llenado sin elevar las presiones auriculares.<sup>(53)</sup>



Las alteraciones de la función diastólica del VI se presentan precozmente y pueden preceder a la hipertrofia, se encuentran en fases tempranas de la HTA.<sup>(9, 57)</sup> La relajación retardada del VI corresponde a la etapa inicial de la disfunción diastólica y se caracteriza por una disminución en la onda E, un aumento compensatorio en la onda A y una disminución correspondiente en el cociente E/A.<sup>(57)</sup>

En los hiperreactivos se incrementaron los valores de ambas ondas, pero el incremento de velocidad máxima de la onda A resultó mayor con respecto a la velocidad máxima de la onda E, por lo que el cociente E/A fue menor en los hiperreactivos. Estos resultados sugieren modificaciones iniciales en la relajación del ventrículo izquierdo en los hiperreactivos con respecto a los normorreactivos.

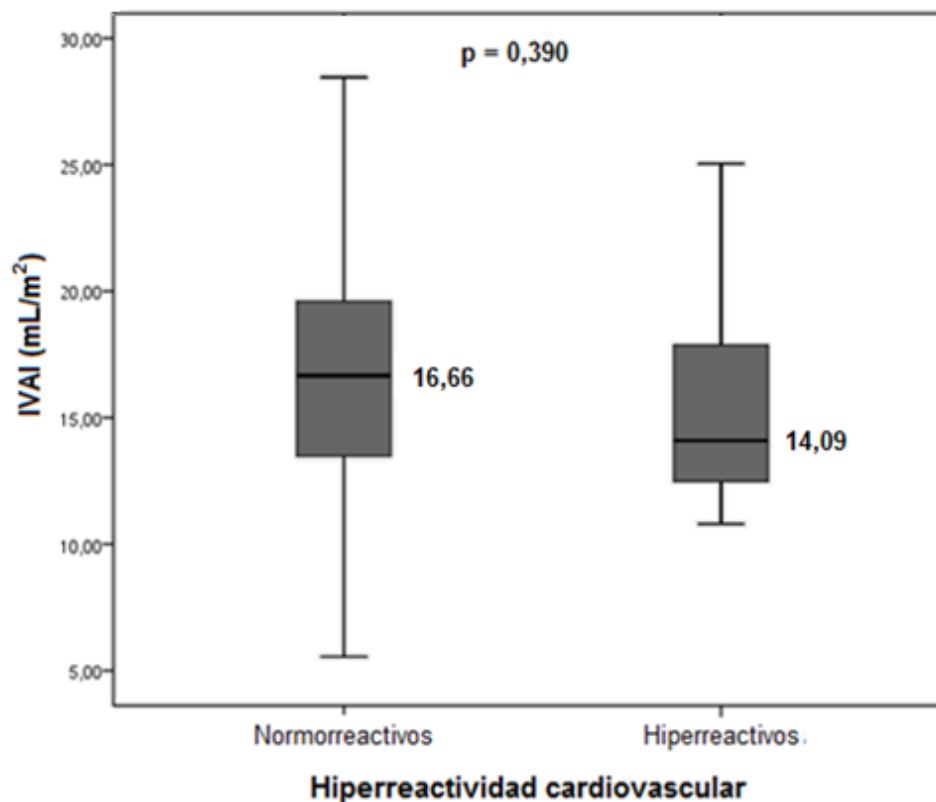
En el estudio realizado por Carmona y colaboradores<sup>(9)</sup> encontraron una onda A significativamente mayor en los jóvenes hipertensos, en el grupo de hiperreactivos la onda A fue superior sin diferencias significativas con respecto a los controles e hipertensos. La elevación significativa del valor pico de la onda A indica que comienza a modificarse el patrón de relajación. La onda A se produce por contribución del funcionamiento auricular izquierdo, lo que influye sobre dicho evento la distensibilidad ventricular, la onda E es directamente proporcional a la presión y a la velocidad de relajación del VI.

Diversos autores plantean, que las alteraciones en la función diastólica del VI son las primeras manifestaciones que se muestran en la HTA de recién comienzo y de grado leve,<sup>(124, 142, 143)</sup> por lo que si se considera la HRCV como un estado de transición hacia la HTA, se justifica que se observen las modificaciones encontradas en los hiperreactivos, en el presente estudio, sin llegar a valores patológicos.

En estudios con hipertensos sin comorbilidades se demostró, que existe una asociación entre la disfunción miocárdica subclínica y la disfunción del SNA. La relación de ondas E/A fue una de las que se asoció con el predominio simpático. Estos resultados sugieren que en una etapa temprana del desarrollo de la HTA existe una disfunción hemodinámica del sistema cardiovascular, probablemente inducida por la disfunción del SNA.<sup>(124, 143)</sup> Esto pudiera estar en correspondencia con los resultados encontrados, los jóvenes hiperreactivos estudiados presentan un

predominio de la actividad simpática sobre el corazón, comprobado a través del estudio de la VFC y tienen un cociente E/A menor que los normorreactivos.

El aumento crónico en la poscarga del VI conlleva a cambios adaptativos en su estructura como la HVI y a la dilatación de la AI. Las funciones auriculares izquierdas de reservorio y bomba aumentan en pacientes hipertensos, estos tienden a presentar mayor VAI asociado a una mayor fracción de vaciamiento auricular izquierdo.<sup>(141)</sup> Estos hallazgos observados dentro de la fisiopatología de la HTA requieren de tiempo de evolución del incremento de la poscarga del VI, por lo que, no deben aparecer en estadios tempranos. En la Figura 2 se observa, que no existieron diferencias significativas en los valores del IVAI entre ambos grupos.



**Figura 2. Índice del volumen de la aurícula izquierda según grupos de estudio**

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. IVAI: índice del volumen de la aurícula izquierda.

Fuente: Registros de la consulta de ecocardiografía

Antes de que aparezcan cambios estructurales en el ventrículo, pueden existir cambios en la morfología y funcionamiento de la AI. Dado que la AI es sensible a los cambios en la presión de llenado del VI, es predecible que la HTA, al aumentar el TRIV y en su momento la tensión de la pared producto de la hipertrofia, lleve a cambios estructurales en la AI. Se conoce poco acerca del momento en que ocurren estos cambios y se han publicado escasos estudios sobre los cambios en AI en pacientes que aún no tienen manifestaciones clínicas de complicaciones relacionadas con la HTA.<sup>(144)</sup>

Similares resultados se presentan en este estudio, pues los volúmenes de la AI no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos estudiados. Esto puede explicarse, porque estos individuos son jóvenes y aparentemente sanos, en los que se buscan modificaciones iniciales; en este caso, son en la función diastólica del VI con respecto a los normorreactivos, sin modificaciones aún en el TRIV ni en los volúmenes de la AI.

La mayoría de las variables ecocardiográficas estudiadas no mostraron correlaciones significativas con las presiones arteriales. En la Tabla 15 se muestran aquellas, en las que se encuentran correlaciones significativas, las cuales son las variables hemodinámicas relacionadas con estadios tempranos de incremento de la PA; se observa que los coeficientes de correlación son débiles.

Se constató, que la velocidad de la onda E correlacionó, inversa y significativamente con las PAS. El cociente E/A correlacionó de manera inversa con las presiones obtenidas al finalizar la prueba; así mismo, resultó el GC, pero de manera positiva. Las mediciones de la morfología del ventrículo izquierdo correlacionaron de manera directa con las PAS, tanto basales como a los dos minutos de la prueba. Los jóvenes con incremento de las presiones arteriales, fundamentalmente sistólicas mostraron un incremento significativo de la PPd, SIVd y MVI.

**Tabla 15. Correlaciones entre las variables ecocardiográficas y las presiones arteriales basales y durante la prueba del peso sostenido en los jóvenes estudiados**

Correlaciones		PAS basal	PAD basal	PAM basal	PAS 2 <sup>do</sup> min	PAD 2 <sup>do</sup> min	PAM 2 <sup>do</sup> min
DdVI (mm)	Rho de Spearman	0,273	0,146	0,198	0,287	0,164	0,217
	p	0,035	0,264	0,129	0,026	0,211	0,095
PPd (mm)	Rho de Spearman	0,288	0,224	0,254	0,336	0,197	0,249
	p	0,025	0,085	0,050	0,009	0,131	0,055
SIVd (mm)	Rho de Spearman	0,220	0,214	0,229	0,316	0,145	0,218
	p	0,041	0,100	0,078	0,014	0,271	0,094
MVI (g)	Rho de Spearman	0,320	0,199	0,251	0,375	0,189	0,263
	p	0,013	0,128	0,053	0,003	0,147	0,042
GC (L/min)	Rho de Spearman	0,189	0,233	0,242	0,305	0,262	0,283
	p	0,148	0,073	0,062	0,018	0,043	0,029
Onda E (cm/seg)	Rho de Spearman	-0,318	-0,111	-0,198	-0,287	-0,120	-0,199
	p	0,013	0,400	0,130	0,026	0,363	0,128
Onda A (cm/seg)	Rho de Spearman	-0,080	0,042	0,015	0,130	0,214	0,186
	p	0,545	0,752	0,910	0,322	0,101	0,154
Cociente E/A	Rho de Spearman	-0,107	-0,134	-0,143	-0,295	-0,292	-0,309
	p	0,414	0,307	0,277	0,022	0,023	0,016

Prueba estadística: coeficiente de correlación Rho de Spearman. p: significación estadística. DdVI: diámetro telediastólico interno del ventrículo izquierdo. PPd: grosor de la pared posterior. SIVd: grosor del tabique interventricular. MVI: masa del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardiaco. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos

Las correlaciones de la morfología del VI con las PA, fundamentalmente sistólicas, pudieran estar dadas por las modificaciones que genera el incremento de la

poscarga sobre el VI. La correlación del cociente E/A con las PA al segundo minuto de la PPS, sugiere que estas modificaciones funcionales de relajación del VI se asocian con los mecanismos que se activan ante un ejercicio físico. Estos resultados corroboran la importancia de detectar la HRCV.

Lip y colaboradores<sup>(52)</sup> plantean, que existe asociación entre la morfología ventricular con la PA, incluso en individuos no hipertensos. La MVI muestra una continua relación con la PA, sin que exista un umbral de PA para el desarrollo de HVI. Similares resultados se encontraron en este estudio, donde la MVI muestra correlación directa y significativa con las PAS y PAM, tanto basales como a los dos minutos de la prueba.

Es importante, comprender el papel de la carga de riesgos adquirida durante el curso de la vida para poder proporcionar una prevención efectiva. En las poblaciones adultas, el sobrepeso, la resistencia a la insulina y la PAS elevada son factores de riesgo modificables bien conocidos para las alteraciones cardíacas con la fracción de eyección preservada.<sup>(145)</sup>

En un estudio realizado en pacientes hipertensos, Delgado y colaboradores<sup>(146)</sup> concluyen, que las cifras de PA elevada, el IMC mayor, la edad avanzada y el sexo masculino se correlacionaron con el desarrollo de una morfología anormal del VI durante cuatro años. En otro estudio de 488 pacientes, entre los factores asociados a HVI fueron la HTA, la edad mayor a 60 años y la obesidad.<sup>(142)</sup>

Los cambios subclínicos en la función sistólica y diastólica del VI se pueden detectar, incluso a niveles de PA por debajo del rango hipertensivo. Tran y colaboradores<sup>(143)</sup> en un estudio a 346 participantes entre 11 y 19 años, demuestran que los de medio y alto riesgo tenían mayor adiposidad, reacciones metabólicas más adversas y FEVI, significativamente más bajas que los del grupo de bajo riesgo. La PA y la adiposidad fueron determinantes significativos de la función sistólica y diastólica del VI.

La disminución de la función diastólica del VI es una alteración funcional del corazón que aparece en los primeros estadios de la PA elevada, por lo que es importante el estudio de las variables que inciden en esta desde edades tempranas. Heiskanen y colaboradores<sup>(145)</sup> en un estudio longitudinal de 30 años muestran que la PAS

elevada y el aumento de la adiposidad en la infancia se asocian con una menor función diastólica del VI en la edad adulta.

La carga acumulada de la adiposidad, la actividad física y la PAS en la infancia se asoció con peor función diastólica del VI a las edades de 34 a 49 años en una muestra del Cardiovascular Risk in Young Finns Study, los cuales fueron independientes del grado del mismo factor de riesgo en la edad adulta.<sup>(145)</sup> Esto respalda los beneficios de evitar la alta adiposidad y adoptar un estilo de vida físicamente activo desde la infancia.

### 3.5. Indicadores bioquímicos metabólicos en los jóvenes normorreactivos e hiperreactivos

Los valores de los parámetros bioquímicos metabólicos en los jóvenes se encontraban dentro del rango de normalidad; esto se corresponde con las características de la muestra. Se estudiaron estos parámetros porque la HTA y la dislipidemia a menudo acompañan a la resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina; esta agrupación de factores de riesgo suele acompañar a la obesidad, en particular de distribución abdominal.<sup>(85)</sup> (Tabla 16)

**Tabla 16. Variables bioquímicas metabólicas según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos	Hiperreactivos	p
	n=50	n=50	
	Mediana (rango intercuartil)		
Glucemia (mmol/L)	4,50 (4,20 – 4,70)	4,00 (3,80 – 4,38)	0,001
Colesterol (mmol/L)	3,20 (2,90 – 3,73)	4,20 (3,70 – 4,50)	0,0001
HDLc (mmol/L)	0,97 (0,88 – 1,12)	0,99 (0,93 – 1,14)	0,632
LDLc (mmol/L)	1,89 (1,48 – 2,19)	2,63 (2,04 – 2,93)	0,0001
TAG (mmol/L)	0,80 (0,72 – 1,10)	0,82 (0,72 – 1,09)	0,888

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. HDLc: lipoproteínas de alta densidad. LDLc: lipoproteínas de baja densidad. TAG: triacilglicéridos.

Fuente: Registros del laboratorio clínico

El grupo de los hiperreactivos mostró una mediana y valores del rango intercuartílico de la glucemia inferiores con diferencias significativas con respecto a los

normorreactivos. Los valores de CT y LDLc fueron significativamente superiores en los hiperreactivos con respecto a los normorreactivos. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para los valores de HDLc y TAG.

Los hiperreactivos se caracterizaron por presentar mayor IMC, CC, CCa e ICT. El incremento del tejido adiposo conduce a un perfil dislipémico característico. Un fallo en la función del tejido adiposo en la captación de la grasa procedente de la dieta, con un estado permanente de liberación de ácidos grasos libres, conduce a dislipidemias como el HDLc bajo, el IRA elevado o niveles LDLc elevados.<sup>(85, 147)</sup>

Las dislipidemias provocan disfunción del endotelio vascular, aún antes de que se forme la placa ateromatosa, debido a que las dislipidemias condicionan un déficit en la síntesis de ON, esto conduce a un aumento del tono de la pared vascular, aumento de la reactividad vascular y de la resistencia vascular periférica.<sup>(148)</sup>

Resultados similares reportan Cheng y colaboradores,<sup>(149)</sup> en un estudio de 117 056 adultos de 11 ciudades en China, en el que los perfiles lipídicos fueron significativamente diferentes en la población hipertensa respecto a la población normotensa. El CT y el LDLc se asociaron fuertemente con la incidencia de HTA. Los niveles de CT y LDLc muestran una asociación positiva, HDLc muestra una asociación negativa, mientras que los TAG no se asocian significativamente con el riesgo de HTA. Otro estudio de 2 740 individuos hipertensos y controles muestra que las personas con dislipidemias tienen mayor riesgo de HTA.<sup>(150)</sup>

La HTA se asocia a insulinoresistencia, con la consiguiente hiperinsulinemia e hiperglucemia. La insulinoresistencia, inducida por la obesidad, se asocia a un desequilibrio desfavorable en la producción endotelial de mediadores que regulan el tono vascular. Los pacientes hipertensos muestran curvas de sobrecarga de glucosa anormales.<sup>(85)</sup>

En este estudio, los valores de glucemia están dentro del rango normal en todos los jóvenes; sin embargo, en los jóvenes hiperreactivos se encontraron valores inferiores que en los normorreactivos. Este resultado difiere de lo reportado para individuos hipertensos, los que se caracterizan por estados de hiperinsulinemia e hiperglicemia.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa y su relación con la regulación de la PA transitan por diferentes estados. Sasaki y colaboradores<sup>(151)</sup> en un estudio realizado en Japón, de 19 166 individuos con diferentes estados de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, reportaron que existen diferencias en cuanto a la influencia de la glucemia y la insulinoresistencia en el control de la PA según las etapas de alteración del metabolismo de la glucosa y la prevalencia de HTA aumentó en las etapas superiores.

La relación entre la resistencia a la insulina y el incremento de la PA es un fenómeno complejo y multifactorial que comprende una base genética y diversos factores ambientales.<sup>(152)</sup> Los hiperreactivos estudiados son jóvenes que aún no son hipertensos; este hallazgo pudiera sugerir modificaciones iniciales fisiológicas de incremento de insulina y previas al estado de hiperglicemia, serían necesarios estudios que determinen los niveles de insulina y llegar a un mejor entendimiento de los cambios que acontecen en estos jóvenes en etapas previas al incremento mantenido de la PA.

En cuanto a los índices aterogénicos calculados, se observa que los hiperreactivos muestran valores superiores del IRA y el coeficiente aterogénico, con diferencias significativas con respecto a los normorreactivos. (Tabla 17)

**Tabla 17. Índices aterogénicos en normorreactivos e hiperreactivos**

Variables	Normorreactivos	Hiperreactivos	p
	n=50	n=50	
	Mediana (rango intercuartil)		
IRA	3,32 (2,89 – 3,85)	4,16 (3,50 – 4,47)	0,0001
TAG/HDLc	0,78 (0,66 – 1,21)	0,86 (0,63 – 1,09)	0,984
Coeficiente aterogénico	2,32 (1,89 – 2,85)	3,16 (2,50 – 3,47)	0,0001

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. IRA: índice de riesgo aterogénico. HDLc: lipoproteínas de alta densidad. TAG: triacilglicéridos.

Fuente: Modelo individual de recolección de datos

Diversos estudios muestran, que los índices aterogénicos se asocian a un incremento de la PA. <sup>(100, 149, 153, 154)</sup> En 323 pacientes con presencia de



aterosclerosis subclínica, se encontró aumento significativo de los índices aterogénicos de Castelli y LDLc/HDLc.<sup>(155)</sup>

Cheng y colaboradores<sup>(149)</sup> mostraron, que el CT y las LDLc se relacionan con más fuerza a la HTA y el coeficiente aterogénico tuvo un buen valor predictivo de la incidencia de HTA en las mujeres. En la India, los resultados de una investigación en 250 hipertensos y 250 normotensos reportan que el IRA y el coeficiente aterogénico, aumentaron significativamente en los sujetos hipertensos esenciales en comparación con los controles.<sup>(153)</sup>

No solo el aumento de los índices aterogénicos en los hiperreactivos representa un riesgo incrementado de aterogénesis, debe tenerse en cuenta el incremento de las LDLc junto con el incremento de la actividad enzimática de la MPO en estos jóvenes. La MPO participa en la oxidación de las LDLc,<sup>(72, 74)</sup> lo que conlleva al desarrollo de cambios degenerativos en las paredes vasculares y placas de ateroma.

Los valores del índice de adiposidad visceral y los productos de acumulación lipídica resultan superiores en los hiperreactivos, con diferencias significativas entre ambos grupos para el LAP. Estos resultados revelan modificaciones anatómicas y fisiológicas asociados al depósito de grasa visceral. (Tabla 18)

**Tabla 18. Índice de adiposidad visceral y productos de acumulación lipídica según grupos de estudio**

Variables	Normorreactivos n=50	Hiperreactivos n=50	p
	Mediana (rango intercuartil)		
VAI	1,15 (0,95 – 1,68)	1,49 (1,19 – 1,94)	0,163
LAP	10,53 (6,20 – 16,28)	14,24 (8,76 – 20,90)	0,035

Prueba estadística: U de Mann-Whitney. p: significación estadística. VAI: índice de adiposidad visceral. LAP: productos de acumulación lipídica.

Fuente: Modelo individual de recolección de datos

El IMC carece de poder discriminatorio entre los tejidos grasos y magros, lo que conduce a una marcada variación en las enfermedades metabólicas, entre individuos con niveles similares de adiposidad según lo determinado por el IMC. El

LAP y el VAI pueden estimar mejor la adiposidad visceral sin la utilización de imágenes, ambos utilizan parámetros antropométricos y bioquímicos metabólicos. El LAP expresa el índice de los cambios anatómicos y fisiológicos asociados con el depósito de grasa visceral sobre la sobreacumulación de peso menos específica. El VAI es un buen indicador del tejido adiposo visceral medido con resonancia magnética.<sup>(156)</sup>

Los jóvenes hiperreactivos presentaron mayor adiposidad visceral con respecto a los normorreactivos, con valores superiores en la mediana y en el rango intercuartílico en el VAI y el LAP. Estos índices se asocian a otros factores de riesgo cardiovasculares como individuos hipertensos con IMC normales,<sup>(156)</sup> a la obesidad y el síndrome metabólico,<sup>(157)</sup> pueden ayudar a evaluar la función de los adipocitos y son indicadores efectivos para el diagnóstico de fenotipos de obesidad.<sup>(158)</sup>

Sun y colaboradores<sup>(159)</sup>, en un análisis de 2 875 participantes sin antecedentes de ECV del estudio PRECISE (Polyvascular Evaluation for Cognitive Impairment and Vascular Events), encontraron que el VAI y LAP tienen una asociación positiva con la aterosclerosis en mujeres, aportaron evidencia de la relación entre la adiposidad visceral y la carga aterosclerótica y apoyan la evidencia de que VAI y LAP pueden ser indicadores valiosos para predecir la aterosclerosis coronaria y extracraneal en la población general. El incremento de estos índices en los jóvenes hiperreactivos refuerza el incremento del riesgo de aterogénesis con respecto a los normorreactivos, con las consiguientes consecuencias en el incremento de la PA. En cuanto a las correlaciones entre las variables bioquímicas metabólicas y las presiones arteriales (Tabla 19), se encontró que la glucemia, el colesterol, las LDLc, el IRA, el coeficiente aterogénico y el LAP son las principales variables que correlacionan de manera significativa, con las presiones arteriales basales y al segundo minuto de la PPS.

La glucemia mostró una correlación inversa y débil con las presiones arteriales basales y las del segundo minuto de la prueba. El colesterol mostró correlaciones moderadas con las presiones arteriales al segundo minuto de la prueba. Las LDLc es la variable que mostró mayor coeficiente de correlación, se observa una correlación directa y moderada con las PA basales y al segundo minuto. El IRA, el

coeficiente aterogénico y el LAP correlacionaron significativamente, de manera directa y moderada con las PA, en mayor medida con las PAS basales.

**Tabla 19. Correlaciones entre los indicadores bioquímicos metabólicos y las presiones arteriales basales y durante la prueba del peso sostenido en los jóvenes estudiados**

Correlaciones		PAS basal	PAD basal	PAM basal	PAS 2 <sup>do</sup> min	PAD 2 <sup>do</sup> min	PAM 2 <sup>do</sup> min
Glucemia (mmol/L)	Rho de Spearman	-0,285	-0,322	-0,319	-0,327	-0,238	-0,286
	p	0,006	0,002	0,002	0,001	0,022	0,006
CT (mmol/L)	Rho de Spearman	0,366	0,298	0,352	0,413	0,419	0,454
	p	0,0001	0,004	0,001	0,0001	0,0001	0,0001
LDLc (mmol/L)	Rho de Spearman	0,550	0,480	0,546	0,545	0,545	0,588
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
IRA	Rho de Spearman	0,429	0,389	0,436	0,392	0,434	0,462
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Coef aterogénico	Rho de Spearman	0,429	0,389	0,436	0,392	0,434	0,462
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
LAP	Rho de Spearman	0,425	0,323	0,396	0,309	0,236	0,270
	p	0,0001	0,002	0,0001	0,003	0,025	0,010

Prueba estadística: coeficiente de correlación Rho de Spearman. p: significación estadística. CT: colesterol total. LDLc: lipoproteínas de baja densidad. IRA: índice de riesgo aterogénico. LAP: productos de acumulación lipídica. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PAM: presión arterial media.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos

Estudios transversales respaldan la hipótesis de la interrelación biológica entre la PA y los lípidos, mientras que la relación entre los perfiles de lípidos y el riesgo de HTA de nueva aparición se confirma, aún más, en estudios de cohortes.<sup>(149)</sup> Las dislipidemias provocan aumento del tono de la pared vascular, lo que conlleva a un aumento de la RPT con el consiguiente aumento de la PA.<sup>(160)</sup>

Los lípidos pueden estar involucrados en los siguientes mecanismos que conducen a un incremento de la PA: 1. Pueden actuar sobre las células endoteliales vasculares y afectar la producción, liberación y función del ON; 2. La dislipidemia puede provocar hipertrofia de las células del músculo liso y depósito de colágeno y puede inducir daño a los capilares renales; 3. Algunos genes que interactúan de manera idéntica entre la hiperlipidemia y la HTA; 4. Las anomalías lipídicas y la resistencia a la insulina se asocian con la estimulación simpática.<sup>(149)</sup>

Las correlaciones significativas de estas variables con el grado de reactividad cardiovascular y, fundamentalmente, con los valores de PA basales, sugieren que su control debe constituir un punto de atención en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

### **3.6. Variables que discriminan a los jóvenes hiperreactivos de los normorreactivos**

Desde etapas tempranas de transición a la HTA como es la HRCV, están presentes modificaciones en los mecanismos de control de la PA. El análisis a través de las curvas ROC permitió obtener la capacidad discriminativa que tienen las variables estudiadas para la HRCV.

Se observa, que las variables con mayor área bajo la curva son las antropométricas y las bioquímicas metabólicas (Anexo 4), las cuales influyen en mecanismos de control de la PA como la activación del SNS y el desarrollo de un proceso inflamatorio crónico y de EO. Esto conlleva, por diferentes vías descritas previamente, a modificaciones en las dos fuerzas fisiológicas determinantes del control de la PA que son el GC y la RPT.

La Tabla 20 muestra los valores de las áreas bajo la curva que alcanzaron las variables con mejor capacidad para discriminar entre jóvenes hiperreactivos y normorreactivos, y los puntos de corte óptimos obtenidos a partir de estas curvas. La discriminación resultó ser moderada para el colesterol total, LDLc, IRA y el coeficiente aterogénico.

**Tabla 20. Área bajo la curva y punto de corte de las variables con mayor capacidad discriminativa entre ambos grupos**

Variables		Área	p	IC al 95%	Punto de corte
<b>Antropométricas</b>	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,634	0,010	0,535-0,733	23,74
	CC fem (cm)	0,671	0,008	0,557-0,787	74,25
	CCa fem (cm)	0,693	0,003	0,570-0,807	87,20
	ICT	0,618	0,021	0,520-0,715	0,46
<b>Bioquímicas metabólicas</b>	Glucemia (mmol/L)	0,699	0,001	0,588-0,810	4,15
	Colesterol (mmol/L)	0,785	0,0001	0,688-0,882	3,45
	LDLc (mmol/L)	0,873	0,0001	0,783-0,963	2,49
<b>Riesgo aterogénico</b>	IRA	0,746	0,0001	0,650-0,842	3,96
<b>Combinada</b>	LAP	0,629	0,035	0,513-0,745	11,78
<b>Proinflamatoria y estrés oxidativo</b>	MPO (AE/mg)	0,660	0,011	0,544-0,777	5,42
	SOD (AE/mg)	0,673	0,042	0,513-0,834	0,061
<b>Variabilidad de la frecuencia cardiaca</b>	FC (lat/min)	0,612	0,021	0,521-0,713	75,92
	pRR50 (%)	0,616	0,023	0,519-0,712	27,81
	BF (un)	0,621	0,017	0,524-0,717	47,12
	AF (un)	0,617	0,022	0,520-0,713	52,14
	SD1/SD2	0,616	0,022	0,519-0,713	0,47
<b>Ecocardiográfica</b>	GC (L/min)	0,663	0,033	0,526-0,800	4,70

Pruebas estadísticas: Curvas ROC e índice de Youden. p: significación estadística. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. CC: circunferencia de la cintura. CCa: circunferencia de la cadera. ICT: índice cintura talla. LDLc: lipoproteínas de baja densidad. IRA: índice de riesgo aterogénico. LAP: productos de acumulación lipídica. MPO: mieloperoxidasa. SOD: superóxido dismutasa. FC: frecuencia cardiaca. pRR50: porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior. BF: bajas frecuencias. AF: altas frecuencias. SD1/SD2: ejes de la elipse del estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. GC: gasto cardiaco.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos.

De las variables antropométricas estudiadas, el IMC mostró mayor capacidad discriminativa entre los normorreactivos e hiperreactivos cardiovasculares, el punto de corte óptimo, obtenido por el índice de Youden, fue de 23,74 Kg/m<sup>2</sup>. Resultado

similar se reporta en un estudio en adolescentes con PA normal, prehipertensión y HTA, en el que el IMC tuvo mayor valor discriminativo que la CC y se consideró un fuerte predictor de HTA.<sup>(123)</sup>

En el Estudio de Riesgo Cardiovascular en Adolescentes de Brasil, de 1 069 participantes incluidos, el IMC, la CC y el ICT resultaron tener la mayor capacidad discriminativa para predecir la PA alta.<sup>(161)</sup> En más de tres mil individuos en los Emiratos Árabes Unidos, el IMC, la CC y el ICT se asociaron a mayor prevalencia de riesgo cardiometabólico.<sup>(162)</sup>

A diferencia de Lara y colaboradores,<sup>(76)</sup> quienes reportan, que las variables antropométricas más utilizadas y de mayor confiabilidad en la evaluación de la obesidad y la determinación del riesgo de padecer HTA son la CC, el ICC e ICT. Las diferencias pueden estar dadas, porque ese estudio se basa en la revisión de investigaciones realizadas en adultos hipertensos.

Otro estudio realizado en Santa Clara, Cuba, evaluó la eficacia de los ICC e ICT como detectores de las alteraciones de la PA en 80 adolescentes con exceso de peso, de los cuales el 63,7 % presentaron alteraciones de la PA. Los resultados indican, que en el sexo femenino el ICC tiene una capacidad discriminativa excelente, mientras que la del ICT es solo aceptable. En el sexo masculino, contrario a lo observado en el sexo femenino, el ICT fue mejor clasificador que el ICC.<sup>(83)</sup>

De las variables bioquímicas metabólicas, las que presentaron mayor capacidad discriminativa fueron el colesterol y la glucemia. El punto de corte para la discriminación de la HRCV fue de 4,15 mmol/L para la glucemia y para el colesterol de 3,15 mmol/L, inferiores a los valores normales establecidos. Las actividades enzimáticas de la MPO y de la SOD mostraron mayor capacidad discriminativa que el resto de los parámetros bioquímicos proinflamatorios y de EO. Para la MPO se determinó el punto de corte en 5,42 AE/mg, cifra similar a los valores referidos como normales y para la SOD en 0,061 AE/mg. En cuanto a las variables ecocardiográficas, la que mayor capacidad discriminativa mostró fue el GC y se obtuvo un punto de corte en 4,70 L/min.

Las variables relacionadas con el estudio de la VFC muestran áreas bajo la curva con capacidad discriminativa débil y significativa. Los mejores resultados se

obtuvieron en el pRR50 con un punto de corte de 27,81 %, las bandas de BF un y AFun (puntos de corte de 47,12 y 52,14, respectivamente) y el índice SD1/SD2 para el cual se estableció un punto de corte en 0,47. Estos puntos de corte pueden constituir valores de referencia para el laboratorio de Fisiología Cardiovascular de la UCMVC, a tener en cuenta para evaluar la HRCV en estas edades.

La probabilidad de la presencia de estas variables en la HRCV según los puntos de corte determinados se muestra en la Tabla 21. Solo para las LDLc se utilizó como punto de corte el valor establecido como normal, LDLc = 2,29 mmol/L, pues el punto de corte obtenido por el índice de Youden en esta muestra se encuentra por encima del valor referenciado como riesgo y sobreestima la presencia de HRCV.

Las variables que se asociaron con un riesgo mayor de presentar HRCV fueron el IRA con un OR de 5,69 (IC = 2,23-14,53) y la CCa en las mujeres con OR de 7,12 (IC = 2,34-21,68). El riesgo de presentar HRCV en estos jóvenes fue tres veces mayor para las variables: IMC  $\geq 23,74$  Kg/m<sup>2</sup>, CC en las mujeres  $\geq 74,25$  cm, LAP  $\geq 11,78$ , LDLc  $\geq 2,29$  mmol/L, MPO  $\geq 5,42$  AE/mg y SOD  $\geq 0,061$  AE/mg. Los jóvenes con valores superiores a los puntos de corte determinados para las variables de la VFC tuvieron el riesgo de más de 2,5 veces de ser hiperreactivos.

Estos resultados corroboran que las principales modificaciones presentes en los jóvenes con diferentes grados de reactividad cardiovascular se encuentran en las antropométricas, del perfil lipídico, de la VFC y función endotelial. El IMC es un parámetro fácil de determinar, su incremento se asocia a alteraciones en diversos mecanismos fisiopatológicos que conducen a un incremento de la PA. Su disminución conlleva a la reducción de PA, se plantea que por la disminución de cada Kg de peso la PA disminuye de 1,6 a 1,3 mmHg.<sup>(163)</sup>

En los jóvenes estudiados, cuando el IMC por encima de 23,74 Kg/m<sup>2</sup> se asoció a otras variables la presencia de HRCV se incrementó (Tabla 22). Esto resulta más elevado para las combinaciones del incremento del IMC con el incremento del colesterol  $\geq 3,45$  mmol/L, del IRA  $\geq 3,96$  mmol/L, de la FC  $\geq 75,92$  lat/min y el GC  $\geq 4,70$  L/min. Cuando en las jóvenes del sexo femenino, el IMC estuvo por encima de 23,74 Kg/m<sup>2</sup> y se asoció a CC  $\geq 74,25$  cm o a una CCa  $\geq 87,20$  cm, la joven tiene un riesgo de más de seis veces de presentar HRCV.

Tang y colaboradores<sup>(150)</sup> muestran resultados similares en un estudio en individuos hipertensos y controles. Los individuos con dislipidemias tuvieron mayor riesgo de HTA que aquellos con lípidos normales (OR = 3,05; IC 95% = 2,36-3,90) y existió un efecto potenciador significativo de la interacción entre el sobrepeso u obesidad y la dislipidemia

El incremento del tejido adiposo es un factor común asociado a los mecanismos fisiopatológicos de incremento de la PA. El incremento del IMC se asocia con alteraciones en la función del SNA, lo que conduce a una HRCV con alteraciones funcionales y estructurales que se manifiesta en un incremento de la PA y puede generar el estado hipertensivo permanente.<sup>(11)</sup> Se relaciona con mayor descarga simpática en condiciones de reposo, además de una menor actividad vagal asociada con una disminución de la sensibilidad barorrefleja.<sup>(45)</sup>

El remodelado del tejido adiposo desencadena una reacción inflamatoria causante de la disfunción del metabolismo de la glucosa, mayor liberación de adipocitocinas como la leptina, factor de necrosis tumoral alfa, resistina y adiponectina. La concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados se asocia a la PA por aumento de la sensibilidad presora mediada por receptores adrenérgicos  $\alpha 1$ , lo que conlleva a incrementos de la PA y de la actividad simpática muscular.<sup>(45)</sup>

Diversos estudios asocian las medidas antropométricas, fundamentalmente el IMC a la rigidez arterial, lo cual conduce a un incremento de la RPT y la PA. <sup>(133, 134, 164)</sup>

Puede ser por una activación alterada de la ONSe, de mineralocorticoides y receptores de insulina específicos de las células vasculares, aumento del nivel plasmático de aldosterona y disminución de la biodisponibilidad del ON, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad e inflamación vascular, adhesión de leucocitos y aumento de la constricción vascular, remodelación tisular y fibrosis.<sup>(132)</sup>

Las estrategias comunitarias y en centros escolares que favorezcan el seguimiento, y reducción en caso necesario, de los índices antropométricos y los valores del perfil lipídico desde edades tempranas pueden ser un objetivo a seguir. Por la factibilidad de realizar estas mediciones y su relación con los valores de PA, representan factores de riesgo sobre los que se puede actuar para incidir en la reducción de los valores de PA, evitar la aparición de la HTA y de otras enfermedades asociadas.



Tabla 21. Riesgo de hiperreactividad cardiovascular en jóvenes según los puntos de corte

Variables	Punto de corte	Hiperreactivos		Normorreactivos		X <sup>2</sup> Pearson		OR	
		n	%	n	%	X <sup>2</sup>	p	Valor	IC al 95%
<b>IMC</b>	≥ 23,74 Kg/m <sup>2</sup>	32	49,23	15	23,08	9,63	0,002	3,23	1,52 - 6,87
<b>CC Fem</b>	≥ 74,25 cm	21	48,84	7	17,95	8,68	0,003	4,36	1,58 - 12,02
<b>CCa Fem</b>	≥ 87,20 cm	22	51,16	5	12,82	13,61	0,0001	7,12	2,34 - 21,68
<b>ICT</b>	≥ 0,46	32	49,23	17	26,15	7,37	0,006	2,74	1,31 - 5,72
<b>Glucemia</b>	≤ 4,15 mmol/L	24	48,00	10	20,00	8,73	0,0001	3,69	1,52 - 8,97
<b>Colesterol</b>	≥ 3,45 mmol/L	35	70,00	17	34,00	12,98	0,0001	4,52	1,95 - 10,51
<b>LDLc</b>	≥ 2,29 mmol/L	32	64,00	16	32,00	10,26	0,0001	3,78	1,65 - 8,65
<b>IRA</b>	≥ 3,96	26	52,00	8	16,00	14,44	0,0001	5,69	2,23 - 14,53
<b>MPO</b>	≥ 5,42 AE/mg	30	78,95	23	46,94	9,21	0,002	4,24	1,62 - 11,08
<b>SOD</b>	≥ 0,061 AE/mg	12	66,67	10	30,30	6,28	0,012	4,60	1,35 - 15,73
<b>FC</b>	≥ 75,92 lat/min	36	55,38	21	32,31	7,03	0,008	2,60	1,27 - 5,31
<b>pRR50</b>	≤ 27,81 %	39	60,00	24	36,92	6,93	0,009	2,56	1,26 - 5,20
<b>BF</b>	≥ 47,12 un	42	64,62	26	40,00	7,89	0,005	2,74	1,35 - 5,57
<b>AF</b>	≤ 52,14 un	40	61,54	26	40,00	6,03	0,014	2,40	1,19 - 4,85
<b>SD1/SD2</b>	≤ 0,47	41	63,08	25	38,46	7,88	0,005	2,73	1,34 - 5,56

Prueba estadística: prueba de independencia de chi cuadrado y Odds Ratio. p: significación estadística. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. ICT: índice cintura talla. CC: circunferencia de la cintura. CCa: circunferencia de la cadera. LDLc: lipoproteínas de baja densidad. IRA: índice de riesgo aterogénico. LAP: productos de acumulación lipídica. MPO: mieloperoxidasa. SOD: superóxido dismutasa. FC: frecuencia cardíaca. pRR50: porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior. BF: bajas frecuencias. AF: altas frecuencias. SD1/SD2: ejes de la elipse del estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos

Tabla 22. Asociación de variables para el riesgo de hiperreactividad cardiovascular según los puntos de corte

Variables	Hiperreactivos		Normorreactivos		X <sup>2</sup> Pearson		OR	
	n	%	n	%	X <sup>2</sup>	p	Valor	IC al 95%
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y CC fem $\geq$ 74,25 cm	19	20,93	4	10,26	11,67	0,007	6,93	2,09 - 22,93
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y CCa fem $\geq$ 87,20 cm	18	41,86	3	7,69	12,53	0,0001	8,64	2,30 - 30,24
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y ICT $\geq$ 0,46	27	41,54	11	16,92	9,52	0,002	3,49	1,54 - 7,88
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y Colesterol $\geq$ 3,45 mmol/L	19	45,24	8	16,00	9,41	0,002	4,34	1,64 - 11,44
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y LDLc $\geq$ 2,29 mmol/L	19	38,00	7	14,00	7,48	0,006	3,77	1,41 - 10,05
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y IRA $\geq$ 3,96 mmol/L	15	35,71	4	8,00	10,70	0,001	6,39	1,92 - 21,23
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y LAP $\geq$ 11,78	21	50,00	12	24,00	6,71	0,009	3,17	1,30 - 7,69
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y FC $\geq$ 75,92 lat/min	17	26,15	3	4,62	11,58	0,001	7,32	2,03 - 26,43
IMC $\geq$ 23,74 Kg/m <sup>2</sup> y GC $\geq$ 4,70 L/min	11	62,50	5	13,89	7,51	0,006	5,25	1,52 - 18,12

Prueba estadística: prueba de independencia de chi cuadrado y Odds Ratio. p: significación estadística. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. ICT: índice cintura talla. CC: circunferencia de la cintura. CCa: circunferencia de la cadera. LDLc: lipoproteínas de baja densidad. IRA: índice de riesgo aterogénico. LAP: productos de acumulación lipídica. FC: frecuencia cardíaca. GC: gasto cardíaco.

Fuente: Informe del procesamiento estadístico de los datos

El incremento en el IMC y en otras medidas antropométricas en los jóvenes hiperreactivos representa un sustento para las alteraciones en el control autonómico, función cardíaca y función endotelial. Deben elaborarse estrategias de salud pública que favorezcan la identificación temprana de la HRCV y de estos factores de riesgo modificables. El control oportuno puede reducir el riesgo cardiovascular en un futuro mediato.

Las modificaciones detectadas en los jóvenes hiperreactivos aportan nuevos elementos al fenotipo hiperreactivo cardiovascular, con algunas características comunes a la prehipertensión. Estos jóvenes se caracterizaron por valores superiores de IMC, CC, CCa, ICT; variables del perfil lipídico –fundamentalmente el CT, LDLc, los índices de riesgos aterogénicos y el LAP– con un incremento del riesgo de aterogénesis para los mismos.

Este fenotipo se caracterizó por presentar una FC mayor y una menor VFC, lo que demuestra una menor influencia del componente vagal eferente en la modulación de la actividad cardíaca en estado de reposo. En la función cardíaca, las modificaciones significativas fueron fundamentalmente en la función diastólica del VI, además de un incremento del GC y en las mediciones del VI.

A nivel vascular, este fenotipo se caracterizó por un incremento significativo de las PA basales, mayores valores de la PP, del IRAr, IR y de la actividad sérica de la MPO, lo cual pudiera ser reflejo de modificaciones incipientes de un estado inflamatorio de bajo grado con expresión de alteraciones vasculares subyacentes.

El fenotipo hiperreactivo cardiovascular muestra características similares a lo reportado para la prehipertensión por Fernández y colaboradores,<sup>(93)</sup> en cuanto a la presencia temprana de marcadores antropométricos, lipídicos, de función autonómica y vascular. En la prehipertensión se destaca la FC en reposo como uno de sus predictores más fuertes y las alteraciones del SNA como los primeros cambios funcionales en la HTA.

Sin embargo, los hiperreactivos difieren en los valores de PA en reposo, los cuales pueden tener valores inferiores que en los prehipertensos. Los hiperreactivos no presentaron un incremento del ICC, lo cual pudo deberse a la distribución más homogénea del incremento del peso a esta edad y la caracterización de la

prehipertensión mostró edades cercanas a los 30 años. A diferencia de los marcadores establecidos para la prehipertensión,<sup>(93)</sup> no se constata una disminución de la HDLc ni un incremento de los TAG, además los valores de glucemia fueron inferiores, los cuales pueden reflejar modificaciones que anteceden a la prehipertensión.

El fenotipo hiperreactivo cardiovascular en jóvenes mostró características distintivas en las modificaciones de diferentes sistemas fisiológicos, que constituyen las bases para un futuro incremento sostenido de la PA. Las modificaciones detectadas pueden conducir a un incremento del GC por incremento de la FC y a un incremento de la RPT por cambios en la vasculatura y en el control autonómico que favorecen la vasoconstricción.

Resulta importante determinar las modificaciones en los factores determinantes de la PA en los diferentes fenotipos, pues esto contribuye a entender las modificaciones fisiopatológicas que están presentes en los mecanismos de regulación de la PA. El reconocimiento del fenotipo hiperreactivo cardiovascular y su caracterización en jóvenes, proporcionan las bases para diseñar las acciones a realizar en estos individuos con el objetivo de prevenir la HTA.

### **Conclusiones parciales**

- Los jóvenes hiperreactivos cardiovasculares se caracterizaron por presentar valores superiores de peso, IMC, CC, CCa e ICT que los diferencian de los normorreactivos. En el perfil lipídico y las variables combinadas se identificaron diferencias significativas en el CT, LDLc, IRA coeficiente aterogénico y el LAP.
- El análisis de la VFC en el dominio del tiempo, de la frecuencia y métodos no lineales, mostró que esta fue menor en los jóvenes hiperreactivos lo que implica modificaciones en el control autonómico, debido a una menor influencia vagal sobre el corazón con respecto a los normorreactivos.
- En los hiperreactivos se identificaron modificaciones a nivel vascular, los mismos mostraron un incremento de las PA basales, la PP, del IRAr, IR y de la actividad sérica de la MPO.

- Los jóvenes hiperreactivos presentaron modificaciones en las variables ecocardiográficas relacionadas con la función diastólica del ventrículo izquierdo con respecto a los normorreactivos, la misma se mantuvo dentro de límites normales pero más próximos a los límites superiores de la normalidad.
- Los valores superiores en las variables ecocardiográficas de la morfología del ventrículo izquierdo, como la pared posterior y la masa del ventrículo izquierdo, se correlacionaron de manera directa con las PA basales. Un incremento del gasto cardiaco y la disminución del cociente E/A se asoció a mayor respuesta presora al ejercicio isométrico
- Las variables que presentan una correlación directa y significativa con las PA son las antropométricas, el CT, las LDLc, el IRA y la actividad enzimática de la MPO.
- Las variables del análisis de la VFC tuvieron una correlación débil con las PA, las variables relacionadas con la influencia del componente vagal correlacionan de manera inversa.
- Las curvas ROC corroboran que las variables con mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular fueron: el IMC, CC, CCa, ICT, glucemia, colesterol total, IRA, LAP, MPO, SOD, variables relacionadas con la VFC y el GC. Para estas variables se determinaron puntos de corte óptimos para la discriminación de la HRCV, aunque dichos puntos se mantuvieron dentro de los límites considerados normales.
- El incremento del IMC en asociación con otras variables incrementó el riesgo presentar HRCV.

## CONCLUSIONES

La distribución de la edad, el sexo y el color de la piel resulta homogénea en ambos grupos de estudio.

Los jóvenes hiperreactivos cardiovasculares muestran características que los distinguen de los normorreactivos: un incremento de las variables antropométricas, una mayor frecuencia cardíaca con una menor variabilidad de esta, valores superiores en la presión arterial basal y en la actividad enzimática de la mieloperoxidasa. Estos presentan modificaciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo, un gasto cardíaco más elevado y valores superiores en la morfología del ventrículo izquierdo. Los indicadores bioquímicos metabólicos muestran una disminución de la glucemia, incremento del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad y de los índices de riesgo aterogénico.

Las variables antropométricas y bioquímicas metabólicas evidencian relación con los valores de presión arterial basal y al segundo minuto de la prueba. El gasto cardíaco, la función diastólica del ventrículo izquierdo y la actividad de la mieloperoxidasa muestran asociación con los valores de presión arterial obtenidos en la prueba del peso sostenido. Existe relación directa entre las mediciones de la morfología del ventrículo izquierdo con la presión arterial sistólica.

La mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular la muestran: el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, el índice cintura talla, la glucemia, el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad, el riesgo aterogénico, los productos de acumulación lipídica, la actividad de la mieloperoxidasa, el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y su variabilidad.

Los puntos de corte obtenidos muestran valores inferiores a los límites establecidos como normales. El riesgo de presentar hiperreactividad cardiovascular en los jóvenes se incrementa al utilizar estos; el riesgo es mayor cuando se asocia el índice de masa corporal con otras variables modificables y factibles de obtener en la práctica médica.

En los jóvenes hiperreactivos cardiovasculares se identifica un fenotipo que presenta modificaciones iniciales en los principales mecanismos que intervienen sobre las dos fuerzas fisiológicas determinantes del control de la presión arterial.

## **RECOMENDACIONES**

Profundizar en estudios orientados hacia los estilos de vida en estos grupos etarios para realizar de manera más precisa las acciones de promoción y prevención de salud.

Diseñar investigaciones de intervención dirigidas a la prevención de salud en jóvenes con hiperreactividad cardiovascular para la modificación del riesgo de hipertensión arterial.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gorostidi M, Gijón-Conde T, De la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Hipertens Riesgo Vasc [Internet]. 2022 [citado 2023 febr. 16]; 39:174-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.09.002>.
2. Benet-Rodríguez M, León-Regal M, Morejón-Giraldoni A. Riesgo de hipertensión arterial en individuos hiperreactivos cardiovasculares. Salud Publica Mex [Internet]. 2018 [citado 2023 febr. 18];60:414-22. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342018000400017](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342018000400017).
3. Santana-López S, Perdomo-Hernández M, Oramss-Viera A, González Marrero A. Hiperreactividad cardiovascular y desgaste psíquico en la progresión a la hipertensión arterial en población trabajadora. Rev Cuban Salud Trabajo [Internet]. 2023 [citado 2024 mzo. 21];16(3):19-24. Disponible en: <https://revsaludtrabajo.sld.cu/index.php/revsyrt/article/view/466>.
4. Moreno-Cortés J, Aristizábal D, Mendoza F, Rozo J. Hipertensión arterial en la práctica clínica. 1ª ed. Colombia: Editorial Distribuna; 2022.
5. Anuario Estadístico de Salud 2022. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2023 [citado 2023 oct. 16]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2023/10/05/anuario-estadistico-de-salud-2022/>.
6. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial del MINSAP. Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Rev cubana med [Internet]. 2017 [citado 2021 oct. 18];56(4):242-321. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n4/med01417.pdf>.
7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension [Internet]. 2020 [citado 2023 mzo. 14];75:1334-57. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
8. Ballesteros-Hernández M, Guirado-Blanco O, Alfonso-Rodríguez J, Marrero-Martínez JA, Fernández-Caraballo D, Heredia-Ruiz D. Concentraciones de oligoelementos y reactividad vascular en mujeres en edades fértiles y

- posmenopáusicas. *Medicent Electrón* [Internet]. 2017 [citado 2021 mzo. 24];21(4):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2369/2081>.
9. Carmona-Puerta R, Pérez-de Armas A, Acosta-de Armas F, González-Paz H, Guirado-Blanco O, Morales-Salinas A, et al. Valoración ecocardiográfica en individuos con diferentes grados de reactividad a la Prueba del Peso Sostenido. *MAPFRE MEDICINA* [Internet]. 2007 [citado 2023 nov. 18];18(1):63-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2488913>.
10. León-Regal ML, González-Otero LH, Mass-Sosa LA, Zamora-Galindo J, Baños-Leyva L, González-Martínez C. Asociación de la hiperreactividad cardiovascular y la obesidad entre individuos sedentarios y activos. *Rev Finlay* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 21];12(2):129-43. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342022000200129&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000200129&lng=es).
11. León-Regal ML, González-Otero LH, Morffi-Crespo A, Figueredo-López A, Ramírez-Porras E, Fernández-de Paz L. Relaciones fisiopatológicas entre la hiperreactividad cardiovascular, la obesidad y el sedentarismo. *Rev Finlay* [Internet]. 2022 [citado 2024 febr. 18];12(1):77-84. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342022000100077&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000100077&lng=es).
12. Rodríguez-Pena A, Guirado-Blanco O, González-Paz HJ, Ballesteros-Hernández M. Hemodynamics patterns at rest and during isometric Sustained Weight Test in normorreactive, hyperreactive and with hypertensive response young people: gender differences. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2019 [citado 2020 nov. 28];38(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/165/html>.
13. Rodríguez-Pena A, Guirado-Blanco O, González-Paz HJ, Ballesteros-Hernández M, Casas-Blanco JC, Cárdenas-Rodríguez AE. Balance autonómico basal y durante el ejercicio isométrico en jóvenes con diferente reactividad cardiovascular. *CorSalud* [Internet]. 2019 [citado 2023 nov. 18];11(1):11-20. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702019000100011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702019000100011).
14. Paz-Basanta H, Ventura-Espina JL, Rojas-Rodríguez I, Rivero-de la Torre JR, González-Paz H, Menéndez-Carrasco J. Valor de la prueba del peso sostenido para pesquisajes de hipertensión arterial a la población. *Medicen Electron* [Internet]. 1997

- [citado 2021 jun. 3];1(2): [cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/9>.
15. Barret KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan Y. Cardiovascular Regulatory Mechanisms. En: Ganong's Review of Medical Physiology. 26ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1331-65.
16. Guyton AC, Hall JE. Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial. En: Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2021. p. 217-28.
17. Nieto-Abad MC, Palacio-Rojas MA. Alteraciones moleculares en el individuo metabólicamente obeso con peso normal. Rev Latinoam de Hipertens [Internet]. 2022 [citado 2023 oct. 18];17(2):185-97. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6785198>.
18. Prat H, Araos P, Michea L. La inflamación en la hipertensión arterial, mecanismos de producción e implicancias terapéuticas. Rev Med Chile [Internet]. 2021 [citado 2023 oct. 18];149:255-62. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n2/0717-6163-rmc-149-02-0255.pdf>.
19. Prieto-Ocejo D. Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica. An Real Acad Farm [Internet]. 2019 [citado 2023 mzo. 16];89(4):288-300. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7828697>.
20. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. Free Radic Biol Med [Internet]. 2020 [citado 2022 dic. 18];157:15-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026>.
21. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, El Yazbi A, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. Front Biosci [Internet]. 2022 [citado 2022 dic. 18];27(3):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703105>.
22. Orias M, Tabares A. Hipertensión arterial, genética y fenotipos. ¿Por qué nos hemos quedado cortos? Rev Fed Arg Cardiol [Internet]. 2010 [citado 2022 nov. 18];39(3):169-73. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=75065>.
23. Galván-Oseguera H, Moreno-González A. Diagnostic and therapeutic phenotypes in patients with high blood pressure. Cardiovasc Metab Sci [Internet]. 2022 [citado 2023 mzo. 16];33(3):197-210. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/105185>.

24. Rivas-Alpizar EM, Lizeth-García K, Quintana-Marrero A. Fenotipos hipertrigliceridemia e hipertensión-cintura abdominal alterada y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en mujeres atendidas en Consulta Provincial de Climaterio. *Medisur* [Internet]. 2023 [citado 2023 sept. 17];21(3):593-602. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2023000300593&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2023000300593&lng=es).
25. Parlá-Sardiñas J, Cabrera-Rode E, Rodríguez-Acosta J, Cubas-Dueñas I, Arnold-Domínguez Y, Hernández-Rodríguez J, et al. Utilidad del fenotipo hipertensión-obesidad abdominal para identificar personas con riesgo cardiovascular global moderado y alto. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2020 [citado 2023 sept. 17];31(3):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532020000300003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000300003&lng=es).
26. Aristizábal-Ocampo D, Álvarez-Montoya D, Madrid-Muñoz C, Fallon-Giraldo S, Gallo-Villegas J. Hemodynamic profiles of arterial hypertension with ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Res* [Internet]. 2023 [citado 2023 mzo. 24];46:1482-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01196-z>.
27. DeLalio LJ, Sved AF, Stocker SD. Sympathetic nervous system contributions to hypertension: updates and therapeutic relevance. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 24];36(5):712-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389344/>.
28. Walther LM, Wirtz PH. Physiological reactivity to acute mental stress in essential hypertension—a systematic review. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 [citado 2024 jun. 20];10:[cerca de 22 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37636310/>.
29. Mert KU, Şener E, Yılmaz AS, Mert GÖ, Yetmiş F, Dural M, et al. The association of exaggerated hypertensive response to exercise and beta-blockers use in hypertensives. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2020 [citado 2024 jun. 20];42(8):707-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543272/>.
30. Miyai N, Shiozaki M, Terada K, Takeshita T, Utsumi M, Miyashita K, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with subclinical vascular impairment in healthy normotensive individuals. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2021 [citado 2024 jun. 20];43(1):56-62. Disponible en: doi: 10.1080/10641963.2020.1806292.
31. Teixeira AL. Cardiovascular consequences of preeclampsia: Is the reactivity to stress the missing piece of the puzzle? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet].

- 2024 [citado 2024 jun. 20];327(1):138-9. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00312.2024>.
32. Sánchez-Hechavarría M, Ortiz-Alcolea L, Torres-Leyva M, Carrazana-Escalona R, López-Galán E, Albarrán-Torres FA, et al. Dinámica de la regulación autonómica cardíaca durante la prueba isométrica del peso sostenido en pacientes hipertensos. *CorSalud* [Internet]. 2022 [citado 2023 nov. 10];14(2):135-45. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/763>.
33. Cuadrado-Rodríguez S, González-Rodríguez EF, Curbelo-Hernández H, Luna-Carvajal Y, Casas-Cardoso G, Gutiérrez-Martínez I. Sistema experto basado en casos para el diagnóstico de la hipertensión arterial. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia* [Internet]. 2011 [citado 2024 mzo. 18];(60):202-13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/430/43021583019.pdf>.
34. Fernández-Martínez E, Rodríguez-Cervera CL, González-Rodríguez E, García-Nóbrega Y, Rodríguez-Urrutia A, Gari-Llanes M. Obesidad y estratificación del riesgo cardiometabólico en escolares de Santa Clara. *Rev Finlay* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 18];12(2):196-207. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342022000200196&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342022000200196&script=sci_arttext).
35. Casas-Blanco JC, Rodríguez-Pena A, Guirado-Blanco O, González-Paz H, Ballesteros-Hernández M. Cambios en la actividad eléctrica ventricular durante el ejercicio isométrico en adultos jóvenes normorreactivos e hiperreactivos. *Medicent Electrón* [Internet]. 2022 [citado 2024 febr. 18];26(3):562-82. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432022000300562](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000300562).
36. Rossi EE, Leikan GM, Nicolet JJC, Gagliano CA, Huarita LI, Zapata D, et al. Regulación autonómica cardiovascular en el humano: correlación entre la onda de pulso y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Ciencia, Docencia y Tecnología Suplemento* [Internet]. 2020 [citado 2023 nov.10];10(11):251-61. Disponible en: <https://pcient.uner.edu.ar/index.php/Scdyt/article/view/958>.
37. Guyton AC, Hall JE. El sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal. En: Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2021. p. 763-76.
38. Benet-Rodríguez M, Espinosa-Chang L, Apollinaire-Pennini JJ, León-Regal ML. Hiperreactividad cardiovascular y predicción de la hipertensión arterial en la comunidad. *Medisur* [Internet]. 2006 [citado 2018 mzo. 26];4(3):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/218>.

39. Fedele L, Brand T. The intrinsic cardiac nervous system and its role in cardiac pacemaking and conduction. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 18];7(54):[cerca de 33 pantallas]. Disponible en: doi:10.3390/jcdd7040054.
40. Hadaya J, Ardell JL. Autonomic modulation for cardiovascular disease. *Front Physiol* [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 18];11:[cerca de 19 pantallas]. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2020.617459/full>
41. Barret KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan J. Origin of the Heartbeat & the Electrical Activity of the Heart. En: *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1179-218.
42. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA. Baroreflex dysfunction. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 2023 nov.12];382:163-78. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMra1509723.
43. Bonilla-Chaves G, Campos-Rodríguez N, Muñoz-Calderón L, Navarro-Solano N, Obando-Monge JR. Rol del barorreflejo en la regulación de la presión arterial media: la fisiología al lado de la práctica clínica. *Rev Med UCR* [Internet]. 2022 [citado 2023 nov. 10];16(1):168-82. Disponible en:  
<https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50920>.
44. Dutra-Marques AC, Rodrigues S, Cepeda FX, Toschi-Dias E, Rondon E, Carvalho JC, et al. Exaggerated exercise blood pressure as a marker of baroreflex dysfunction in normotensive metabolic syndrome patients. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 14];15:[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: doi: 10.3389/fnins.2021.680195.
45. Espinoza-Salinas A, González-Jurado J, Burdiles-Álvarez A, Arenas-Sánchez G, Zafra-Santos E. Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad. *Med Int Méx* [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 18];37(4):572-9. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463>.
46. Ortiz-Alcolea L, Cutiño-Clavel I, Rizo-Rodríguez RR, Lazo-Herrera LA, Albarrán-Torres FA, Ibarra-Peso JM, et al. Regulación autonómica cardiovascular durante la prueba del peso sostenido en pacientes sanos y diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 10];39(1):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/361/776>.
47. Siepmann M, Weidner K, Petrowski K, Siepmann T. Heart rate variability: a measure of cardiovascular health and possible therapeutic target in dysautonomic mental and neurological disorders. *Appl Psychophysiol Biofeedback* [Internet]. 2022



[citado 2023 nov 8];47:273-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09572-0>.

48. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. Hypertension [Internet]. 1998 [citado 2023 nov. 8];32:293-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719057/>.

49. Benavides-Roca L, Guzmán-Muñoz E, Zamuner AR, Pugliesi-Abdalla P, Zamuner AR, Alarcón M. Efectos del entrenamiento de fuerza sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en hipertensos: revisión bibliográfica. Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 21];28(2):[cerca de 11. pantallas]. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1342/0>.

50. Guyton AC, Hall JE. Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíaca. En: Hall JE. Tratado de Fisiología Médica 13ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2021. p. 113-26.

51. Payman Z, Gordon H W, Leonard S L. Hipertensión. En: Leonard S L. Fisiopatología de las cardiopatías. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 146-57.

52. Lip GYH, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? Eur Heart J. 2000;21:1653-65.

53. Forteza JF, Noris M. Disfunción diastólica: más allá del ventrículo izquierdo. Rev Rev Ecocar Pract (RETIC) [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 21];4(2):4-7. Disponible en: doi: 10.37615/retic.v4n2a2.

54. Roldán CA. Ecocardiografía: La guía esencial. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. El ecocardiograma normal; p. 4-59.

55. Sanchez-Osella OF, Castilla-Fassio R, Campos-Vieira ML. Función diastólica: abordaje actual del diagnóstico ecocardiográfico. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc [Internet]. 2019 [citado 2023 mzo. 14];32(3):198-208. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/2318-8219.20190036>.

56. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2019 [citado 202 febr. 27]; 72(2):[cerca de 78 pantallas]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.005>.

57. Connolly HM, Oh JK. Ecocardiografía. En: Braunwald E. Tratado de Cardiología. España: Elsevier; 2013. p. 203-71.
58. Carlessi A, Perello L, Garelo E, Valli C. Prevalencia de disfunción diastólica de acuerdo con las guías diagnósticas de 2009 y 2016. Relación con la valoración hemodinámica no invasiva. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2020 [citado 2023 mzo. 14];90(4):420-6. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/acm.20000340>.
59. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Mecanismos reguladores cardiovasculares. En: Ganong Fisiología Médica. 25ª ed. México DF: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2016. p. 862-91.
60. Guyton AC, Hall JE. Control local y humoral del flujo sanguíneo por los tejidos. En: Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2021. p. 205-16.
61. Lahera V, De las Heras N, Cachofeiro V, López Jaramillo P. Fisiología del endotelio y la pared vascular. En: Tresguerres JAF. Fisiología Humana. 4ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 539-47.
62. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative stress – A unifying paradigm in hypertension. Can J Cardiol [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 22];36(5):659-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225748/>.
63. Caminiti R, Carresi C, Mollace R, Macrì R, Scarano F, Oppedisano F, et al. The potential effect of natural antioxidants on endothelial dysfunction associated with arterial hypertension. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2024 [citado 2024 febr. 21];11:[cerca de 22 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2024.1345218/full>.
64. Kirkman DL, Robinson AT, Rossman MJ, Seals DR, Edwards DG. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases. Am J Physiol Heart Circ Physiol [Internet]. 2021 [citado 2023 oct. 18];320:2080-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33834868/>.
65. Baba M, Maris M, Jianu D, Luca CT, Stoian D, Mozos I. The impact of the blood lipids levels on arterial stiffness. J Cardiovasc Dev Dis [Internet]. 2023 [citado 2024 mzo. 21];10(127):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2308-3425/10/3/127>.
66. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. Curr Vasc Pharmacol [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo. 21];19(3):243-9. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1570161118666200421142542>.



67. Hack-Lyong K, Dong-Won A, Su-Hwan K, Dong-Seok L, Soon-Ho Y, Joo-Hee Z, et al. Association between body fat parameters and arterial stiffness. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo. 22];11(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00175-z>.
68. Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to measure arterial stiffness in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 [citado 2024 mzo. 21];40:1034-43. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.119.313132>.
69. Tsaia JP, Hsu BG. Arterial stiffness: A brief review. *Tzu Chi Med J* [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo. 21];33(2):115-21. Disponible en: [https://journals.lww.com/TCMJ/fulltext/2021/33020/Arterial\\_stiffness\\_A\\_brief\\_review.3.aspx](https://journals.lww.com/TCMJ/fulltext/2021/33020/Arterial_stiffness_A_brief_review.3.aspx).
70. Sánchez-Hechavarría ME, Carrazana-Escalona R, Planas-Rodríguez M, Calacalviño L, Barrios-Deler R, Núñez-Bouron AI, et al. Evaluación del estado nutricional y vascular en estudiantes y atletas de beisbol de alto rendimiento. *CorSalud* [Internet]. 2017 [citado 2023 nov. 18];9(2):88-94. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702017000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702017000200005).
71. Rodríguez-Núñez A, Calá-Fernández J, Cruz-Vadell H, Montoya-Deler MA. Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Finlay* [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 26];11(1):23-30. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342021000100023&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000100023&lng=es).
72. Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep* [Internet]. 2022 [citado 2024 febr. 26];16:[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35620311/>.
73. Hawkins CL, Davies MJ. Myeloperoxidase: Mechanisms, reactions and inhibition as a therapeutic strategy in inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 26];172:633-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107685>.
74. Prada-Santana J, González-Madariaga Y, Cabrera-Llano JL, Boffill-Cárdenas MA, Ruiz-Moré A, Hernández-Díaz Y. Actividad de la mieloperoxidasa en un modelo experimental de síndrome metabólico. *Acta méd centro* [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 26];14(4):432-45. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2709-79272020000400432&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000400432&lng=es).

75. Guija-Guerra H, Guija-Poma E. Radicales libres y sistema antioxidante. Horiz Med [Internet]. 2023 [citado 2024 febr. 26];23(2):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n2.12>.
76. Lara-Pérez EM, Perez-Mijares EI, Cuellar-Viera Y. Antropometría, su utilidad en la prevención y diagnóstico de la hipertensión arterial. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado 2023 abr. 11];26(2):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5438>.
77. Guzmán-Ruiz R, Tercero-Alcázar C, López-Alcalá J, Sánchez-Ceinos J, Malagón M, Gordon A. The potential role of the adipokine HMGB1 in obesity and insulin resistance. Novel effects on adipose tissue biology. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2021 [citado 2024 mazo. 21]; 536(111417):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720721002616>.
78. Knebel B, Müller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies-Disorders of the fatty tissue. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 [citado 2024 mzo. 21];21(20):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228778>.
79. Albrahim T. Lycopene modulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic rats. Pharmaceuticals [Internet]. 2022 [citado 2023 oct. 18];15(1420):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/11/1420>.
80. Bauce G, Moya-Sifontes M. Índice peso circunferencia de la cintura como indicador complementario de sobrepeso y obesidad en diferentes grupos de sujetos. Rev Digital de Postgrado [Internet]. 2020 [citado 2023 jul. 4];9(1):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1094977/17889-144814488126-1-pb.pdf>.
81. Bojanic D, Ljubojevic M, Krivokapic D, Gontarev S. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. Nutr Hosp [Internet]. 2020 [citado 2023 abr. 10];37(4):786-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03006>.
82. León-González JM, Bezares-Sarmiento VR, Cruz-Serrano NI, Toledo-Meza MD. Relación índice de masa corporal, complexión y riesgo metabólico en familiares de estudiantes de Nutriología. Revista Salud Pública y Nutrición [Internet]. 2023 [citado 2023 mzo. 24];22(1):11-8. Disponible en: <https://doi.org/10.29105/respyn22.1-714>.
83. Méndez-Gálvez L, Durán-Morera N, Cairo-Saéz G, González-López D, García-Águila E, Díaz-Pérez OM. Índices antropométricos como detectores de alteraciones de la tensión arterial en adolescentes con exceso de peso. Med Gen Fam [Internet].

- 2021 [citado 2023 abr. 11];10(4):161-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.034>.
84. Pérez-Caballero MD, Valdés-González Y, Pérez-Perea L, López-Lima C, Jiménez-Chiquet A, Orduñez-García P. Hipertensión Arterial en el adulto. Guía de actuación para la atención primaria de salud. La Habana: MINSAP; 2021 [cited 2023 abr. 24]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/hipertension/files/2022/02/GU%c3%8dA-DE-ACTUACI%c3%93N-FINAL-6.12.21.pdf>.
85. Jiménez-Franco LE, Gutiérrez-Pérez DM, León-Regal ML, González-Martínez C, Baños-Leyva L, Matos-Olivera A. Mecanismos fisiopatológicos de asociación entre síndrome metabólico e hipertensión arterial: una actualización. Rev Finlay [Internet]. 2023 [citado 2024 febr. 26];13(1):95-103. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342023000100095&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342023000100095&lng=es).
86. Espinoza-Salinas A, Bobadilla-Olivares M, Millaqueo C, Núñez M, Oyarzun-Chicuy G, Cano-Montoya J, et al. Efecto agudo de ejercicio isométrico sobre parámetros autonómicos en adultos sedentarios obesos y con sobrepeso. SPORT TK-Revista EuroAmericana de Ciencias del Deporte [Internet]. 2022 [citado 2024 febr. 18];11(4):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://revistas.um.es/sportk/article/view/550651/331761>.
87. Gómez-Tejeda JJ, Pérez-Abreu MR, Tamayo-Velázquez O, Iparraguirre-Tamayo A. Agregación familiar para la hipertensión arterial. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 21];20(2):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2021000200011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000200011&lng=es).
88. Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, Traylor M, Cabrera CP, PB M. Hypertension genetics past, present and future applications. J Intern Med [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 21];290(6):1130-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13352>.
89. Sánchez-Delgado JA, Sánchez-Lara NE. Agregación familiar en individuos con hipertensión arterial esencial y factores de riesgo. Rev Finlay [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 21];10(4):363-70. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342020000400363&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000400363&lng=es).
90. Iturzaeta A, Sáenz-Tejeira MM. Programación temprana de la hipertensión arterial. Arch argent pediatr [Internet]. 2022 [citado 2023 nov. 21];120(1):91-100.

Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752022000100091&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752022000100091&lng=es).

91. Padmanabhan s, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 21];18:235-50. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00466-4>.

92. Bustos-Merlo A, Rosales-Castillo A, Jaén-Águila F. Forma monogénica de hipertensión arterial secundaria. Hipertens riesgo vasc [Internet]. 2022 [citado 2024 febr 21];39(3):135-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S188918372200040X>.

93. Fernández C, Sander GE, Giles TD. Prehypertension: Defining the Transitional Phenotype. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2016 [citado 2020 mzo. 14];18:[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11906-015-0611-8.pdf>.

94. Pérez-Caballero MD. La prehipertensión. Rev cubana med [Internet]. 2008 [citado 2024 febr. 26];47:[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232008000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000100001).

95. Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Internet]. 2019 [citado 2023 abr. 8]. Disponible en: <http://repositorio.mederi.com.co/bitstream/handle/123456789/386/DeclaracionHelsinki-2013-Esp.pdf?sequence=1>.

96. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996;17:354-81.

97. Manikandan MS, Soman KP. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. Biomed Signal Proces [Internet]. 2012 [citado 2020 oct. 3];7(2):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809411000292>.

98. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Alfíalo J, Armstrong A, Emande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1-39.

99. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S. Atherogenic index of plasma, Castelli risk index and Atherogenic coeficent - New Parameters in assessing Cardiovascular Risk. Int J Pharm Biol Sci [Internet]. 2013 [citado 2023 febr

- 4];3(3):359-64. Disponible en: [https://www.ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs\\_526938e855804.pdf](https://www.ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs_526938e855804.pdf).
100. Suárez-González JA, Gutiérrez-Machado M. Indicadores de riesgo aterogénico en la preeclampsia. CorSalud [Internet]. 2021 [citado 2023 febr. 4];13(4):408-13. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/629>.
101. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care [Internet]. 2010 [citado 2023 en. 18];33(4):920-2. Disponible en: doi.org/10.2337/dc09-1825.
102. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2005 [citado 2023 en. 18];5(26):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: doi.org/10.1186/1471-2261-5-26.
103. Aebi H. Catalase in vitro. Method Enzymol. 1984;105:121-6.
104. Marklund S, Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in autoxidation of pyrogallol as a convenient assay for superoxide dismutase. Eur J Biochem. 1990;47:469-4.
105. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Method Enzymol. 1990;186:407-21.
106. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocytes activation in chronic renal failure. J Immunol. 1998;161:2524-32.
107. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193(1):265-75.
108. Graff G, Gamache DA, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Improved myeloperoxidase assay for quantitation of neutrophil influx in a rat model of endotoxin-induced uveitis. J Pharmacol Toxicol Methods. 1998;39:169-78.
109. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med. 1916;17:863-71.
110. Vega-Abascal JB, Leiva-Sicilia Y, Teruel-Gines R. La circunferencia abdominal. Su inestimable valor en la Atención Primaria de Salud. CCM [Internet]. 2019 [citado 2023 jun. 14];23(1):270-4. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812019000100270](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000100270).

111. Guyton AC, Hall JE. Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas. En: Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2021. p. 183-92.
112. Sánchez-Mengana A, Pascau-Simón A, García-Céspedes M, Vitón-Castillo A, Abad-Araujo J, Sanchez-Hechavarria M. Rigidez vascular obtenida mediante fotopletismografía y riesgo cardiovascular en pacientes prehipertensos. CorSalud [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 21];14(1):56-60. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/710>.
113. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499-502.
114. Escobar-Carmona E. Valores de referencia del Laboratorio Clínico más empleados en Cuba. Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2011 [citado 2023 jul. 28];13(2):[cerca de 30 pantallas]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/espirituana/gme-2011/gme112g.pdf>.
115. Sánchez-Villegas A, Martín-Calvo N, Martínez-González MA. Bioestadística amigable [Internet]. Barcelona: Elsevier. 3ª ed; 2014 [citado 2023 ag. 28]. Correlación y regresión lineal simple; p. 565-668. Disponible en: <https://www.unav.edu/documents/16089811/16155256/indice-bioestadistica-amigable-3-edicion.pdf>.
116. Armesto D, España B. Pruebas Diagnósticas: Curvas ROC. Electron J Biomed [Internet]. 2011 [citado 2023 abr. 4];2(1):77-82. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2011/n1/armesto.pdf>.
117. Domínguez-Ramírez JL, Arévalo-Peláez CE. Obesidad e hipertensión arterial y su relación con la pérdida de peso. Rev virtual Soc Parag Med Int [Internet]. 2023 [citado 2024 febr. 26];10(1):87-97. Disponible en: <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2023.10.01.87>.
118. Lyong-Kang N. Association between obesity and blood pressure in common Korean people. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2021 [citado 2023 abr. 10];17:371-7. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S316108>.
119. Man T, Tegegne BS, van Roon AM, Rosmalen JGM, Nolte IM, Snieder H, et al. Spontaneous baroreflex sensitivity and its association with age, sex, obesity indices and hypertension: a population study. Am J Hypertens [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 14];34(12):1276-83. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article/34/12/1276/6331029>.



120. Taurio J, Hautaniemi EJ, Koskela JK, Eräranta A, Hämäläinen M, Tikkakoski A, et al. The characteristics of elevated blood pressure in abdominal obesity correspond to primary hypertension: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2023 [citado 2023 abr. 10];23:[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03150-w>.
121. Benet-Rodríguez M, Morejón-Giraldoni A, Nuñez-Hernández A, López-Ángulo L, Lecuona-Ventura B. Prevalencia de hiperreactividad cardiovascular en personas con presión arterial normal del área urbana del municipio de Cienfuegos. *Rev Finlay*. 2013;3(1):25-33.
122. Morales-Suárez-Varela M, Mohino Chocano MC, Soler C, Llopis-Morales A, Peraíta-Costa I. Prevalencia de hipertensión arterial y su asociación con antropometría y dieta en niños (de seis a nueve años): estudio ANIVA. *Nutr Hosp* [Internet]. 2019 [citado 2023 abr. 11];36(1):133-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02105>.
123. Kuciene R, Dulskiene V. Associations between body mass index, waist circumference, waist-to-height ratio, and high blood pressure among adolescents: a cross-sectional study. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 2023 mzo. 24];9:[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45956-9>.
124. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Uziębło-Życzkowska B, Gielerak G. Associations between heart rate variability parameters and hemodynamic profiles in patients with primary arterial hypertension, including antihypertensive treatment effects. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [citado 2023 nov. 14];11:[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11133767>.
125. Colangelo LA, Yano Y, Jacobs Jr DR, Lloyd-Jones DM. Association of resting heart rate with blood pressure and incident hypertension over 30 years in black and white adults. The CARDIA Study. *Hypertension* [Internet]. 2020 [citado 2024 abr. 28];76(3):692-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15233>.
126. Hart ECJ, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. *Physiology* [Internet]. 2014 [citado 2022 jun. 24];29(1):8-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382867/>.
127. Esler M, Lambert G, Esler D, Ika Sari C, Guo L, Jennings G. Evaluation of elevated heart rate as a sympathetic nervous system biomarker in essential hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 18];38(8):1488-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195820/>.

128. Mancia G, Masi S, Palatini P, Tsioufis C, Grassi G. Elevated heart rate and cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 22];39(6):1060-9. Disponible en: DOI: 10.1097/HJH.0000000000002760.
129. Dorey TW, Moghtadaei M, Rose RA. Altered heart rate variability in angiotensin II-mediated hypertension is associated with impaired autonomic nervous system signaling and intrinsic sinoatrial node dysfunction. *Heart Rhythm* [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 18];17(8):1360-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.014>.
130. Liu Ch, Zu Ch, Meng Q, Li R, Zhang Y, He P, et al. Inflection points in blood pressure trajectories preceding hypertension onset in different age groups. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023 [citado 2024 mzo. 26];12(2): [cerca de 16 pantallas]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.122.028472>.
131. Humphrey JD. Mechanisms of vascular remodeling in hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo. 22];34(5):432-41. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article-abstract/34/5/432/6007488>.
132. Agbaje AO. Arterial stiffness precedes hypertension and metabolic risks in youth: a review. *J Hypertens* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 26];40:1887–96. Disponible en: [https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2022/10000/arterial\\_stiffness\\_precedes\\_hypertension\\_and.4.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2022/10000/arterial_stiffness_precedes_hypertension_and.4.aspx).
133. Agbaje AO. Mediating role of body composition and insulin resistance on the association of arterial stiffness with blood pressure among adolescents: The ALSPAC study. *Front Cardiovasc* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 26];9:[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.939125/full>.
134. Haley JE, Woodly SA, Daniels SR, Falkner B, Ferguson MA, Flynn JT, et al. Association of blood pressure-related increase in vascular stiffness on other measures of target organ damage in youth. *Hypertension* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 26];79:2042-50. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18765>.
135. Vamsi V, Achappa B, Kamath P, Kulkarni V, Prkacin I. ¿Son la velocidad de la onda del pulso y la rigidez arterial marcadores para evaluar aterosclerosis pre-clínica en pacientes con hipertensión resistente? *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 22];23(1):32-7. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1126276>.



136. González-Fanjul A, Cabrera-Llano JL, Barreto-Fiu E, Fanjul-Losada NM, Rodríguez-Hernández M, Jaime-Valdés L. Mieloperoxidasa como marcador de daño vascular. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2018 [citado 2020 jun. 19];12(2):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2018/mec182b.pdf>.
137. Krzeminska J, Wronka M, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Arterial hypertension-oxidative stress and inflammation. *Antioxidants* [Internet]. 2022 [citado 2024 abr. 26];11:[cerca de 20 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox11010172>.
138. Pinheiro LC, Oliveira Paula GH. Sources and Effects of Oxidative Stress in Hypertension. *Curr Hypertens Rev* [Internet]. 2020 [citado 2024 abr. 26];16:166-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146669/>.
139. Alfonso-Rodríguez JI, Heredia-Ruiz D, Fernández-Caraballo D, González-Rodríguez E. Marcadores antioxidantes en niños normotensos, prehipertensos e hipertensos en edad escolar. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2022 [citado 2023 nov. 21];41:[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1382>.
140. Yan ZH, Spaulding HR. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biol* [Internet]. 2020 [citado 2024 abr. 26];32:[cerca de 10. pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220789/>.
141. Vargas-Vergara D, Villamizar-Quintero AJ, Fandiño-Farías CA. Promedio de presión arterial en 24 horas y cambios ecocardiográficos tempranos. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2022 [citado 2023 nov. 16];29(4):404-11. Disponible en: DOI: 10.24875/RCCAR.M22000184.
142. Díaz-Lazo A. Caracterización de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos. *Horiz Med* [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 16];20(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.02>.
143. Tran AH, Flynn JT, Becker RC, Daniels SR, Falkner BE, Ferguson M, et al. Subclinical systolic and diastolic dysfunction is evident in youth with elevated blood pressure. *Hypertension* [Internet]. 2020 [citado 2023 mzo. 14];75:1551-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14682>.
144. Cairo-Sáez G, Ramos-González H, González-López D. Afectación atrial izquierda en pacientes con hipertensión arterial no complicados. *Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc* [Internet]. 2019 [citado 2022 oct. 18];25(3):[cerca de 13

- pantallas]. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/855>.
145. Heiskanen JS, Ruohonen S, Rovio SP, Pakkala K, Kytö V, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and left ventricular diastolic function in adulthood. *PEDIATRICS* [Internet]. 2021 [citado 2023 mzo. 14]; 147(3):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: [http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/147/3/e2020016691/1082619/peds\\_2020016691.pdf](http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/147/3/e2020016691/1082619/peds_2020016691.pdf).
146. Delgado E, Duin A, Ortiz MA, Ontiveros Y. Correlación de los parámetros lipídicos con el remodelado cardíaco en pacientes con hipertensión arterial. *AvanBiomed* [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 21];9(9):97-106. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8467557>.
147. Sakr HF, Sirasanagandla SR, Das S, Bima AI, Elsamanoudy AZ. Insulin resistance and hypertension: mechanisms involved and modifying factors for effective glucose control. *Biomedicines* [Internet]. 2023 [citado 2024 abr. 26];11:[cerca de 22 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082271>.
148. Alvarado-Aravena C, Castillo-Aguilar M, Retamal-Matus HF, Estrada-Goic C, Núñez-Espinosa C. Asociación entre el índice de masa corporal y la regulación del sistema cardiovascular en estudiantes de medicina. Un estudio piloto. *Archivos de Medicina (Col)* [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 10];21(2):416-29. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2738/273868435009/273868435009.pdf>.
149. Cheng W, Wang L, Chen S. Differences in lipid profiles and atherogenic indices between hypertensive and normotensive populations: a cross-sectional study of 11 chinese cities. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 11];9:[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.887067/full>.
150. Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, Yang Y, He Q, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 11];12(1) :[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-04968-8#citeas>.
151. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of insulin resistance, plasma glucose level, and serum insulin level with hypertension in a population with different stages of impaired glucose metabolism. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023 [citado 2024 abr. 26];9:[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.119.015546>.

152. Sinha S, Haque M. Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. *Life* [Internet]. 2022 [citado 2024 abr. 26];12(564):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life12040564>.
153. Dubey R, Tilkar M, Saxena R, Mohammad Ansari Y, Rathore V. Association of triglyceride glucose index with atherogenic indices in essential hypertension. *J Pharm Negat* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 11];13(7):7721-5. Disponible en: <https://pnjournal.com/index.php/home/article/view/9062/12411>.
154. Duiyimuhan G, Maimaiti N. The association between atherogenic index of plasma and all-cause mortality and cardiovascular disease-specific mortality in hypertension patients: a retrospective cohort study of NHANES. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2023 [citado 202 mzo. 11];23(452):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12872-023-03451-0>.
155. Herrera-González A, Peña-Garcel Y, Soto-Matos J, León-Patiño EH, Mora-Díaz I. Utilidad de los índices aterogénicos del perfil lipídico en el diagnóstico de aterosclerosis subclínica. *Rev Cuban de Med* [Internet]. 2022 [citado 2024 mzo. 11];61(3):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232022000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000300010&lng=es).
156. Bullen AL, Katz R, Kumar U, Gutierrez OM, Sarnak MJ, Kramer HJ. Lipid accumulation product, visceral adiposity index and risk of chronic kidney disease. *BMC Nephrology* [Internet]. 2022 [citado 2023 febr 22];23:[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-022-03026-9>.
157. Thamilovia SA, Uma-Mageshwari S. Visceral adiposity index and lipid accumulation product – less invasive indices for adiposity among adult women. *Int J Mod Agric* [Internet]. 2021 [citado 2023 mzo. 4];10(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <http://www.modern-journals.com/index.php/ijma/article/view/536>.
158. Yu SR, Shin KA. Visceral adiposity index and lipid accumulation product as effective markers of different obesity phenotypes in Korean adults: a cross-sectional analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2023 [citado 2023 mzo. 22];16:495-504. Disponible en: [doi.org/10.2147/DMSO.S397043](https://doi.org/10.2147/DMSO.S397043).
159. Sun J, Meng X, Huang H, Jing J, Pan Y, Mei L, et al. Higher visceral adiposity index and lipid accumulation product in relation to increased risk of atherosclerotic burden in community-dwelling older adults. *Experimental Gerontology* [Internet]. 2023 [citado 2023 febr. 22];174:[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: [doi.org/10.1016/j.exger.2023.112115](https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112115).

160. León-Samaniego G, Vásquez G, Encalada G, Bustamante J. Prevalencia de obesidad y dislipidemias, y su relación con la hipertensión arterial en trabajadores universitarios en Ecuador. Salud y Bienestar Colectivo [Internet]. 2020 [citado 2024 febr. 26];4(1):33-43. Disponible en: <https://revistasaludybienestarcolectivo.com/index.php/resbic/article/view/71/45>.
161. Cristine-Silva K, Santana-Paiva N, Rocha-de Faria F, Franceschini SDCC, Eloiza-Piore S. Predictive ability of seven anthropometric indices for cardiovascular risk markers and metabolic syndrome in adolescents. J Adolesc Health [Internet]. 2020 [citado 2024 mzo. 21]; 66(4):491-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054139X19308729>.
162. Mahmoud I, Sulaiman N. Significance and agreement between obesity anthropometric measurements and indices in adults: a population-based study from the United Arab Emirates. BMC Public Health [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo. 21];21(1):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11650-7>.
163. Torres-Pérez RF, Quinteros-León MS, Pérez-Rodríguez MR, Molina-Toca EP, Ávila-Orellana FM, Molina-Toca SC, et al. Factores de riesgo de la hipertensión arterial esencial y el riesgo cardiovascular. Revista Latinoamericana de Hipertensión [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo. 26];16(4):321-32. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170271859009>.
164. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. Circulation Research [Internet]. 2021 [citado 2024 mzo.26];128:864-86. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061>.

# ANEXOS

## Anexo 1. Modelo individual de recolección de datos

### I. Datos personales

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_  
 Número de identidad: \_\_\_\_\_ Año y grupo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Color de la piel: Blanca: \_\_\_\_\_ No blanca: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: casa \_\_\_\_\_ particular \_\_\_\_\_

### II. Antecedentes patológicos personales

Asma bronquial: \_\_\_\_\_ Angina: \_\_\_\_\_ Infarto del miocardio: \_\_\_\_\_  
 Insuficiencia cardíaca congestiva: \_\_\_\_\_ Diabetes Mellitus: \_\_\_\_\_  
 Enfermedad cerebro vascular: \_\_\_\_\_ Dislipidemia: \_\_\_\_\_  
 Enfermedad renal crónica \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_  
 Otra enfermedad \_\_\_\_\_ ¿Cuál?: \_\_\_\_\_  
 Ha tomado medicamentos en las últimas 72 horas \_\_\_\_\_ ¿Cuáles?

Anticonceptivos orales \_\_\_\_\_ ¿Ingiere medicamentos? \_\_\_\_\_ ¿Cuáles?

### III. Examen físico

Peso (Kg): \_\_\_\_\_ Talla (m): \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ ASC (m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_  
 Circunferencia cintura: \_\_\_\_\_ Circunferencia cadera: \_\_\_\_\_  
 Índice cintura- cadera: \_\_\_\_\_ Índice cintura- talla: \_\_\_\_\_  
 Auscultación normal: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ Alteración: \_\_\_\_\_

Presión arterial	Basal				PPS	
	1ra	2da	3ra	Promedio	1er min	2do min
Sistólica						
Diastólica						
PAM						

Tomas ocasionales:	Presión arterial	Sistólica			
		Diastólica			
	Fecha				

**IV. Exámenes complementarios**

Glucemia (mmol/l): \_\_\_\_\_  
 Colesterol total (mmol/l): \_\_\_\_\_  
 HDLc (mmol/l): \_\_\_\_\_  
 LDLc (mmol/l): \_\_\_\_\_  
 Triacilglicéridos (mmol/l): \_\_\_\_\_  
 Proteínas totales (g/l): \_\_\_\_\_  
 Actividad de la Mieloperoxidasa (UAE/ml/mg proteína total): \_\_\_\_\_  
 Actividad de la Catalasa (UAE/mg proteína total): \_\_\_\_\_  
 Actividad de la SOD (UAE/mg proteína total): \_\_\_\_\_  
 MDA ( $\mu\text{mol/l}$ ): \_\_\_\_\_  
 PAOP (U/mg proteína total): \_\_\_\_\_  
 IRA: \_\_\_\_\_ TAG/HDLc: \_\_\_\_\_ Coef. Aterogénico: \_\_\_\_\_  
 Variables combinadas: VAI: \_\_\_\_\_ LAP: \_\_\_\_\_

**V. Pruebas realizadas****Variabilidad de la frecuencia cardiaca**

FC (lat/min): \_\_\_\_\_ Media de los RR (ms): \_\_\_\_\_ SDRR (ms): \_\_\_\_\_  
 rMSSD (ms): \_\_\_\_\_ pRR50 (%): \_\_\_\_\_  
 Energía total ( $\text{ms}^2$ ): \_\_\_\_\_ MBF ( $\text{ms}^2$ ): \_\_\_\_\_  
 BF ( $\text{ms}^2$ ): \_\_\_\_\_ BF (un): \_\_\_\_\_ AF ( $\text{ms}^2$ ): \_\_\_\_\_ AF (un): \_\_\_\_\_  
 BF/AF (un): \_\_\_\_\_  
 SD1 (ms): \_\_\_\_\_ SD2 (ms): \_\_\_\_\_ SD1/SD2: \_\_\_\_\_

**Onda del pulso**

PP (mm Hg): \_\_\_\_\_ IR (%): \_\_\_\_\_ IRAr (m/s): \_\_\_\_\_

**Ecocardiograma**

VS (mL): _____	FEVI (%): _____
IVL ( $\text{mL/m}^2$ ): _____	GC (L/min): _____
DdVI (cm): _____	ICa ( $\text{L/min/m}^2$ ): _____
SIVd (cm): _____	
PPd (cm): _____	GRP (cm): _____
MVI (g): _____	IMVI ( $\text{g/m}^2$ ): _____
IVTD ( $\text{mL/m}^2$ ): _____	IVTS ( $\text{mL/m}^2$ ): _____
Onda E (cm/s): _____	Onda A (cm/s): _____
Cociente E/A: _____	TRIV (ms): _____
Pendiente E ( $\text{cm/seg}^2$ ): _____	Pendiente A ( $\text{cm/seg}^2$ ): _____
TDE (ms): _____	TDA (ms): _____
VAI (mL): _____	IVAI ( $\text{mL/m}^2$ ): _____

## **Anexo 2. Modelo de consentimiento informado**

**Título:** Caracterización del fenotipo hiperreactivo cardiovascular.

**Investigador principal:** Dra. Marianela Ballesteros Hernández.

Esta investigación se realiza en estudiantes de los primeros dos años de la carrera de Medicina con el objetivo de describir las alteraciones presentes en diferentes sistemas fisiológicos que caracterizan la existencia de un fenotipo hiperreactivo cardiovascular.

Se me ha explicado que se me llenará un cuestionario con mis datos personales, antecedentes de alguna enfermedad y si ingiero medicamentos, entre otros. Así como se me realizará un examen físico, en el cual se incluyen varias pruebas: entre ellas una prueba que consiste en elevar por dos minutos una pesa de 500 gramos y tomar la presión arterial al inicio, al minuto y a los dos minutos de dicha prueba y otra es el monitoreo de parámetros circulatorios y del corazón en la posición de acostado a través de la colocación de electrodos en el tórax y de la onda del pulso a través de un sensor en un dedo de la mano, lo cual se registrará en una computadora. Además, el estudio incluye la realización de un ecocardiograma, que es un estudio basado en ultrasonidos para conocer elementos estructurales y funcionales del corazón.

Posteriormente se me extraerán 10 mililitros de sangre para la determinación de las concentraciones en suero de glucemia, colesterol total, HDLc, LDLc y triacilglicéridos. Además, se determinará la actividad de las enzimas catalasa, superóxido dismutasa y mieloperoxidasa y los valores séricos de malonilaldehído y productos avanzados de oxidación de proteínas, los cuales permitirán estimar el estado de estrés oxidativo.

La toma de muestra será realizada por personal especializado y con el instrumental adecuado, por lo que los riesgos de sufrir alguna afectación serán prácticamente nulos, en caso de que esto ocurra se me garantizará la atención y el tratamiento necesario. Todos los materiales a utilizar durante la investigación serán completamente estériles y desechables. Todos ellos, así como las consultas serán totalmente gratuitos y se prohíbe su comercialización o lucro.

## **Anexo 2. Modelo de consentimiento informado (continuación)**

La identidad de los participantes en esta investigación será debidamente protegida y toda la información obtenida tendrá carácter confidencial. Este estudio, según lo establecido, fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica.

Tendré absoluto derecho a conocer los resultados que se deriven de la misma, así como recibir continua información de algún cambio o preocupación sobre el mismo, además comprendo que me beneficio al tener un amplio conocimiento sobre mi estado de salud actual.

Se me ha explicado que esta aprobación es totalmente voluntaria y no representa ningún compromiso, pues estoy en plena libertad de no aceptarla o retirarla cuando lo estime conveniente, con garantías de continuar recibiendo, sin perjuicios, la atención médica habitual. Se me deja constancia para la posible localización de los investigadores en caso de que me surjan preocupaciones.

Por este medio, hago constar, mi consentimiento voluntario para ser incluido en la investigación antes mencionada. Conozco y he comprendido claramente sus objetivos, declaro que he tenido la oportunidad de aclarar todas mis dudas respecto a esta investigación y que el médico evaluador me ha considerado apto para involucrarme en el mismo.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento el día \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Nombre, apellidos y firma del estudiante:

Nombre, apellidos y firma del investigador:

Nombre, apellidos y firma del testigo:



### Anexo 3. Ejemplos de gráficos de Poincaré de jóvenes normorreactivos e hiperreactivos

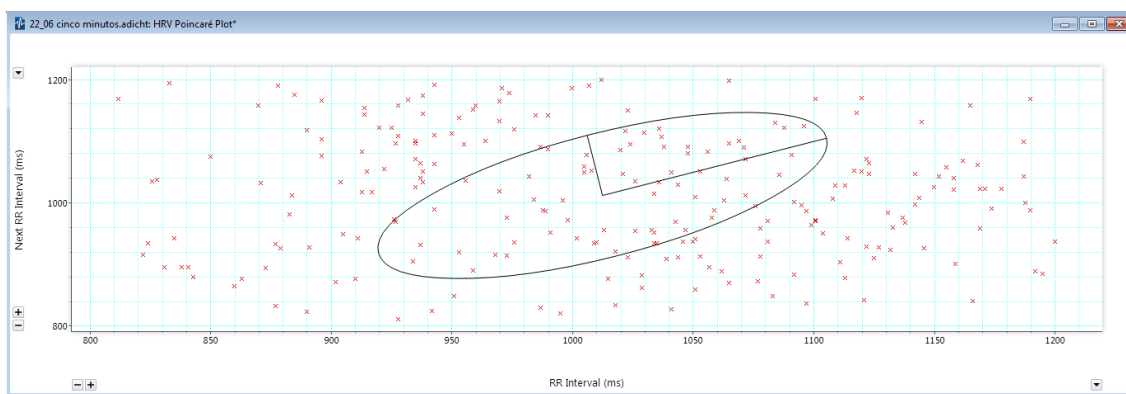


Gráfico de Poincaré de un joven normorreactivo masculino. Código 22-06

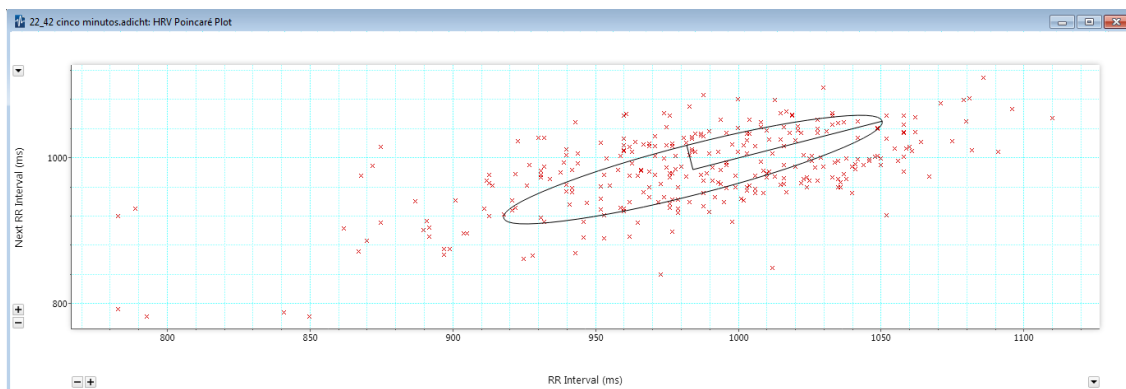
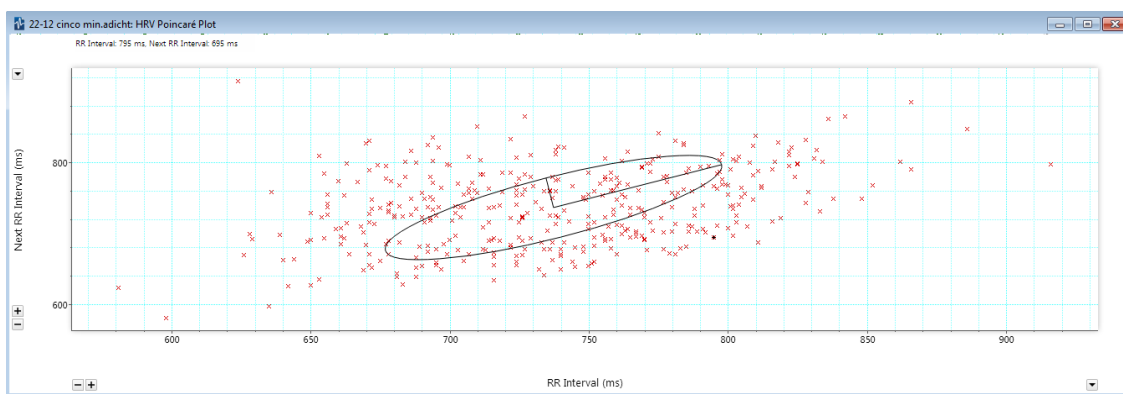
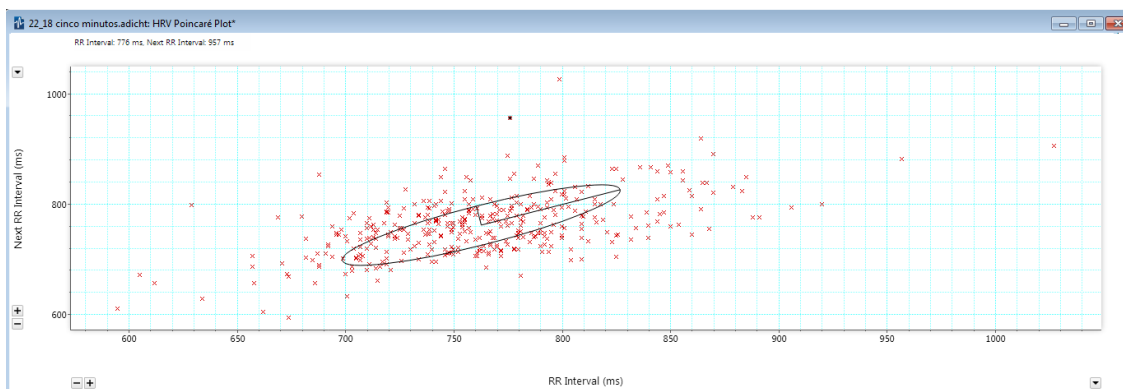


Gráfico de Poincaré de un joven hiperreactivo masculino. Código 22-42

### Anexo 3. Ejemplos de gráficos de Poincaré de jóvenes normorreactivos e hiperreactivos (continuación)

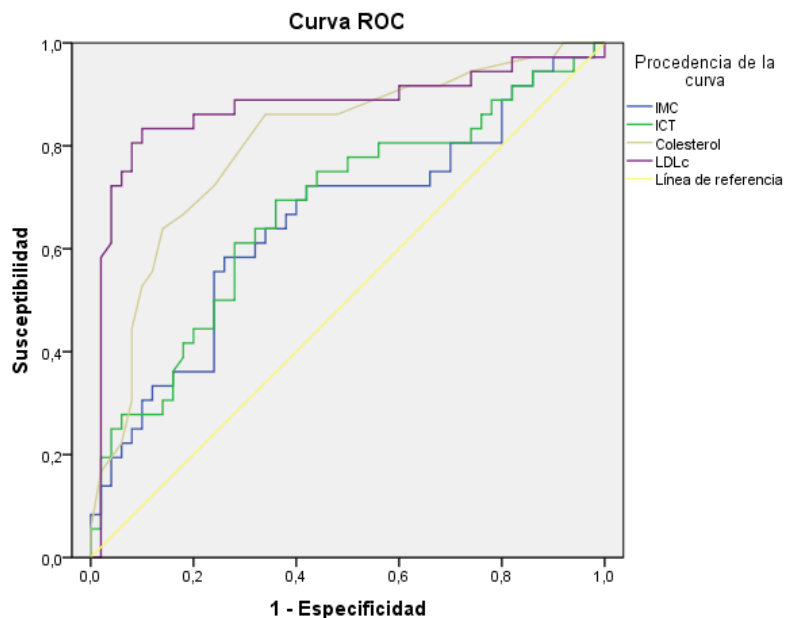


**Gráfico de Poincaré de una joven femenina normorreactiva. Código 22-12**



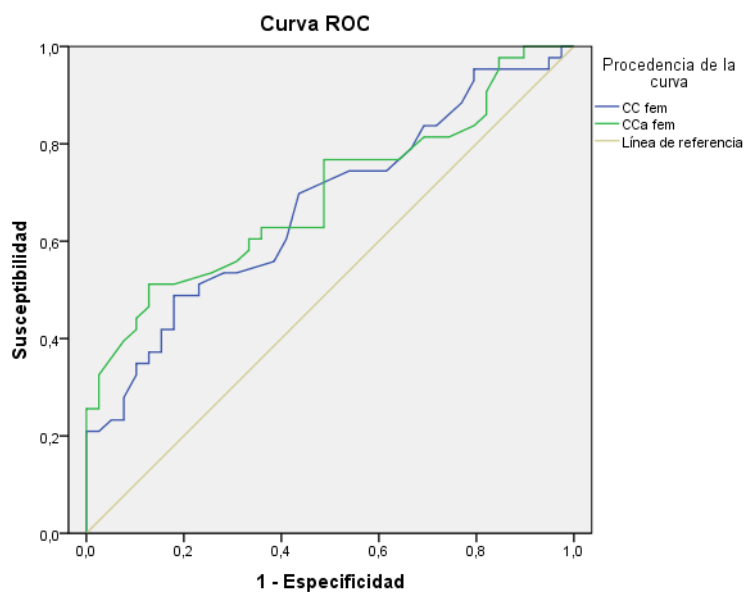
**Gráfico de Poincaré de una joven femenina hiperreactiva. Código 22-18**

#### Anexo 4. Áreas bajo la curva de las variables con mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular



IMC: índice de masa corporal. ICT: índice cintura talla. LDLc: lipoproteínas de baja densidad.

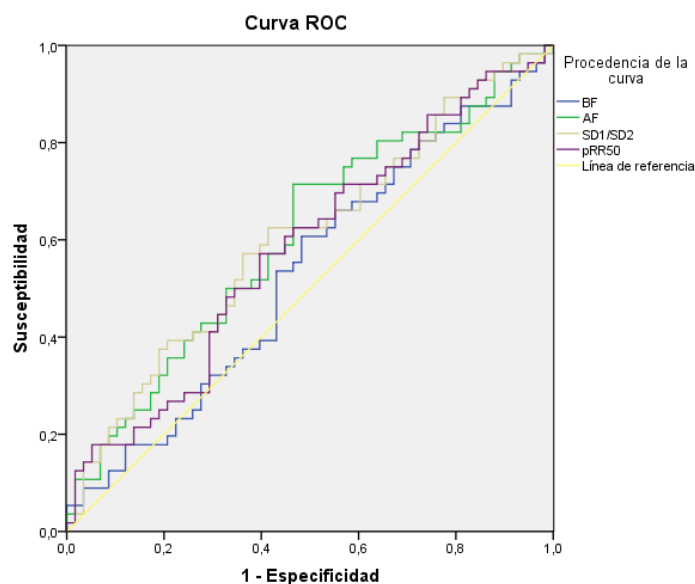
#### Capacidad discriminativa del IMC, ICT, colesterol y LDLc para la hiperreactividad cardiovascular en los jóvenes



CC: circunferencia de la cintura. CCa: circunferencia de la cadera.

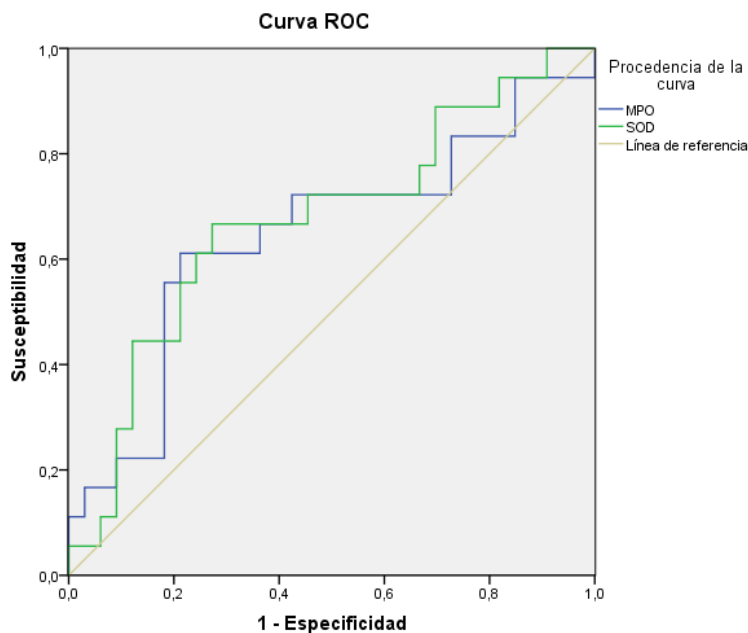
#### Capacidad discriminativa de la circunferencia de la cintura y de la cadera en el sexo femenino

#### Anexo 4. Áreas bajo la curva de las variables con mayor capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular (continuación)



BF: bajas frecuencias. AF: altas frecuencias. SD1/SD2: cociente de las ejes de la elipse del gráfico de Poincaré. pRR50: porcentaje de los intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo anterior.

#### Capacidad discriminativa de las variables de la VFC para la hiperreactividad cardiovascular en los jóvenes



MPO: mieloperoxidasa. SOD: superóxido dismutasa

#### Capacidad discriminativa para la hiperreactividad cardiovascular de la actividad enzimática de la MPO y la SOD