



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTILÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

"RELACION DE LA HIPERLEPTINEMIA CON LA
HIPERTENSION ARTERIAL EN ADULTOS MAYORES"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ELSA ANDREA GARFIAS CRUZ

ASESOR: DR. VICTOR MANUEL MENDOZA NUÑEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Relación de la hiperleptinemia con la hipertensión arterial en adultos mayores".

que presenta la pasante: Elsa Andrea Garfias Cruz
con número de cuenta: 9120995-5 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 1 de marzo de 2004

PRESIDENTE	QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	QFB. Héctor Coss Garduño	
SECRETARIO	Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez	
PRIMER SUPLENTE	QFB. Gabriela Escalante Reynoso	
SEGUNDO SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

GISELA CRUZ
Y
JOSE GARFIAS

Por ser un gran ejemplo a seguir en mi vida, por darme su apoyo y amor, por estar a mi lado en los momentos mas difíciles, por todo su cariño *GRACIAS*.

A MI HERMANITA:

ISELA GARFIAS

Por ser la hermanita que siempre quise y que mas quiero en la vida, *GRACIAS* por regalarme tu alegría día con día.

A MI ESPOSO:

OSCAR ORDAZ

Por todo su apoyo, amor y comprensión por que juntos hemos superado una gran pérdida que sin duda ha hecho que nos queramos cada día mas.

A MI BEBE:

ANGEL JESUS

Este trabajo es dedicado especialmente para ti por que eres lo que mas amo y amaré el resto de mi vida, quiero que sepas que siempre estoy pensando en ti y si por circunstancias de la vida hoy no estamos juntos, no te preocupes, por que sabes algo tengo fe en Dios y se que pronto el se encargará de reunirnos nuevamente y hasta entonces te estaré esperando.

A MI GRAN AMIGA:

NANCY RODRÍGUEZ

Por tu amistad incondicional, por todos los momentos de alegría y tristeza que hemos compartido, gracias por formar parte de mi vida.

A MIS PRIMOS

ANY Y RICKY

Por su amistad y por compartir con nosotros los momentos mas importantes en la vida, que sean muy felices.

A MIS COMPAÑEROS:

Que la amistad que nos ha unido quede siempre en nuestra memoria y no la borre nunca ni la distancia, ni el tiempo, ni la muerte. a todos y cada uno de ellos gracias.

A DON BETO Y DOÑA JUANA

Gracias, por que al darme una parte de ellos, tengo lo que mas quiero en la vida.

RECONOCIMIENTOS

A MI ASESOR:

Dr. Víctor M. Mendoza Núñez.

Por el respeto a mi investigación y opiniones,
a la guía excepcionalmente profesional que me
brindó; dejan en mi memoria un gran orgullo
por la distinción de haber contado con su apoyo.

A MIS MAESTRAS:

Mirna, Marilú, Martha, Raquel.

Pensando en lo logrado por mí hasta ahora,
lo creo insuficiente en comparación con las
enseñanzas profesionales que me legaron;
solo superadas en valor por su amistad.

A MI PROFESORA:

Ma. Eugenia Posada

Por su ejemplo de honestidad y rectitud, por
su apoyo y la eterna sonrisa que la caracteriza.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. MARCO TEÓRICO	4
III.1 Envejecimiento y salud	4
III.2 Transición demográfica	6
III.3 Transición epidemiológica	8
III.4 Leptina	12
III.4.1 Leptina e insulina	17
III.4.2 Leptina y TNF	20
III.4.3 Leptina e hipertensión arterial	22
III.5 Radicales libres y estrés oxidativo	
¿Cómo se relacionan con envejecimiento y enfermedad?	25
III.6 Aterosclerosis	27
III.6.1 Inflamación y aterosclerosis	29
III.6.2 Mutaciones somáticas	29
III.6.3 Niveles séricos de colesterol y lipoproteínas (LDL y HDL)	30
III.6.4 Niveles séricos de homocisteína	30
III.6.5 Estrés oxidativo	32
III.7 Hipertensión arterial	35
III.7.1 Epidemiología	35
III.7.2 Diagnostico	36
III.7.3 Factores de riesgo en hipertensión arterial	38
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
V. HIPÓTESIS	42
VI. OBJETIVO	43
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	44
VII.1 Tipo de estudio	44
VII.2 Universo de estudio	45
VII.3 Variables	45
VII.3.1 Operativización de variables	45
VII.4 Técnicas	46
VII.5 Diseño estadístico	54
VIII. RESULTADOS	60

IX. DISCUSIÓN	76
X. CONCLUSIONES	82
XI. PERSPECTIVAS	83
XII. REFERENCIAS	84
XIII. ANEXO (Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial)	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Señalización por el receptor de leptina.	15
Figura 2. Diagrama que muestra la liberación y acción de la leptina.	18
Figura 3. Esquema de las principales acciones centrales y periféricas de la leptina.	22
Figura 4. Mecanismos fisiológicos de la leptina y su relación con hipertensión arterial.	24
Figura 5. Mecanismo de auto-oxidación de la homocisteína y lesión endotelial.	32
Figura 6. Oxidación de LDL y formación de ateromas.	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Población de mayores de 60 años en México.	8
Tabla 2. Evolución de las principales causas de mortalidad general en México (transición epidemiológica).	10
Tabla 3. Principales causas de mortalidad en edad posproductiva (>65 años) en la República Mexicana, 2001.	11
Tabla 4. Factores de riesgo para aterosclerosis.	28

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Promedio y desviación estándar de leptina, perfil lipídico y medidas antropométricas en adultos mayores hipertensos y sanos.	62
Cuadro 2. Promedio y desviación estándar de leptina, perfil lipídico y medidas antropométricas en adultos mayores hombres hipertensos y sanos.	63
Cuadro 3. Promedio y desviación estándar de leptina, perfil lipídico y medidas antropométricas en mujeres adultas mayores hipertensas y sanas.	64
Cuadro 4. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores hipertensos.	65
Cuadro 5. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores sanos.	66
Cuadro 6. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores hombres hipertensos.	67
Cuadro 7. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores hombres sanos.	68
Cuadro 8. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en mujeres adultas mayores hipertensas.	69

Cuadro 9. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en mujeres adultas mayores sanas.	70
Cuadro 10. Factores de riesgo para hipertensión arterial en adultos mayores.	73
Cuadro 11. Factores de riesgo para hipertensión arterial en adultos mayores hombres.	74
Cuadro 12. Factores de riesgo para hipertensión arterial en mujeres adultas mayores.	75

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: En recientes investigaciones se ha publicado que la hiperleptinemia, puede ser utilizada como marcador biológico en procesos inflamatorios crónicos, en cuyo mecanismo fisiopatológico pudiera estar involucrado el estrés oxidativo que a su vez se ha relacionado con enfermedades crónicas degenerativas como lo son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares entre otras. Por tal motivo se sugiere que la hiperleptinemia puede ser un factor de riesgo asociado para este tipo de enfermedades frecuentemente encontradas en la población adulta. Sin embargo la información que se tiene al respecto es escasa e inconsistente. De ahí la importancia del presente trabajo; que bajo un enfoque epidemiológico y basado en estudios bioquímicos nos permite comprender la relación existente entre la hiperleptinemia e hipertensión arterial en adultos mayores.

OBJETIVO: Evaluar la influencia de los niveles séricos de leptina, como posible factor de riesgo para hipertensión arterial en adultos mayores.

MÉTODO: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prolectivo, transversal y comparativo en una población de 60 adultos mayores con tensión arterial normal (< 140/90 mm de Hg) y 91 adultos mayores con hipertensión arterial (\geq 140/90 mm de Hg). Se realizaron las pruebas bioquímicas correspondientes para obtener el perfil lipídico; se midieron los niveles séricos de leptina por el método de IRMA (ensayo inmunoradiométrico) y los niveles séricos de insulina por el método de RIA (radioinmunoensayo). El análisis de los datos fue realizado por medio de las pruebas "t" de Student, correlación simple y análisis multivariado de regresión logística.

RESULTADOS: Los datos mostraron que el grupo con hipertensión arterial presentó concentraciones séricas de leptina significativamente mayores ($p < 0.01$) comparándolas con las del grupo sin hipertensión arterial (29.86 ± 21.30 vs. 20.06 ± 14.74). Al estratificar los datos por género las concentraciones séricas de leptina fueron significativamente mayores en hombres hipertensos (15.92 ± 10.64 vs. 6.31 ± 2.71 $\mu\text{g/L}$) que en mujeres hipertensas (36.31 ± 22.30 vs. 24.25 ± 14.36 $\mu\text{g/L}$). El análisis de regresión lineal simple, por su parte, mostró que existe una correlación positiva, entre la medición de los niveles séricos de leptina y la edad con la tensión arterial sistólica en la población hipertensa; en cambio al realizar el mismo análisis para la población no hipertensa no se observa dicha asociación. El análisis multivariado de regresión logística, por su parte, mostró como factor de riesgo para adultos mayores, a la hiperleptinemia con una $RM = 4.89$, $IC_{95\%} 2.40-9.99$, $p < 0.0001$.

CONCLUSIONES: Considerando el análisis estadístico de los datos se concluye que, la hiperleptinemia constituye un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial en adultos mayores.

II. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial, se define como la persistente elevación de la tensión arterial sistólica a 140 mmHg o más, o de la tensión arterial diastólica a 90 mmHg o más, o de ambas tensiones arteriales; es considerada como un gran problema de salud pública no sólo en México sino en el mundo entero, debido a su alta prevalencia especialmente en las personas mayores de 60 años pues se sabe que una de cada dos padece esta enfermedad.

Los intentos realizados hasta la fecha para el control y tratamiento de la hipertensión arterial han sido poco efectivos; ya que se desconocen los mecanismos fisiopatológicos por los que cursa esta enfermedad; aceptándose hoy en día una multicausalidad en la génesis de la misma.

Sin embargo el reciente descubrimiento de una hormona producida en los adipocitos, denominada leptina, se ha vinculado con esta patología. La leptina es una proteína de 167 aminoácidos y 16KDa cuya identificación por Zhang y cols. en 1994 ha permitido comprender con mayor precisión los mecanismos neuroendócrinos involucrados con el balance energético. En sus inicios, la investigación se dirigió principalmente a demostrar su efecto antiobesidad a través de su acción bloqueadora sobre el neuropéptido "Y" y consecuente disminución del apetito con pérdida de peso en modelos animales, hecho confirmado posteriormente en humanos.

Actualmente, se tiene evidencia de que la leptina además de su función moduladora en la adiposidad corporal juega un papel preponderante en diversos mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos por los que cursa el ser humano. En este sentido se sabe que, durante el envejecimiento se incrementan los niveles séricos de leptina, de ahí que se señale que un alto porcentaje de adultos mayores cursa con hiperleptinemia, por lo que esta alteración metabólica ha sido asociada con diversos padecimientos de importancia geriátrica tales como hipertensión

arterial, infarto al miocardio, diabetes mellitus, caquexia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, entre otros.

En este sentido se han reportado nuevos mecanismos periféricos de la leptina tales como su efecto pro-inflamatorio en las células endoteliales humanas ayudando a estimular la angiogénesis, por lo que leptina puede tener una posible participación en la regulación de la presión arterial.

No obstante lo anterior, los estudios publicados sobre dicha relación no son del todo concluyentes. En este sentido, los hallazgos del presente estudio sobre la relación entre la hiperleptinemia y la hipertensión arterial durante el envejecimiento, permitirán implementar medidas preventivas y establecer puntos de corte diagnósticos de los niveles de leptina y de ser posible desarrollar medicamentos que bloqueen el efecto de la hiperleptinemia en los pacientes con factores de riesgo para hipertensión arterial o que cursen con esta patología.

III. MARCO TEORICO

En recientes investigaciones se ha propuesto que la hiperleptinemia puede ser utilizada como marcador biológico en procesos inflamatorios crónicos, en cuyo mecanismo fisiopatológico puede estar involucrado el estrés oxidativo (EOx). En este sentido, se ha relacionado a la hiperleptinemia con las enfermedades crónico-degenerativas que se presentan con mayor frecuencia durante el envejecimiento, tales como: la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares entre otras.

Por tal motivo, se sugiere que la hiperleptinemia constituye un factor de riesgo para este tipo de enfermedades; sin embargo esto debe ser confirmado en estudios bioquímicos bajo un enfoque epidemiológico.

Por otro lado, se ha demostrado que el envejecimiento constituye un factor pro-inflamatorio que incrementa la vulnerabilidad de padecimientos crónico-degenerativos, en lo cual puede estar involucrada la hiperleptinemia. De ahí la importancia del presente trabajo; en el que se evaluará la relación de la hiperleptinemia con la hipertensión arterial en adultos mayores.

En seguida se presentan algunos conceptos y antecedentes teóricos fundamentales, que nos permitirán precisar el problema y la hipótesis de nuestro estudio.

III.1 Envejecimiento y salud.

El envejecimiento es un proceso multifactorial que involucra mecanismos biológicos, psicológicos y sociales, de ahí que su presentación y evolución sea individualizada. En este sentido, los humanos envejecen de manera distinta y la edad cronológica no siempre es representativa de la edad biológica.¹

Harman en 1981 definió el envejecimiento como la acumulación de déficits biológicos como consecuencia de la edad avanzada, que propician una mayor susceptibilidad a la enfermedad y a la muerte.² Así mismo, Strehler y North en 1982 señalaron que el envejecimiento es deletéreo, progresivo, intrínseco y universal, caracterizado por una atrofia de todos los órganos y tejidos, generando una disminución de las funciones fisiológicas y una mayor vulnerabilidad a padecimientos infecciosos, metabólicos, autoinmunes, neoplásicos, respiratorios, articulares y cardiovasculares.³

Desde el punto de vista biológico se señala que el envejecimiento es consecuencia de la acumulación de daños genéticos aleatorios que limitan o afectan la formación o reparación del ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos. Estos daños alteran el funcionamiento de las células, tejidos, órganos y sistemas, y por lo tanto se incrementa la vulnerabilidad a la enfermedad, lo cual se asocia a las manifestaciones características del envejecimiento, tales como la pérdida de masa ósea y muscular, disminución en el funcionamiento de todos los sistemas, alteraciones en el oído y la visión, y disminución en la elasticidad de la piel.⁴

Bajo el enfoque teórico de la Alostasis (del inglés *Allostasis*) o proceso de adaptación ante retos o desafíos estresantes el envejecimiento puede ser definido como un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado.⁵

Esta teoría establece que el organismo responde de manera activa ante amenazas o retos estresantes con el fin de mantener la homeostasis, sin embargo el mecanismo de respuesta adaptativa denominado alostasis, representa un costo biológico, de ahí que cuando ocurre en forma repetida, se propicia una carga alostática (del inglés *Allostatic load*), haciendo menos eficiente el proceso

alostático y favoreciendo la aparición de padecimientos infecciosos y crónico-degenerativos.⁵⁻⁶

Por lo anterior definimos al envejecimiento como un proceso gradual y adaptativo caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debida a las modificaciones morfológicas, fisiológica, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos biológicos, psicológicos, ambientales y sociales que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo.

Una vez definido envejecimiento, describiremos el término esperanza o expectativa de vida al nacer. Este termino hace referencia al promedio de años de vida esperados que tiene el individuo en el momento de su nacimiento. En este sentido, la esperanza de vida al nacer y la longevidad máxima se han incrementado en las últimas décadas en todo el mundo, debido al avance tecnológico y mejores condiciones de vida, de ahí que la esperanza de vida promedio mundial en 1900 era de 30 a 40 años y en la actualidad es de 70 a 80 años, en México la esperanza de vida al nacer en 1940 era de 41.4 años, la cual ha aumentado más de 30 años en las últimas 5 décadas, de ahí que ésta en el año 2000 fue de 73.1 años para los hombres y de 77.6 para las mujeres, y se estima para el año 2050 una esperanza de vida de 82 años para los hombres y 85.5 para las mujeres.⁷

III.2 Transición Demográfica.

México experimenta en el umbral del nuevo milenio, un proceso de cambio que implica transiciones múltiples en los planos económico, social, político, urbano, demográfico y epidemiológico.

La transición demográfica se refiere al incremento en la proporción de adultos mayores con respecto a la población de jóvenes. En este sentido, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en el año 2002 reportó que el 10% de la población mundial era de mayores de 60 años (629 millones), así mismo, se tiene proyectado que esta cifra se incrementará a 2000 millones para el año 2050, lo que representa el 20% de la población mundial y para el año 2150 uno de cada tres humanos en el mundo será mayor de 60 años. De igual manera, la ONU informó que en el año 2002 había en el mundo 210,000 individuos mayores de 100 años (centenarios) y se estima que para el 2050 la cifra se incrementará 15 veces, ascendiendo a 32 millones la población de centenarios en el mundo.⁸

El punto de arranque de la transición demográfica está marcado por la caída de la mortalidad, que se produce de manera ininterrumpida desde la década de los treinta. Como consecuencia de este profundo proceso de cambio, en la actualidad México no sólo cuenta con una población mucho más numerosa, sino que sus habitantes viven un mayor número de años.

México cursa actualmente por una fase avanzada de transición demográfica, ya que, las tasas de mortalidad y natalidad son bajas y están muy próximas a que el crecimiento sea casi nulo. El crecimiento de la población en cifras absolutas se ha cuadruplicado en los últimos 50 años (cuadro 1), pasando de 25 millones en 1950 a casi 100 millones de habitantes censados en el año 2000, de los cuales 7 eran mayores de 60 años. Asimismo, se proyecta que la población total para el año 2050 se incrementará a 130 millones, estimando que uno de cuatro habitantes (25%) será adulto mayor, cifra que ascenderá a más de 32 millones.⁹⁻¹⁰

Tabla 1. Población de mayores de 60 años en México.

Año	Población Total	Mayores de 60 años	Porcentaje (%)
1950	25,791,017	1,419,685	5.5
1970	48,225,238	2,709,238	5.6
1990	81,225,238	4,988,158	6.1
1995	91,158,290	5,969,643	6.5
2000	97,014,867	7,090,873	7.3
2025*	141,225,806	17,512,000	12.4
2050*	146,971,050	35,713,967	24.3

*Proyecciones. Fuente: INEGI, 2002.

III.3 Transición Epidemiológica

El concepto de transición epidemiológica (algunas veces referido como "transición de la mortalidad" o "transición en salud") se ha hecho popular entre demógrafos y geógrafos. Por definición, epidemiología es el estudio de las tendencias y patrones con que se presentan las enfermedades en un sitio determinado a lo largo del tiempo con objeto de lograr su prevención y control.

El envejecimiento poblacional secundario a la transición demográfica, repercute en las causas de morbilidad y mortalidad de la población. En México hasta 1970 figuraban como principales causas de muerte las enfermedades infecciosas (cuadro 2), las cuales han sido substituidas por las crónico-degenerativas, de ahí que se señale que el país está cursando por una transición epidemiológica, no obstante Chávez (1993), aclara que esta aseveración es ficticia, ya que, no se han resuelto las altas tasas prevalentes de los padecimientos infecto-contagiosos y ahora además se tienen que resolver los problemas crónico-degenerativos. Este autor señala que más que una transición epidemiológica, nuestro país se encuentra en una trampa epidemiológica.¹¹

Es importante señalar que las tres principales causas de muerte en los adultos mayores en el mundo y en México son en primer lugar las enfermedades del corazón, seguidas de los tumores malignos y la diabetes mellitus.¹²

En el caso de la mortalidad en México y de manera particular en población de 65 años o más, se encuentran los padecimientos cardíacos, la diabetes mellitus y la enfermedad cerebrovascular. (cuadro 3).

Así mismo entre las primeras causas de morbilidad figura la hipertensión arterial (HTA), con una prevalencia de más del 50% en sujetos mayores de 50 años,¹³ y la diabetes mellitus con una magnitud de más del 20% a partir de los 60 años,¹⁴ ambas patologías propician con mucha frecuencia limitaciones físicas en los adultos mayores, de ahí la relevancia de prevenirlas, detectarlas y controlarlas oportunamente.

Ya que sabemos que la HTA es una de las principales causas de muerte en la población adulta, explicaremos cual es la relación que existe entre los niveles séricos de leptina , el factor de necrosis tumoral (TNF del inglés *Tumor necrosis factor*) e HTA; por lo que iniciaremos describiendo como se descubrió la leptina y posteriormente como se dedujo que esta hormona podría tener un efecto pro-inflamatorio en las células endoteliales humanas.

Tabla 2. Evolución de las principales causas de mortalidad general en México (transición epidemiológica)

Orden	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000
1	Diarreas y Enteritis	Gastroenteritis	Gastroenteritis y colitis	Neumonía e influenza	Accidentes	Enf. del corazón	Diabetes Mellitus
2	Neumonía e influenza	Neumonía e influenza	Neumonía e influenza	Enteritis y otras Enf. diarreicas	Enteritis y otras Enf. diarreicas	Tumores malignos	Enf. del corazón
3	Paludismo	Enf. propias de la infancia	Enf. propias de la infancia	Accidentes	Neumonía e influenza	Accidentes	Tumores malignos
4	Sarampión	Paludismo	Enf. del corazón	Enf. del corazón	Enf. del corazón	Diabetes Mellitus	Enf. cerebro-vasculares
5	Homicidios	Enf. del corazón	Accidentes	Causas perinatales	Tumores malignos	Causas perinatales	Enf. del hígado y cirrosis
6	Bronquitis	Homicidios	Tumores malignos	Tumores malignos	Enf. cerebro-vasculares	Neumonía e influenza	Causas perinatales
7	Enf. del hígado y cirrosis	Accidentes	Homicidios	Enf. cerebro-vasculares	Enf. del hígado y cirrosis	Enteritis y otras Enf. diarreicas	EPOC
8	Alteraciones congénitas	Tosferina	Bronquitis	Sarampión	Diabetes Mellitus	Enf. cerebro-vasculares	Neumonía e influenza
9	Enf. del corazón	Tuberculosis	Tuberculosis	Enf. del hígado y cirrosis	Homicidios	Enf. del hígado y cirrosis	Accidentes
10	Tuberculosis	Bronquitis	Cirrosis hepática	Tuberculosis	Tuberculosis	Homicidios	Homicidios

Fuente: Secretaría de Salud. Causas de mortalidad general. Available from: <http://www.salud.gob.mx>

Tabla 3. Principales causas de mortalidad en edad posproductiva (>65 años) en la República Mexicana, 2001.

Número de orden	Causa	Defunciones	Tasa*	%
	Total	223,432	4,511.46	100
1	Enf. Isquémicas del corazón	33,387	674.16	14.9
2	Diabetes Mellitus	29,639	598.48	13.3
3	Enf. cerebrovascular	19,253	388.76	8.6
4	EPOC	13,853	279.72	6.2
5	Cirrosis y otras Enf. crónicas del hígado	8,043	162.41	3.6
6	Enfermedades hipertensivas	7,788	157.28	3.5
7	Infecciones respiratorias agudas bajas	7,253	146.45	3.3
8	Desnutrición calórico proteica	6,231	125.82	2.8
9	Nefritis y nefrosis	6,060	122.37	2.7
10	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	4,223	85.27	1.9
11	Tumor maligno de la próstata	3,560	71.88	1.6
12	Tumor maligno del estómago	2,951	59.59	1.3
13	Tumor maligno del hígado	2,667	53.85	1.2
14	Úlcera péptica	2,048	41.35	0.9
15	Anemia	2,047	41.33	0.9
16	Accidentes de trafico de vehiculo de motor	1,771	35.76	0.8
17	Tumor maligno del páncreas	1,734	35.01	0.8
18	Enfermedades infecciosas intestinales	1,695	34.23	0.7
19	Tumor maligno del cuello del útero	1,653	33.38	0.7
20	Tumor maligno de colon y recto	1,534	30.98	2.9
	Causas mal definidas	6,576	132.78	26.6
	Las demás	59,466	1200.76	

*Tasa por 100,000 habitantes. Fuente: INEGI/SSA, 2003 Available From:

<http://www.salud.gob.mx>

III.4 Leptina

Desde 1958 se había postulado la existencia de un mensajero con actividad en el hipotálamo cuya función era regular la ingesta de alimentos.¹⁵ Sin embargo, fue hasta la década de los 90's donde se pudo conocer la estructura química, el mecanismo de acción y el gen responsable de que se produzca esta proteína gracias a modelos en animales de laboratorio, a continuación describiremos brevemente cada uno de estos puntos.

Hervey en 1958, realizó experimentos interesantes en ratas parabióticas. En 32 pares de ellas lesionó el hipotálamo a los animales del lado derecho de la unión parabiótica y sobrevivieron a la operación 24 pares. Observó que los animales lesionados aumentaban dramáticamente de peso, y en cambio los del lado izquierdo, que habían permanecido normales, disminuían de peso o incluso morían de desnutrición. Hervey infirió que existía una sustancia mensajera que enviaba el animal con obesidad e influía sobre el hipotálamo del animal normal, provocando saciedad, por lo que se reducía la ingestión de alimentos.

Desde entonces surgieron grupos de investigadores, quienes sugerían la presencia de un lipostato en el cuerpo, que enviaba señales al hipotálamo para modificar la ingestión de alimentos. Las ratas criadas en laboratorio, que tenían obesidad importante, también desarrollaban diabetes, y debido a que la diabetes mellitus tipo 2 en los humanos esta íntimamente ligada a la obesidad, la aparición de estos modelos animales se tornó sumamente importante para la historia de la investigación de dicho padecimiento.

Entre los modelos de interés se encuentran los ratones db/db, los cuales al realizar uniones parabióticas de ratones normales con los db/db, los normales morían de inanición, manteniendo un modelo similar al de las ratas con lesión hipotalámica de Hervey. Otro modelo interesante es el ratón ob/ob, que al igual que el db/db desarrolla obesidad y luego diabetes, en tanto que el comportamiento

en las uniones parabióticas de ratones *ob/ob* con otros normales fue diferente, los ratones obesos disminuyeron de peso, y los normales se mantuvieron sin ninguna alteración, lo cual indicaba que los del tipo *ob/ob* carecían de esta sustancia relacionada con la saciedad y la recibían del animal normal.¹⁶⁻¹⁷

En el año de 1994, Zhang y colaboradores descubrieron la posición del gen de la obesidad en roedores y su producto proteico "*la leptina*" por lo que se le reconoció como la hormona antiobesidad, determinaron que este gen se expresa en tejido adiposo, y en menor cantidad en estómago, placenta y posiblemente en glándula mamaria.¹⁷

Ahora se sabe que la leptina es el producto proteico del gen de la obesidad (*ob*), en humanos el gen *ob* codifica para una proteína que es un 84% homóloga a la del ratón. Dicha sustancia o mensajero recibió el nombre de leptina que se deriva de la palabra griega "*leptos*" que significa delgado. Se descubrió que este gen codifica un ácido ribonucleico mensajero (RNAm) de aproximadamente 4.5 kilobases, el cuál fue identificado en ratones.¹⁸

Por otro lado, se sabe que el receptor de la leptina es un polipéptido de cadena sencilla con homología a los receptores de citocinas. Existe en dos formas con el mismo dominio extracelular, el cual se une a la leptina, pero con diferencias notables en la región intracelular. Una de estas es la forma corta del receptor, la cual tiene una proporción intracelular de 34 aminoácidos y se piensa que es la transportadora; otra es la forma larga, que tiene un dominio intracelular de 340 aminoácidos el cual es probablemente responsable de la señalización intracelular.¹⁹

Los estudios sobre su estructura molecular han mostrado que es un miembro ancestral de la familia de las citocinas, por lo que la actividad del receptor de leptina parece depender de la activación de tirosin-cinasas específicas, las cuales fosforilan a otras proteínas en una cascada de eventos que conducen a

alteraciones en la actividad genética; de modo que el mecanismo de activación intracelular es por medio de la activación de la cinasa de tirosina (JAK2), o también conocida como la Janus Cinasa-2 y algunos miembros de la familia de proteínas intracelulares conocidos como transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT), por lo tanto, son las cinasas quienes se han visto implicadas en los procesos de señalización seguidos a la unión de la leptina con su receptor.²⁰

Los receptores de leptina son miembros de una superfamilia de receptores de citocinas y en contraste a lo anteriormente mencionado se dice que no tienen una actividad tirosin-cinasa intrínseca.²¹ Sin embargo, el receptor de leptina tiene sitios de anclaje para JAK. Las JAK activadas fosforilan a las proteínas STAT y estas a su vez, estimulan la transcripción de genes blanco que median algunos de los efectos celulares de la leptina.²² (ver figura 1)

Los receptores para leptina se encuentran además ampliamente distribuidos, incluyendo cerebro y muchos tejidos periféricos por lo que dicha hormona satisface un amplio rango de tejidos con información acerca de las reservas grasas, lo que podría sugerir la acción de efectos periféricos no relacionados con la saciedad.²³

La leptina, como ya se mencionó, también se produce en otros tejidos como son: el estómago, la placenta y glándula mamaria, en un amplio número de especies animales, entre las que se encuentra el ser humano. En este sentido, se sabe que el peso corporal que corresponde al tejido adiposo resulta sumamente variable en los humanos, este puede ser desde el 15% hasta el 22% del peso total en hombres y del 20% al 27% en mujeres. Dicho tejido adiposo representa el 85% de la reserva energética del organismo, y por mucho tiempo había sido considerado como un simple almacén del exceso de grasa, pero actualmente se le conceptúa como un órgano endocrino, que produce sustancias que tienen efecto en otros órganos del cuerpo.

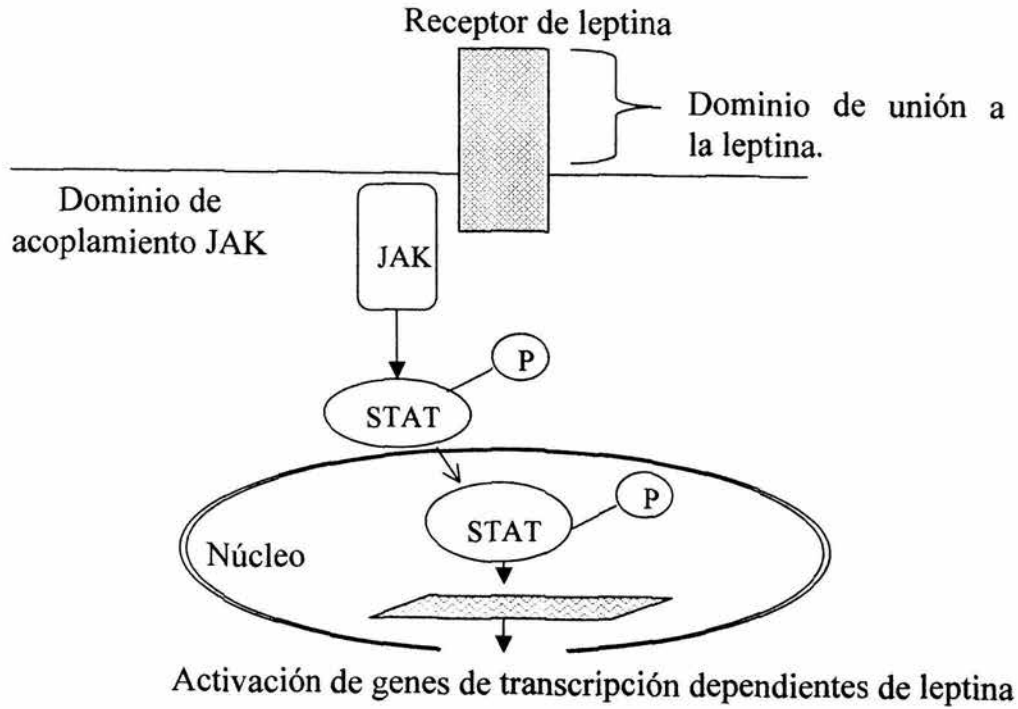


Figura 1. Señalización por el receptor de leptina.
Fuente: Schwartz MW, 2000.

Las células del tejido adiposo (adipocitos) son capaces de producir además de leptina otras sustancias como adiposina, adipo-Q y prostaglandinas que se relacionan con el sistema inmune. Tal hallazgo, ha sido agregado a la cantidad de información existente con respecto a la leptina, mostrando que la célula grasa es un importante órgano secretorio en adición a su papel de órgano almacenador de grasa.²⁴

Por otro lado, de acuerdo con investigaciones recientes, se sabe que la leptina actúa como una señal nutricional que se dirige al sistema nervioso central (SNC) y se encarga de modular los mecanismos neuroendocrinos, que median diversas respuestas adaptativas y de comportamiento. La leptina viaja por la sangre y sus niveles plasmáticos se correlacionan en la mayor parte de los casos con la masa grasa total. En este sentido, la leptina, parece ser la señal principal que informa al cerebro acerca de la suficiencia o insuficiencia de las reservas grasas. Además se sabe de otros factores que determinan los niveles séricos de leptina y estos son: el sexo, la edad, la ingesta calórica y el índice de masa corporal (IMC).²⁵

Debido al mayor porcentaje de grasa subcutánea y al papel de los estrógenos que aumentan la producción de leptina por el tejido adiposo, la concentración sérica es 2-3 veces mayor en mujeres que en hombres para un mismo IMC.²⁶ Además diferentes hormonas regulan la concentración de leptina en sangre. La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos aumentan la expresión del gen *ob* y la síntesis de leptina; mientras que la estimulación de los receptores adrenérgicos B3 y los andrógenos la disminuyen. En este sentido, se sabe que los niveles de leptina están íntimamente relacionados con los de insulina, y debido a que el exceso de esta última se ha asociado con hipertensión arterial, diabetes mellitus e infarto cardiaco, es necesaria una breve reseña para tratar de explicar cual es la relación entre estas dos hormonas.

III. 4.1 Leptina e insulina.

Diversos estudios han demostrado que la leptina y la insulina satisfacen los criterios que deben ser cubiertos por cualquier señal de adiposidad. Se ha investigado que, en los adipocitos humanos, la insulina aumenta *in vitro* la secreción de leptina, mientras que *in vivo* sólo parece modificar los niveles circulantes de leptina a largo plazo con independencia de la tolerancia a la glucosa o a la edad. Sin embargo, parece que existe una correlación significativa entre los niveles de leptina plasmáticos y los de insulina basales en individuos normales, aunque las interacciones entre estas dos hormonas son complejas quedando numerosos aspectos por dilucidar. En este sentido se sabe que, ambas hormonas circulan en concentración proporcional al contenido de grasa corporal e ingresan al SNC en proporción a sus concentraciones plasmáticas. Los receptores de leptina e insulina son expresados por neuronas involucradas en la ingesta energética, y la administración de ambos péptidos de manera directa en el cerebro reduce el consumo de alimento, en tanto que su deficiencia produce un efecto opuesto, es decir, se aumenta el consumo.²⁷

A la fecha, la insulina y la leptina son las únicas moléculas que cubren tales criterios. La figura 2 muestra el esquema de secreción y acción de la leptina así como su relación con la insulina.

La leptina como ya se mencionó, se produce en estómago, placenta, glándula mamaria y células grasas. Los glucocorticoides y la insulina incrementan este proceso. La leptina circulante es unida a receptores que pueden estar en la parte extracelular del receptor para leptina. La leptina puede actuar en los receptores cerebrales o ser transportada en el cerebro, donde altera al neuropéptido Y (NPY), a la ingesta alimentaria (IA), al sistema nervioso simpático (SNS) y al sistema reproductor.²⁴

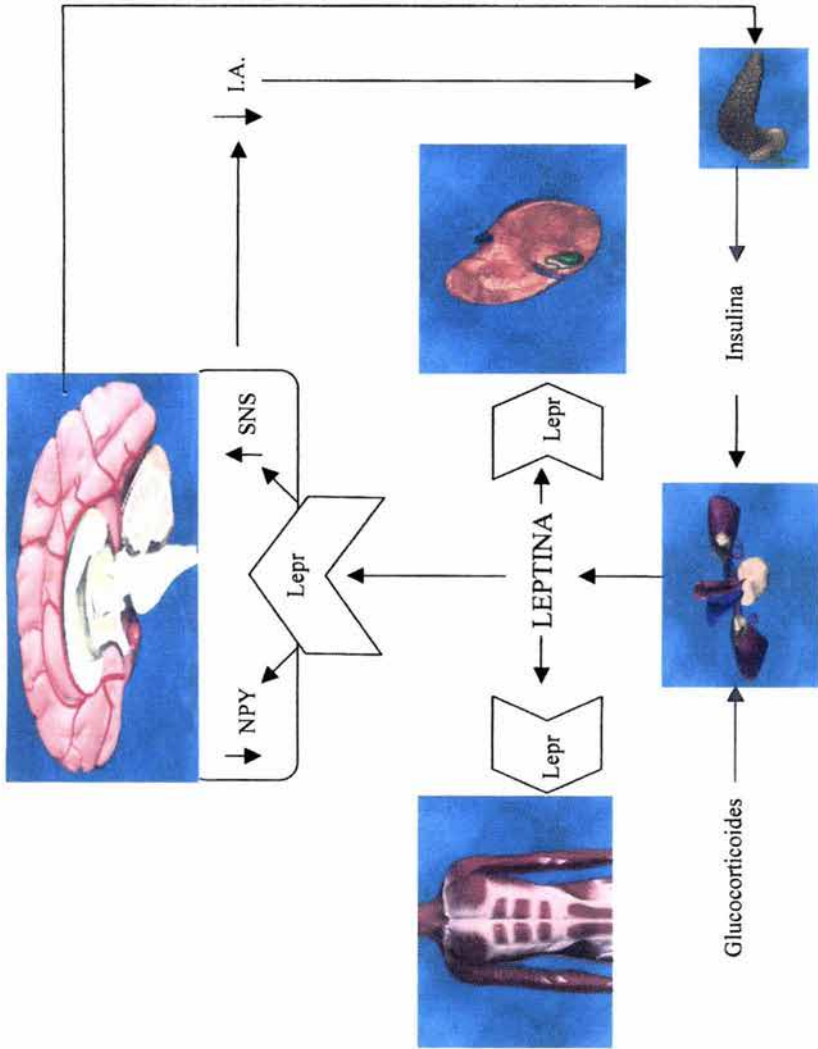


Figura 2. Diagrama que muestra la liberación y acción de la leptina. Fuente: Bray G, 1997.

Se ha demostrado que la leptina tienen un papel de mayor importancia que la insulina en el control de la homeostasis energética a nivel del SNC, sin embargo esto no ha sido del todo corroborado, ya que la leptina también inhibe la síntesis de insulina y mejora la resistencia periférica a la insulina.²⁸

En este sentido se ha evidenciado que, la resistencia a la insulina (RI) desempeña un papel relevante en determinados subgrupos de enfermedades altamente prevalentes como la hipertensión esencial y la aterosclerosis prematura, la obesidad, la diabetes mellitus no insulino dependiente, entre otras; con amplias implicaciones en salud pública. Así mismo se ha reportado que el envejecimiento y los factores asociados al «estilo de vida» como la ingestión de grasa saturada o de alcohol, el tabaquismo y la inactividad física, deterioran la sensibilidad a la insulina. No obstante, las variaciones en la sensibilidad a la insulina observadas entre diferentes etnias, y la evidencia de su transmisión familiar, indican que la «acción de la insulina» también se halla genéticamente determinada. Es muy probable que la RI sea el resultado de la interacción entre una compleja base genética y diferentes factores medioambientales. Por otro lado se ha demostrado que, el aumento en la expresión del gen del TNF en el músculo y en el tejido adiposo induce RI, gracias a su capacidad de fosforilar la serina del sustrato 1 del receptor de la insulina, disminuyendo así la actividad tirosin-cinasa del receptor de la insulina.²⁹ Se ha reportado una influencia del TNF sobre los niveles de leptina, comprobándose que el TNF induce la expresión de leptina en modelos animales. La interleucina 1 (IL-1) parece ejercer también el mismo efecto sobre los niveles de leptina. Estos datos abren la posibilidad de que la leptina pudiera estar involucrada en los estados de caquexia (SIDA, cáncer), que cursan con altos niveles de citocinas.³⁰

A continuación daremos una breve descripción de la relación entre los niveles séricos de leptina y su relación con el TNF.

III.4.2 Leptina y TNF.

Aunque se desconocen todavía todos los mecanismos implicados en el estricto sistema de regulación del peso corporal, se ha sugerido que muy probablemente existen ciertas sustancias de naturaleza hormonal encargadas de informar al cerebro de la acumulación de grasa en el organismo. De este modo frente a una acumulación excesiva de grasa, estas señales aferentes deberían generar una respuesta consistente en una disminución de la ingesta, así como un aumento del gasto calórico, dirigidos a mantener la homeostasis energética. Del estudio más detallado de estas señales aferentes surgió la teoría lipostática, en la que el tejido adiposo adquiere un papel más activo como posible órgano endocrino. Diferentes estudios han demostrado que el tejido graso sintetiza, en cantidades proporcionales a su masa, diferentes sustancias que podrían ejercer un efecto importante sobre el metabolismo energético.³¹⁻³² Dentro de esta teoría lipostática, se incluyen actualmente dos proteínas sintetizadas en el tejido adiposo que podrían actuar como posibles adipostatos: la leptina y el TNF.

El TNF fue identificado por Old en 1985, en el suero de conejos tratados con endotoxina bacteriana como una sustancia responsable de la necrosis hemorrágica del tumor.³³ Estudios posteriores le atribuyeron también otras funciones moduladoras de la respuesta inmunitaria. Así, se ha considerado el TNF como la citocina inductora de la respuesta inflamatoria, provocando algunas alteraciones endoteliales (p. ej., el aumento de la expresión de moléculas de adhesión) que contribuyen a la acumulación de leucocitos en lugares de inflamación. Esta proteína estimula también la producción de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-1, La IL-6; esta última propicia un incremento de la proteína C-reactiva (PCR) que se utiliza como marcador biológico predictor de enfermedad cardíaca coronaria.

Varios estudios apoyan la hipótesis de que los valores de leptina pueden estar modulados por la producción de TNF. Por un lado se ha observado que después de la administración de TNF a pacientes con tumores sólidos se produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de leptina ³⁴ sin que se haya identificado hasta el momento los mecanismos moleculares causantes de dicho efecto. Por otra parte, estudios realizados *in vitro* sobre adipocitos incubados con TNF demuestran también un importante efecto sobre la regulación de la leptina. Sin embargo, la bibliografía ofrece resultados contradictorios al respecto, ya que mientras algunos autores han observado que la administración aguda de TNF provoca una notable estimulación de la expresión y la secreción de la leptina al cabo de pocas horas ³⁵ otros no han apreciado este efecto a corto plazo, sino una importante inhibición de la producción de esta sustancia a partir de las 48 h ³⁶⁻³⁷. Sea cual sea la situación que más se ajuste a lo que ocurre *in vivo*, hemos de reconocer que la producción adipocitaria de leptina está regulada por TNF.

De ahí que ha surgido la teoría de que la leptina participa en la respuesta inflamatoria a la vez que modifica la función inmune. (ver figura 3) En concreto, estimula la proliferación de las células T CD4+ (hematopoyesis y linfopoyesis) y la producción de citocinas.³⁶ En este sentido, se sabe que la leptina actúa sobre las células endoteliales estimulando la **angiogénesis** y su posible participación en la formación de ateromas y por lo tanto en la **regulación de la presión arterial**.

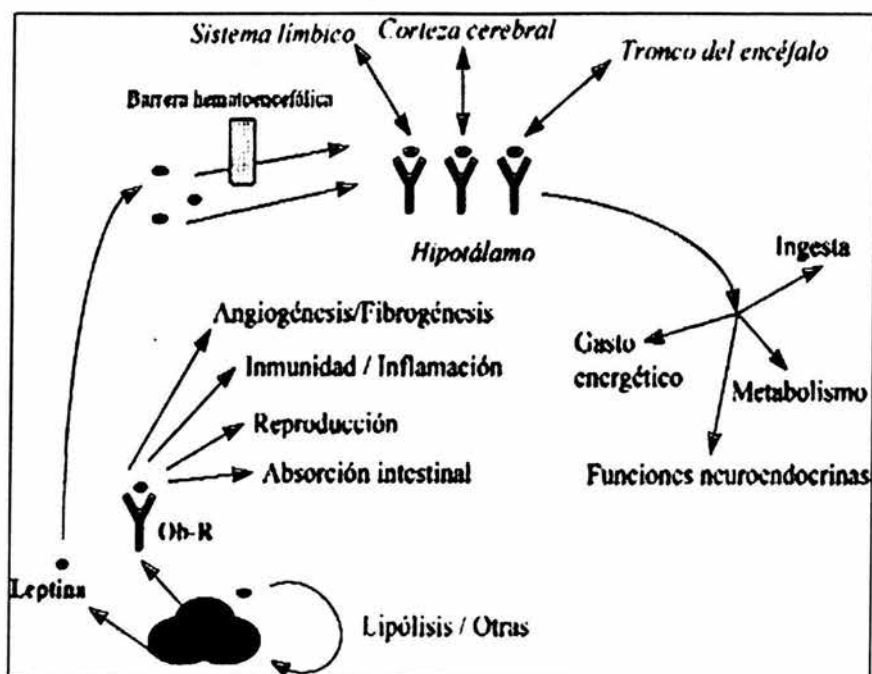


Figura 3. Esquema de las principales acciones centrales y periféricas de la leptina.

Fuente: Modificado de Friedman y Halaas, 1998.

III.4.3 Leptina e Hipertensión Arterial

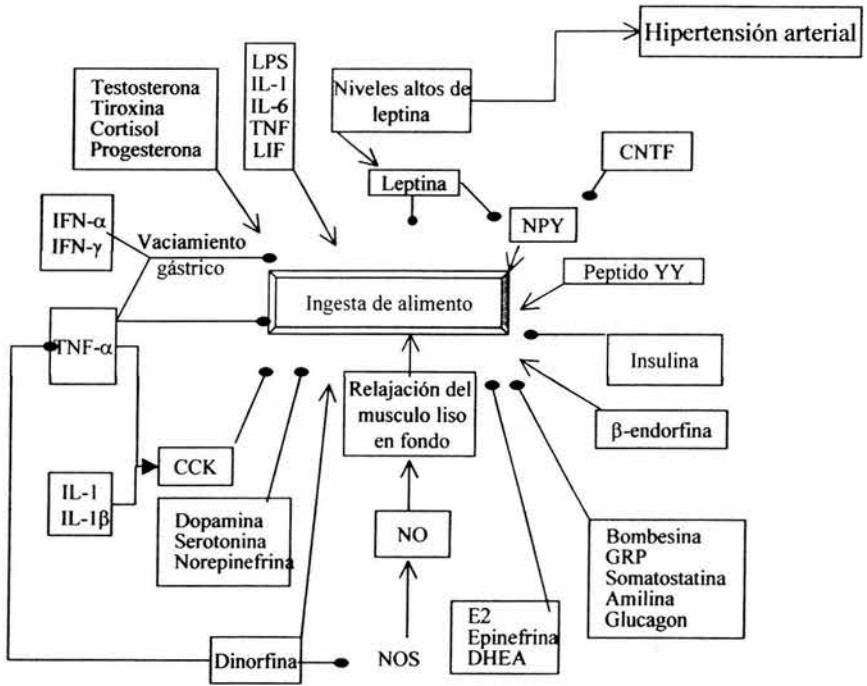
Los primeros investigadores en relacionar la hiperleptinemia (niveles elevados de leptina) con la HTA, fueron Ogawa y colaboradores; quienes en 1998 desarrollaron ratones transgénicos con sobreexpresión de leptina los cuales desarrollaron hipertensión arterial de manera espontánea aun con una dieta baja en sal.³⁸ Sin embargo, Mark A. en el año 1999 publicó que no se habían encontrado alteraciones del metabolismo de la leptina en pacientes con HTA.³⁹

Hacia el año 2000 Sánchez-Rodríguez y colaboradores reportaron un incremento de los niveles séricos de leptina en adultos mayores hipertensos.⁴⁰ Por otro lado, Park y colaboradores, demostraron que la leptina induce angiogénesis y favorece la proliferación de células endoteliales, lo cual se asocia con la aterosclerosis e HTA.⁴¹

Por otro lado, en 1999 Boulomié, encontró que la leptina induce estrés oxidativo en células endoteliales humanas.⁴² Estas investigaciones, han descrito nuevos mecanismos periféricos de la leptina, tales como un efecto pro-inflamatorio en las células endoteliales humanas y la inducción de estrés oxidativo. Por lo que la hiperleptinemia ha sido asociada con un incremento de lipoperóxidos e HTA.

Sin embargo, la información publicada al respecto es escasa e inconsistente; ya que mientras algunos autores han reportado que la hiperleptinemia produce HTA; algunos otros han encontrado que no existe relación alguna. Además los mecanismos fisiopatológicos por los que cursa esta patología no han sido del todo dilucidados. De ahí la importancia del presente trabajo.

Actualmente, se tiene evidencia de que la leptina además de su función moduladora en la adiposidad corporal juega un papel preponderante en diversos mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos por los que cursa el ser humano. En este sentido y considerando las evidencias científicas se sugiere que, la hiperleptinemia puede ser utilizada como marcador biológico en procesos inflamatorios crónicos, en cuyo mecanismo fisiopatológico pudiera estar involucrado el EOX que a su vez se relaciona con enfermedades crónico degenerativas como lo son : Hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares entre otras (figura 4). De tal modo que la hiperleptinemia constituye a ser un factor de riesgo asociado para este tipo de enfermedades frecuentemente encontradas en la población de adultos mayores.¹⁴



→ Estimulación
 —● Inhibición

CCK: colecistocinina
 CNTF: factor neutrófico ciliar
 DHEA: dehidroepiandrosterona
 E2: estrógeno
 GRP: péptido liberador de gastrina
 IFN: interferón
 IL: interleucina
 LPS: lipopolisacárido
 NOS: óxido nítrico sintetasa
 NPY: neuropéptido Y
 TNF: factor de necrosis tumoral

Figura 4. Mecanismos fisiológicos de la leptina y su relación con hipertensión arterial. Fuente: Shing SY, 1999.

En este sentido, el campo gerontológico y geriátrico ha desarrollado diversos estudios científicos desde diferentes perspectivas teóricas, encaminados a detectar los principales factores etiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos, de los padecimientos crónico-degenerativos más frecuentes relacionados con esta etapa del ciclo vital humano, en la actualidad uno de los enfoques teóricos más estudiados es el del EOx, propuesto por Harman en 1956, en el que se señala que el envejecimiento es consecuencia del desequilibrio entre la generación o exposición a radicales libres (RL) y la suficiencia y eficiencia del sistema antioxidante.

Se ha reportado que el envejecimiento favorece el proceso inflamatorio y por lo tanto los niveles séricos de leptina y el EOx se incrementan con la edad. Además recientemente se ha demostrado que más de 100 padecimientos agudos y crónicos están vinculados con el EOx, por lo tanto empezaremos definiendo que es EOx que es un RL y como se relacionan con el envejecimiento y la enfermedad.

III.5 Radicales libres y estrés oxidativo.

¿Cómo se relacionan con envejecimiento y enfermedad?

El oxígeno (O_2) contenido en el aire que normalmente respiramos es fundamental para la vida, sin embargo, muchas reacciones en las que participa el O_2 generan radicales libres. Por esto, el oxígeno es una sustancia potencialmente tóxica y aunque es necesario para el metabolismo de los organismos aerobios, puede ser dañino a largo plazo; por lo que, a esta incongruencia en cuanto a la necesidad-toxicidad del oxígeno se le ha denominado "la paradoja del oxígeno".⁴³

La reducción tetravalente del oxígeno en la mitocondria para producir agua mediante la cadena de transporte de electrones es relativamente segura; no obstante, la reducción univalente de oxígeno genera intermediarios reactivos, tales

como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical aniónico superóxido ($O_2^{\cdot -}$), y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), este último extremadamente reactivo.⁴⁴ A estas moléculas se les conoce como radicales libres; en otras palabras los RL son especies químicas que poseen en el último orbital un electrón no apareado, por lo que son capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completar su orbital, convirtiéndose en componentes altamente reactivos y oxidantes.⁴⁵⁻⁴⁶

Por otro lado, el organismo dispone de un sistema antioxidante que evita o neutraliza la formación de los RL; se define como antioxidante a aquella "sustancia que, presente en bajas concentraciones comparada con los sustratos oxidables, retarda o previene significativamente la oxidación de esos sustratos"⁴⁷.

Entre los antioxidantes más importantes que podemos destacar se encuentran las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR) y catalasa (CAT), así como, las proteínas acarreadoras de metales (ceruplasmina, lactoferrina, transferrina, etc.), las vitaminas A, C y E, la bilirrubina, el ácido úrico y el selenio, entre otros.⁴⁸

Como mencionamos, el organismo dispone de sistemas antioxidantes que contrarrestan la generación de RL, con lo cual se logra mantener un equilibrio homeostático; sin embargo, existen factores pro-oxidantes que favorecen la generación de RL, propiciando un desequilibrio a favor de estos últimos, a ese desequilibrio se le denomina estrés oxidativo.⁴⁹

En 1954 la argentina Rebeca Gerschman⁵⁰ señaló por primera vez que los RL eran agentes tóxicos y generadores de enfermedades. Por otro lado, Denham Harman en 1956,⁵¹ relacionó a los RL con el envejecimiento y con los padecimientos crónicos de mayor prevalencia en esta etapa de la vida; esta orientación teórica ha tenido un gran impulso en los últimos 30 años después del descubrimiento de la enzima SOD por McCord y Fridovich en 1969.⁵² Se tiene evidencia que durante el envejecimiento se incrementa la generación de RL, de

ahí que durante esta etapa de la vida, el EOx se observa como una condición normal desde el punto de vista estadístico, aunque no deseable desde el punto de vista biológico, ya que, los RL causan daño oxidativo a macromoléculas (ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos), favoreciendo la presencia o complicaciones de un gran número de padecimientos agudos y crónicos, entre los que destacan los procesos inflamatorios en general, la diabetes mellitus, la aterosclerosis, distintos tipos de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, entre otras.⁵³⁻⁵⁸

Por otro lado, se han descrito nuevos mecanismos periféricos de la leptina, tales como un efecto pro-inflamatorio en las células endoteliales humanas y la inducción de EOx, por lo que la hiperleptinemia ha sido asociada con un incremento de lipoperóxidos e HTA, a continuación se presenta una breve descripción de cómo el EOx puede estar involucrado en el mecanismo fisiopatológico de la aterosclerosis; cuya enfermedad, por ser una alteración crónica inflamatoria, se ha relacionado frecuentemente con HTA, esta última ubicada dentro de las tres principales causas de muerte en la población de adultos mayores.

III.6 Aterosclerosis.

La aterosclerosis es una alteración crónica inflamatoria de la capa íntima de la arteria, caracterizada por la formación de ateromas, cuyo mecanismo fisiopatológico está involucrado en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV).⁵⁹

Se sabe que las principales consecuencias de la aterosclerosis son: la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, las cuales son causadas por diversos factores de riesgo (Cuadro 4) y mecanismos fisiopatológicos, entre los que podemos destacar la inflamación crónica (incremento de proteína C-reactiva), mutaciones somáticas, niveles

séricos altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL del inglés *low density lipoprotein*) y bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL del inglés *high density lipoprotein*), incremento de la razón colesterol total/HDL (>5), incremento en los niveles séricos de homocisteína, hipertensión arterial, tabaquismo y EOx.⁶⁰⁻⁶¹

Tabla 4. Factores de riesgo para aterosclerosis.

1. Factores constitucionales.

- a. Edad
- b. Género
- c. Predisposición familiar

2. Factores adquiridos y metabólicos

- a. Incremento de niveles séricos de colesterol
- b. Incremento de niveles séricos de LDL
- c. Disminución de niveles séricos de HDL
- d. Incremento de la razón de colesterol total/HDL
- e. Incremento de fibrinógeno plasmático
- f. Incremento de niveles plasmáticos del factor VII de coagulación
- g. Incremento de niveles séricos de homocisteína
- h. Inflamación
- i. *Infección por herpes virus, chlamydia y citomegalovirus*
- j. Incremento de la cantidad de neutrofilos sanguíneos
- k. Incremento de los niveles séricos de triglicéridos
- l. Incremento de la viscosidad hemática (hematocrito)
- m. Incremento de los niveles séricos de proteína C-reactiva.
- n. Incremento de los niveles séricos de plasminógeno
- o. Incremento de los niveles de hierro almacenado
- p. Incremento de niveles séricos de lipoperóxidos
- q. Disminución de los niveles séricos de α -tocoferol

3. Factores Misceláneos

- a. Tabaquismo
- b. Sobrepeso y obesidad
- c. Circunferencia de la cintura (hombres ≥ 102 cm; mujeres ≥ 88 cm)
- d. Índice cintura cadera (hombres ≥ 1.0 ; mujeres ≥ 0.08)
- e. Alcoholismo
- f. Hipertensión arterial
- g. Diabetes

Fuente: Sánchez R, 2003.

III. 6.1 inflamación y aterosclerosis

Estudios recientes han demostrado que la inflamación esta involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis y aterotrombosis, ya que, durante la formación de las estrías de grasa (fatty streaks) de los ateromas, la inflamación juega un papel preponderante.⁶² Asimismo datos clínicos y de laboratorio han demostrado la participación del proceso inflamatorio en todas las etapas de la aterotrombosis, incluyendo la línea grasa, maduración y lesión aterosclerótica, adelgazamiento de la capa fibrosa con compromiso de la placa ateromatosa, agregación plaquetaria y trombosis.⁶³ Como se muestra en la figura 6.

Por otro lado los pacientes con angina de pecho inestable o infarto agudo del miocardio tienen mayor actividad en las células inflamatorias, incluyendo macrófagos y linfocitos T. Las células inflamatorias activadas producen citocinas, especialmente interleucina-6 (IL-6), la que propicia un incremento de la proteína C-reactiva (PCR) que se utiliza como marcador biológico predictor de enfermedad cardiaca coronaria. En este sentido, se ha demostrado que los niveles altos de PCR favorecen un efecto aditivo en los factores de riesgo clásicos para eventos coronarios, de ahí que se ha planteado el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para prevenir o mitigar dicho proceso.⁶⁴

III. 6.2 Mutaciones somáticas.

En años recientes se ha reconocido que la aterosclerosis es un proceso multifactorial causado por la interacción de factores de riesgo ambientales y predisposición genética, ya que , las mutaciones somáticas propiciadas por daño oxidativo al ADN influyen en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis al igual que en los procesos carcinogénicos. En este sentido, las mutaciones somáticas acumuladas durante el envejecimiento, juegan un papel preponderante en la fisiopatología de las enfermedades crónico-degenerativas, tales como la diabetes mellitus, enfermedad neurodegenerativa y aterosclerosis.⁶⁵

III. 6.3 Niveles séricos de colesterol y lipoproteínas (LDL y HDL).

El colesterol es un compuesto fundamental para mantener la homeostasis del organismo, ya que, constituye el sustrato de muchas hormonas y es necesario para la reparación de la membrana celular, de ahí que un alto porcentaje sea producido por el organismo, sin embargo, la dieta rica en grasas saturadas incrementa los niveles séricos por arriba de los requerimientos (<240 mg/dL) favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardíaca isquémica.⁶⁶

Por otro lado, las LDL están compuestas por moléculas de grasa y proteínas cuya función primordial es la de transportar el colesterol de su fuente de origen (hígado e intestino) a otros órganos; este colesterol es utilizado para reparar membranas celulares y producir esteroides. Es ampliamente reconocido que los niveles séricos altos de LDL (≥ 160 mg/dL) constituyen un factor de riesgo de aterosclerosis, ya que, las LDLs oxidadas constituyen uno de los eslabones fundamentales del proceso fisiopatológico de la aterosclerosis, además la administración de antioxidantes disminuye la formación y progresión de esta patología.⁶⁷⁻⁶⁸ Así mismo, las HDL transportan el colesterol de los tejidos al hígado para su excreción y reciclaje, así como, enzimas antioxidantes capaces de romper las LDL oxidadas, de ahí que sea ampliamente reconocido su efecto protector en este proceso y sus complicaciones, por lo que, se recomienda para los adultos mayores niveles séricos ≥ 35 mg/dL.⁶⁹

III. 6.4 Niveles séricos de homocisteína.

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado, producto del metabolismo intermedio de la metionina (aminoácido esencial) contenido en proteínas de origen vegetal y animal. Aproximadamente el 80% de la Hcy en sangre se encuentra unida a proteínas y el 20% en forma oxidada, disulfurada mixta y libre. Los niveles plasmáticos normales de Hcy oscilan entre 5 y 15

$\mu\text{mol/L}$, considerándose hiperhomocisteinemia moderada con niveles séricos $>15-30\mu\text{mol/L}$, intermedia $>30-100\mu\text{mol/L}$ y severa $>100\mu\text{mol/L}$.⁷⁰

El metabolismo de la Hcy depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas participantes y de los cofactores piridoxina (vitamina B₆), cobalamina (vitamina B₁₂) y folatos. En este sentido, la vía metabólica de la Hcy contempla dos rutas, una hacia la formación inicial de cistationina y finalmente cisteína en la que participa como coenzima la vitamina B₆, y la otra para la formación de metionina en la que intervienen las vitaminas B₆, B₁₂ y folato como cofactores.⁷¹

En estudios experimentales se ha demostrado que la Hcy provoca lesión endotelial, promoviendo el desarrollo de aterosclerosis a través de EOX, propiciando oxidación de las LDL y alteraciones en la producción de óxido nítrico (NO[•]).⁷² En este proceso, la Hcy sufre una auto-oxidación generando O₂^{•-}, peróxido de hidrógeno (H₂O₂) e hidroxilo (OH[•]), favoreciendo la oxidación de las LDL a nivel endotelial y consecuentemente formación de ateromas (figura 5).⁷³

El NO[•] endotelial se une a la Hcy formando S-nitroso-homocisteína, lo que inhibe la formación de H₂O₂. Así mismo el NO[•] es un vasodilatador e inhibidor de la adherencia plaquetaria.⁷⁴

Aunque el tratamiento de la hiperhomocisteinemia depende de su causa precipitante, los suplementos de ácido fólico en combinación con vitaminas B₆ y B₁₂ son recomendables para disminuir los niveles séricos y sus repercusiones sobre los problemas cardiovasculares.⁷⁵⁻⁷⁶

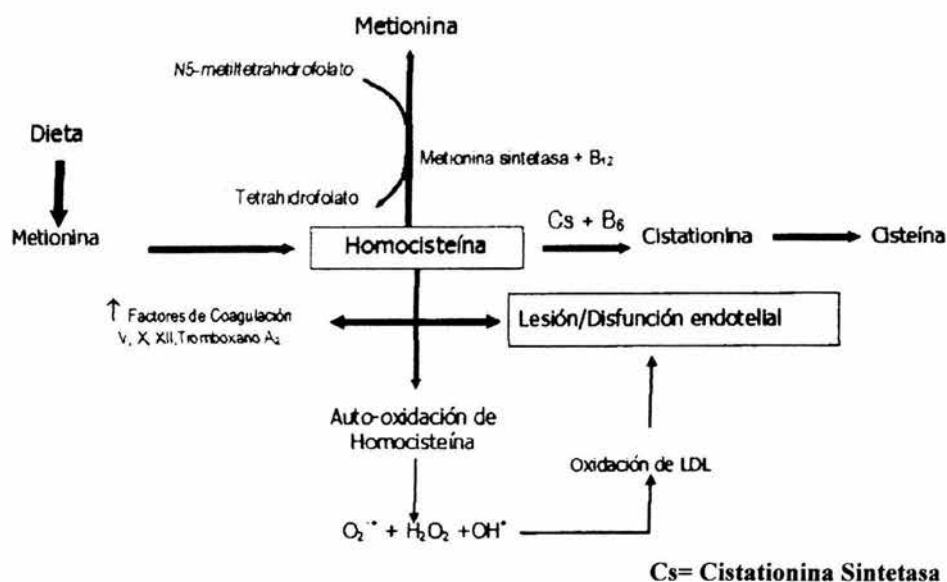


Figura 5. Mecanismo de auto-oxidación de la homocisteína y lesión endotelial.

Fuente: Loscalzo J, 1996.

III. 6.5 Estrés oxidativo.

Las placas ateromatosas se han vinculado con los lipoperóxidos desde hace 40 años, sin embargo, es en los últimos años que se ha demostrado los mecanismos involucrados, en los que las LDL oxidadas son precursoras de las estrías de grasa (fatty streaks) de los ateromas.

En este sentido, la oxidación de las LDL ocurre en el endotelio arterial, produciéndose un proceso inflamatorio crónico, con la participación de macrófagos, cuya lesión es cubierta con células de músculo liso, la cual se debilita por el proceso inflamatorio, provocando ruptura de la lesión, sangrado in situ liberación de factores coagulantes y formación de un trombo, que puede propiciar isquemia cardiaca o cerebral. (figura 6).

Los conceptos actuales de la patogénesis de la aterosclerosis establecen los siguientes mecanismos para la formación del ateroma.⁷⁷

- 1) Las LDL oxidadas por las especies reactivas de oxígeno (EROs) estimulan a las células endoteliales para que produzcan moléculas de adhesión y quimiocinas para atraer y atrapar a los monocitos y a las células T.
- 2) En la túnica íntima, los monocitos maduran a macrófagos activos. Éstos y las células T producen mediadores inflamatorios, incluyendo citocinas y factores de crecimiento que promueven la división celular. Los macrófagos también expresan los denominados receptores de LDL que les ayudan a fagocitar a las LDL oxidadas.
- 3) Los macrófagos fagocitan una gran cantidad de LDL oxidadas, transformándose en las denominadas células espumosas, las cuales aunadas a las células T, forman estrías de grasa (fatty streaks), cuya alteración constituye la etapa más temprana de la placa ateromatosa.
- 4) Las moléculas inflamatorias promueven el crecimiento de la placa y la formación de una capa fibrosa sobre el núcleo lipídico. Ésta se desarrolla cuando las moléculas inducen a las células del músculo liso de la capa media de la arteria, para que se multipliquen y migren a la parte superior de la túnica íntima formando una matriz fibrosa firme que adhiere las células entre sí.
- 5) En el proceso, las sustancias inflamatorias secretadas por las células espumosas podrían debilitar peligrosamente a la capa fibrosa, mediante la digestión de las moléculas de la matriz y dañar las células del músculo liso. Si la placa debilitada se rompe, se promueve la formación de un coágulo (trombo), el cual si es suficientemente grande bloquea el flujo sanguíneo al corazón, cerebro, riñón, etc.

Por otro lado se ha demostrado que la administración de antioxidantes vitamínicos evita la oxidación de las LDL, favorecen la función de NO[•] y, consecuentemente previenen la aterosclerosis.⁷⁸⁻⁷⁹

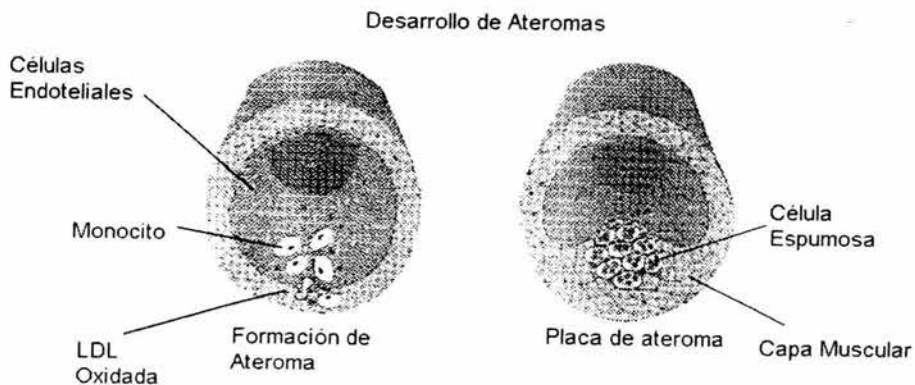
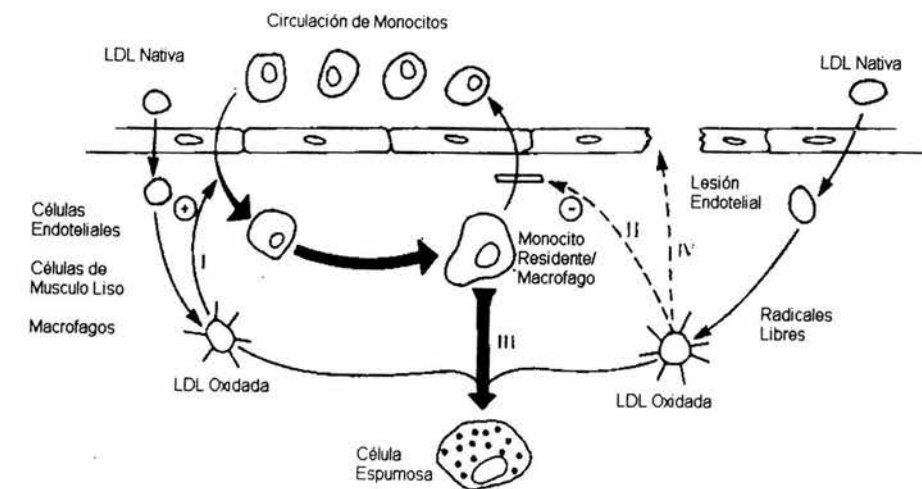


Figura 6. Oxidación de LDL y formación de ateromas

Fuente: Libby P, 2001.

III. 7 Hipertensión Arterial

III. 7.1 Epidemiología

Como se mencionó la aterosclerosis se ha vinculado directamente con las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales causan 17 millones de muertes cada año en el mundo, representando la tercera parte de todos los fallecimientos, así mismo se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral, por lo que, hay 32 millones de ataques cardíacos y cerebrales por año y 600 millones de personas sufren de hipertensión arterial en el mundo.⁸⁰

Por tal motivo las ECV ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en el mundo, tanto en hombres como en mujeres, y México no escapa a esta circunstancia, ya que, en el año 2000 fue reportada como la primer causa de muerte en la población general.⁸¹ En la encuesta multicéntrica de Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE), la HTA fue notificada por una de cada dos personas de 60 años y más⁸², y en México, la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) reportó un 30.05% de HTA en la población de 20 a 69 años, resaltando que en los sujetos mayores de 50 años la prevalencia de HTA fue de más del 50%.⁸³

Así mismo, en un estudio realizado en adultos mayores adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encontró una prevalencia de HTA de 48%.⁸⁴

La HTA es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México y en el mundo. En general se considera que a la edad de 65 años se inicia la etapa de la vida en la cual la HTA es altamente prevalente, pues está presente en alguna de sus formas en el 40%-60% de esta población, sin distinción de sexos y sin eximir a prácticamente ningún grupo racial.

III. 7.2 Diagnostico.

La HTA en los adultos mayores, al igual que en los más jóvenes, se define como la persistente elevación de la tensión arterial sistólica (TAS) a 140 mmHg o más, o de la tensión arterial diastólica (TAD) a 90 mmHg o más, o de ambas.

El procedimiento básico para la toma de la Tensión Arterial (TA) se realizó de acuerdo a los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, apéndice normativo B. (ver anexo 1)

En este sentido, haremos referencia a los aspectos mas relevantes que utilizamos para la toma de la TA.

Procedimiento básico para la toma de la TA (Aspectos generales)

- La medición se efectuó después de cinco minutos en reposo.
- El paciente se abstuvo de fumar, tomar café, productos cafeinados y refrescos de cola, 30 minutos antes de la medición.
- Los pacientes no tuvieron necesidad de orinar o defecar.
- Permanecieron tranquilos y en un ambiente apropiado.

Las posiciones del paciente para la toma de la presión arterial fueron las siguientes:

- La primera toma de la Presión Arterial (PA) se registró en posición de sentado con un buen soporte para la espalda, y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.
- En segunda estancia y de acuerdo a la primera evaluación realizada, al paciente con Hipertensión Arterial Sistólica (HAS), se le midió la PA en ambos brazos y, ocasionalmente, en el muslo. La toma de la PA se realizó en posición sentado, supina o de pie con la intención de identificar cambios posturales significativos.

El equipo y las características para la toma de la PA fueron las siguientes:

- Se utilizó el esfigmomanómetro mercurial.
- El ancho del brazalete cubrió alrededor del 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete tuvo una longitud que permitió abarcar por lo menos 80% de la circunferencia del mismo.
- Para la mayor parte de los adultos el ancho del brazalete que se utilizó fue de 13 y 15 cm y, el largo, de 24 cm respectivamente.

La técnica empleada para la toma de la PA fue la siguiente:

- El observador se situó de modo que su vista quedara a nivel del menisco de la columna de mercurio.
- Nos aseguramos que el menisco coincidiera con el cero de la escala, antes de empezar a inflar el brazalete.
- Se colocó el brazalete, situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm por encima del pliegue del codo.
- Mientras se palpaba la arteria humeral, se infló rápidamente el manguito hasta que el pulso desapareciera, a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica.
- Se desinfló nuevamente el manguito y se colocó la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral.
- Se infló rápidamente el manguito hasta 30 o 40 mm de Hg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinfló a una velocidad de aproximadamente 2 mm de Hg/seg.
- La aparición del primer ruido de Korotkoff nos marcó el nivel de la presión sistólica y, el quinto, de la presión diastólica.
- Los valores se expresaron en números pares.
- Si las dos lecturas diferían por más de cinco mm de Hg, se realizaban otras dos mediciones de las cuales se obtenía el promedio.

III.7.3 Factores de riesgo en Hipertensión Arterial.

A pesar de que distintos factores se han asociado con la HTA, existe una gran heterogeneidad en la consistencia y magnitud de estas asociaciones de una población a otra.

Diversos estudios han demostrado una relación positiva entre obesidad y presión arterial. Se ha reportado que un gran porcentaje de adultos mayores exhibe obesidad, la hipertensión es una condición de alta prevalencia en la edad adulta y la obesidad dado estas circunstancias es un factor de riesgo agregado, debido a la presencia y severidad de hipertensión.

Actualmente a la obesidad se le ha considerado como un problema de salud pública debido a su alta prevalencia en México y en el mundo. La obesidad se define como una enfermedad que se caracteriza por una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo hasta un grado que puede constituir un riesgo para la salud, la obesidad es un problema que se manifiesta prácticamente en cualquier etapa de la vida y se encuentra asociado con padecimientos crónico degenerativos como lo son: Diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y cáncer principalmente.⁸⁵

Cuando los pacientes hipertensos son comparados con individuos normotensos, una de las mayores diferencias es el incremento en la prevalencia de la obesidad; de esto surge que la hipertensión y la obesidad están estrechamente vinculadas. La obesidad predice el desarrollo de hipertensión arterial y un hecho probablemente menos reconocido es que la hipertensión incrementa el riesgo para el desarrollo de obesidad.

La etiopatogenia de la hipertensión arterial es un campo controvertido donde se ha implicado a diversos factores, aceptándose hoy día una multicausalidad en la génesis de la misma.

Uno de los factores que se menciona en la aparición es el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y café, los cuales han mostrado una asociación positiva con hipertensión arterial.

En este sentido, algunos informes han hablado de la asociación entre la HTA y la cantidad de alcohol tomado; estos trabajos revelan que, a partir de 2 vasos de vino/día de ingesta (≥ 28 g de etanol), a mayor ingesta, mayor presión arterial, este suceso se ha demostrado en distintas razas, en ambos sexos e independientemente de la edad, peso, ingesta de sodio, nivel de educación y tabaquismo.

Por otro lado se sabe que el consumo de alcohol se encuentra moderadamente asociado con elevaciones de triglicéridos, moderado a fuertemente asociado con disminuciones de LDL, y fuertemente asociado con elevaciones de HDL.⁸⁶

Diversos estudios epidemiológicos, aunque no todos, han demostrado que los fumadores tienden a tener tensiones arteriales más altas que los no fumadores; encontrándose que existe una asociación positiva entre hábito tabáquico e hipertensión arterial (especialmente sistólica) en grandes contingentes de la población.⁸⁷

Por su parte, la nicotina y la cafeína son conocidas por elevar la TA en situaciones experimentales. Se sabe que el cigarrillo aumenta la TA en un promedio de 10/8 mmHg pero sólo aproximadamente 15 minutos. La cafeína (250 mg) provoca una elevación en la TA por arriba de los 14/10 mmHg, durando ésta por lo menos dos horas.⁸⁸

Finalmente podemos resumir que la aterosclerosis es una alteración crónica inflamatoria de la capa de la íntima de la arteria, cuya afectación se ha vinculado directamente con la mayoría de las enfermedades cardiovasculares; entre las que

destaca la HTA. Así mismo, recientes investigaciones han publicado que la hiperleptinemia (elevación de leptina) puede funcionar como marcador biológico en procesos inflamatorios, pues se sabe que la leptina actúa sobre células endoteliales estimulando la angiogénesis y su posible participación en la regulación de la presión arterial, sin embargo los resultados científicos no son del todo concluyentes, de ahí la necesidad de llevar a cabo estudios al respecto.

Como se señaló anteriormente además de la hiperleptinemia como factor de riesgo para HTA, existen otros factores de riesgo como lo son: obesidad, consumo de alcohol, consumo de tabaco y café, entre otros, los cuales deben ser evaluados en conjunto.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientes investigaciones señalan que, la hiperleptinemia, puede ser utilizada como marcador biológico en procesos inflamatorios crónicos, en cuyo mecanismo fisiopatológico pudiera estar involucrado el estrés oxidativo. En este sentido, se ha relacionado a la hiperleptinemia con las enfermedades crónico-degenerativas que se presentan con mayor frecuencia durante el envejecimiento, tales como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares entre otras. Sin embargo, la información publicada al respecto es escasa e inconsistente; ya que mientras algunos autores han reportado que la hiperleptinemia produce hipertensión arterial; algunos otros no han encontrado relación alguna. Además los mecanismos fisiopatológicos por los que cursa esta patología no han sido del todo dilucidados, por tal motivo se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la relación entre los niveles séricos de leptina e hipertensión arterial en adultos mayores?

V. HIPÓTESIS

Considerando que la leptina está involucrada con el proceso inflamatorio crónico, se supone que los adultos mayores con hipertensión arterial presentarán niveles séricos de leptina más altos (hiperleptinemia), en comparación con los no hipertensos.

VI. OBJETIVO

Determinar la relación de la hiperleptinemia con la hipertensión arterial en adultos mayores a través del método de ensayo inmunoradiométrico (IRMA).

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII. 1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prolectivo, transversal y comparativo en una población de adultos mayores de la ciudad de México.

VII. 2 Universo de estudio

Se integraron dos grupos con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Grupo I "Controles (n=100)"

- ❖ Adultos mayores de 60 años
- ❖ Normotensos (que de acuerdo a la NOM para hipertensión arterial, establece que la tensión arterial debe ser menor a 140 / 90 mm de Hg).
- ❖ Ambos sexos
- ❖ Sanos.

Grupo II "Casos (n=100)"

- ❖ Adultos mayores de 60 años
- ❖ Hipertensos (que de acuerdo a la NOM para hipertensión arterial establece que se deben considerar hipertensos a aquellas personas con tensión arterial mayor o igual a 140 / 90 mm de Hg).
- ❖ Ambos sexos
- ❖ Sin otros padecimientos crónico-inflamatorios, neurológicos, endocrinológicos y neoplásicos.

VII. 3 Variables

Dependiente: Hipertensión Arterial

Independiente: Niveles séricos de leptina

Intervinientes: Insulina, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, resistencia a la insulina, edad, sexo, sobrepeso (IMC \geq 27), ingesta de café, consumo de cigarrillos por día (tabaquismo) e ingesta de alcohol (alcoholismo).

VII. 3.1 Operativización de variables

Las siguientes variables se clasificaron por categorías, de acuerdo al grado de consumo, el cuál fue obtenido mediante la aplicación de las encuestas correspondientes.

Consumo de café, se asignaron de acuerdo al consumo:

- ❖ negativo
- ❖ ex bebedores
- ❖ ocasional (1 taza a la semana)
- ❖ menos de 1 taza al día
- ❖ 1-4 tazas al día
- ❖ 5-8 tazas al día

Consumo de cigarrillos por día, la asignación fue similar a la anterior:

- ❖ negativo
- ❖ ex fumadores
- ❖ ocasional (1-2 cigarrillos a la semana)
- ❖ 1-9 cigarrillos por día
- ❖ 10-19 cigarrillos por día
- ❖ 20 o mas cigarrillos por día

Ingesta de alcohol. Para su categorización se utilizó la prueba denominada The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)⁸⁹ y se clasificaron como:

- ❖ negativo
- ❖ ex bebedores
- ❖ ocasional (mensual o menos)
- ❖ 2-4 veces por mes
- ❖ 2-3 veces por semana
- ❖ 4 o mas veces por semana

Para la realización de este estudio, las siguientes variables se consideraron como positivas para su análisis como posibles factores de riesgo:

- ❖ Tabaquismo: Consumo de más de 1 cigarrillo/día por más de 1 año.
- ❖ Ingesta de café: Bebedor habitual si excede de 7 tazas/semana.
- ❖ Ingesta de alcohol: Si es positivo a la prueba del AUDIT se considera alcohólico.

VII. 4 Técnicas

a) *Leptina*

Estuche para la determinación de leptina método inmunoradiométrico (IRMA) catálogo DSL-23100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas).

Principio: El método emplea un principio de dos sitios inmunoradiométricos (IRMA). El IRMA es una determinación no competitiva en la cual el analito a ser medido es atrapado entre dos anticuerpos. El primero de estos se encuentra inmovilizado en el interior de las paredes de los tubos. El otro anticuerpo se encuentra radiomarcado (con I^{25}) para su detección. El analito presente en las muestras, estándares y controles es ligado a ambos anticuerpos para formar un complejo de "sándwich". Los restos no ligados son eliminados por decantación y lavado de tubos.

Muestra: Suero sanguíneo**Procedimiento:**

1. Se etiquetan dos tubos comunes (sin anticuerpo) para las cuentas totales. Se marcan y ordenan por duplicado los tubos cubiertos con anticuerpo antileptina (proporcionados en el estuche) para los estándares, controles y muestras.
2. Se agregan 100 µl de los estándares, controles y muestras en el fondo de los tubos con anticuerpo previamente marcados.
3. Inmediatamente después se agregan 200 µl de reactivo antileptina marcado con I ¹²⁵ a cada tubo.
4. Se agitan cuidadosamente por espacio de 1 a 2 segundos.
5. Se incuban todos los tubos entre 18-24 horas a temperatura ambiente.
6. Decantar todos los tubos, excepto los de cuenta total, por inversión simultanea en un recipiente para desechos radiactivos. Escurrir los tubos perfectamente sobre material absorbente para facilitar un completo vaciado y posteriormente se dejan sobre material absorbente de 1-2 min. Secar los tubos para eliminar algunas gotas restantes adheridas sobre el borde antes de regresarlos a su posición original.
7. Se agregan 3 ml de solución de lavado a cada tubo, excepto a los tubos de cuenta total, empleando para ello un pipetor.
8. Se decantan todos los tubos, excepto los de cuenta total.
9. Repetir los pasos 7 y 8 dos veces más (para un total de 3 lavados).
10. Se colocan todos los tubos en un contador gamma (Cobra II Auto-Gamma, Packard Canberra Company) para su lectura.

b) Insulina

Estuche para la determinación de insulina método radioinmunoensayo (RIA).
INSULIN-CT (CIS bio international)

Principio: El principio de la determinación esta basado en la competencia entre la insulina marcada (normalmente con I^{125}) y la contenida tanto en los estándares como en los especimenes que van a ser cuantificados, por un numero fijo y limitado de sitios de unión a anticuerpos. Después de un periodo de incubación, la cantidad de insulina marcada unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de insulina no marcada presente en la muestra. La separación del antígeno libre y ligado es fácil y rápidamente lograda por el empleo de un doble sistema de anticuerpos.

Muestra: Suero sanguíneo.

Procedimiento: Se realiza de acuerdo a la siguiente carta de flujo.

Tubos	Estándares Controles Muestras μl	I^{125} Insulina (*) ml		Agua Destilada ml	
T	-	1		-	
Estándares	100	1	Mezclar Tapar los tubos	4	Aspirar el liquido
Controles y muestras	100	1	Incubar 18h-20h de 18-25°C Aspirar el liquido	4	Contar

* Después reconstituir con 5 ml de agua destilada y diluir en solución Buffer.

c) Resistencia a la insulina (RI)

Esta se encuentra definida por el modelo homeostático para valorar la resistencia a la insulina (HOMA) propuesta por Matthews y se calcula con la fórmula siguiente:⁹⁰

$$\text{HOMA IR} = \text{Insulina en ayunas (en } \mu\text{U/mL)} \times [\text{glucemia en ayunas (en mg/dL)/18}] / 22.5$$

d) Sobrepeso

El Índice de Masa Corporal (IMC), es una medida antropométrica, la cual se determina a través de una relación entre el peso y la estatura

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$$

1. Peso: Se utilizó una báscula calibrada, las personas fueron pesadas con la menor cantidad de ropa, empleando una bata clínica (preferentemente solo con ropa interior), en ayuno y postevacuación.
2. Estatura: Se utilizó un estadiómetro, las personas se colocaron descalzas con los talones, glúteos, hombros y cabeza en contacto con el estadiómetro, sus ojos deben mirar hacia el frente, de tal forma, que la línea de visión sea perpendicular con el cuerpo.

Peso normal = Individuos con IMC menor que 27

Sobrepeso = Individuos con IMC mayor o igual que 27

e) Índice Cintura Cadera.

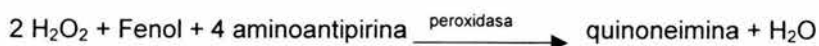
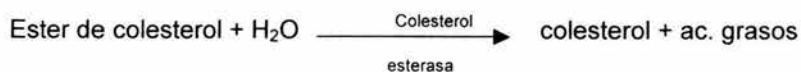
El índice cintura cadera (ICC) es una medida antropométrica la cual se determina a través de una relación entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera.

$$\text{ICC} = \text{Circunferencia de la cintura (cm)} / \text{Circunferencia de la cadera (cm)}$$

f) Colesterol

Estuche comercial para la determinación de colesterol (método enzimático de punto final) RANDOX. Catálogo CH 201 (Randox Laboratories Ltd; UK).

Principio: El colesterol se determina colorimétricamente después de hidrólisis enzimática y oxidación. El indicador quinoneimina se forma a partir de peróxido de hidrógeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol y peroxidasa bajo el esquema de las siguientes reacciones:



Muestra: Suero sanguíneo.

Procedimiento: Pipetear por separado las cantidades de agua destilada, patrón, muestra y reactivo de color en tubos de ensaye, bajo el siguiente esquema:

	Blanco (μl)	Patron (μl)	Muestra(μl)
H ₂ O destilada	10	-	-
Patrón	-	10	-
Muestra	-	-	10
Reactivo de color	1000	1000	1000

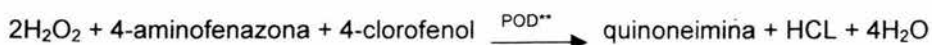
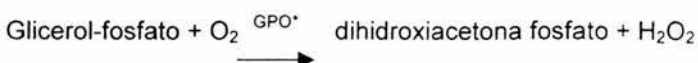
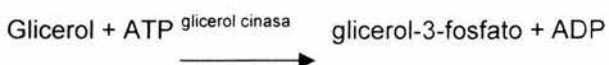
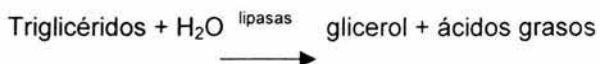
Agitar e incubar por 10 min de 20-25°C ó 5 min a 37°C. Medir la absorbancia de las muestras y el patron frente al blanco antes de 60 min a una longitud de onda de 546 nm. Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador (Eclipse, Merk Co).

Concentración de colesterol en las muestras = Abs muestra / abs patron x 200= mg/dl.

g) Triglicéridos

Estuche comercial para la determinación de triglicéridos RANDOX. Catálogo TR212(Randox Laboratories Ltd; UK).

Principio: Se determina tras hidrólisis enzimática con lipasas. El indicador es una quinoneimina formada a partir de peróxido de hidrógeno y 4- aminofenazona y 4-clorofenol bajo la influencia catalítica de la peroxidasa por medio de la siguiente secuencia de reacciones:



* GPO= glicerol-3-fosfato oxidasa

** POD = peroxidasa (hidrógeno-peróxido-oxidoreductasa)

Muestra: Suero sanguíneo.

Procedimiento: Pipetear por separado las cantidades de agua destilada, patrón, muestra y reactivo de color en tubos de ensaye, bajo el siguiente esquema.

	Blanco(μ l)	Patron(μ l)	Muestra(μ l)
H ₂ O destilada	10	-	-
Patrón	-	10	-
Muestra	-	-	10
Reactivo de color	1000	1000	1000

Agitar e incubar por 10 min de 20-25°C ó 5 min a 37°C. Medir la absorbancia de las muestras y el patrón frente al blanco antes de 60 min a una longitud de onda de 546 nm. Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador (Eclipse, Merk Co.)

Concentración de triglicéridos en las muestras = Abs muestra / Abs patrón x 200 = mg/dL.

h) HDL-colesterol

Reactivo precipitante HDL-colesterol catálogo CH 204 (Paquete suplementario para colesterol, método CHOD-PAD) (Randox Laboratories Ltd UK).

Principio: Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y las fracciones de quilomicrones precipitan cuantitativamente al añadir ácido fosfotúngstico en presencia de Mg²⁺. Después de centrifugar se determina la concentración de colesterol en la fracción de HDL que queda en el sobrenadante.

Muestra: Suero sanguíneo.

Procedimiento:

- 1) Precipitación.- prediluir el reactivo precipitante en proporción 4:1 con agua bidestilada. Pipetear por separado en tubos de centrifugación:

	Cantidad
Muestra	200µl
Precipitante diluido	500µl

Homogeneizar y dejar reposar 10 min a temperatura ambiente. Centrifugar durante 10 min a 4000 rpm. Separar el sobrenadante antes de 2 horas y determinar el contenido de colesterol mediante el método CHOD-PAD. El sobrenadante puede ser conservado hasta 5 días entre 2 y 25°C.

2) Prueba de colesterol CHOD-PAD

	Blanco (µl)	Muestra (µl)
H ₂ O	100	-
Sobrenadante	-	100
Reactivo de color	1000	1000

Agitar e incubar por 10 min de 20-25°C o 5 min 37°C. Medir la absorbancia de las muestras y el patrón frente al blanco antes de 60 min a una longitud de onda de 546 nm.

Cálculos empleando factor:

Longitud de onda: 546 nm Abs muestra x 320.

Longitud de onda: 500 nm Abs muestra x 210.

VII. 5 Diseño estadístico.

Los datos obtenidos fueron analizados por medio de la prueba *t de Student*, análisis de regresión lineal simple y análisis multivariado de regresión logística.

Prueba “t” de Student: Es la prueba indicada cuando se desea comparar dos grupos independientes. Parte de los supuestos⁹¹:

- ❖ La distribución de las observaciones es de tipo normal para ambos grupos. Esto se cumple, generalmente, cuando se tienen tamaños de muestra >30 elementos en cada grupo.
- ❖ Las varianzas o desviaciones estándar son iguales en los dos grupos (varianzas homogéneas). Como es una prueba “robusta”, teniendo tamaños de muestra iguales en los dos grupos, es posible que esta premisa pueda ignorarse. Si las muestras no son de igual tamaño, primero debe comprobarse que las varianzas son iguales utilizando otras pruebas estadísticas.
- ❖ Las observaciones son independientes.

La fórmula para hacer el cálculo es⁹²:

$$t = \frac{x_1 - x_2}{Sp \sqrt{[1/n_1 + 1/n_2]}}$$

$$Sp = \sqrt{[(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2] / n_1 + n_2 - 2}$$

En donde:

x_1 = media del grupo 1

x_2 = media del grupo 2

s_p = desviación estándar ponderada de los dos grupos

n_1 = total de sujetos del grupo 1.

n_2 = total de sujetos del grupo 2

s_1^2 = varianza del grupo 1

s_2^2 = varianza del grupo 2

Regresión lineal simple: Implica el establecimiento de la relación entre dos variables cuantitativas continuas, X y Y, en donde X representa a la variable independiente y Y a la dependiente, por lo que se ha denominado análisis bivariado. Determina la probable relación entre estas variables en un fenómeno causa-efecto y su objetivo principal es predecir o estimar el valor de la variable dependiente (Y) a partir de la variable independiente (X)^{93,94,95}. Es lineal porque mide una relación en línea recta y simple porque se usa una variable explicatoria (independiente) para predecir la otra.⁹¹

Dentro de las suposiciones de la regresión lineal simple se tienen.^{91,94}

- ❖ Los valores de X son fijos
- ❖ Para cada valor de X hay una subpoblación de valores de Y y cada subpoblación de valores de Y debe estar normalmente distribuida.
- ❖ Las varianzas de las subpoblaciones de Y deben ser iguales.

Esto significa, que si no se cumplen estos supuestos, el uso de la regresión lineal simple es inadecuado, prefiriéndose el empleo de la r de Spearman.

El primer paso en el proceso de la regresión lineal simple es la determinación de la línea de regresión, cuya ecuación algebraica es la de la recta.^{91,94,95}

$$\hat{y} = a + bx$$

En donde:

\hat{y} = valor estimado a partir de una muestra para predecir Y.

a = ordenada al origen, punto de intersección entre la línea y el eje Y, también conocida como constante de la regresión.

b = pendiente de la línea que nos da la proporción de cambio en y por unidad de cambio de x, también se conoce como coeficiente de regresión.

x = variable independiente.

Para determinar el valor de a y b se utiliza generalmente el método de mínimos cuadrados, siendo la forma de determinar la ecuación de la línea que se ajusta con precisión a los puntos.

Análisis multivariado: En el análisis multivariado se busca la asociación entre una o varias variables dependientes y más de una variable independiente. Su objetivo, es identificar tendencias y hacer estimaciones, considerando las variables extra a una asociación bivariada. Este tipo de análisis se utiliza con mayor frecuencia en el campo de investigación en ciencias de la salud, existiendo diversos métodos para llevar a cabo este análisis; uno de ellos es la regresión logística, que se emplea cuando la variable dependiente está en escala nominal dicotómica.

Análisis multivariado de regresión logística: Es uno de los procedimientos de análisis multivariado más populares para datos de investigaciones epidemiológicas, clínicas y sociales, en donde la variable dependiente es dicotómica^{96,97,98}. Un modelo de regresión logística permite predecir o estimar la

probabilidad de que un individuo presente la variable dependiente en función de varias independientes, que pueden estar en cualquier tipo de escala.⁹⁷

El modelo de regresión logística se utiliza para predecir la probabilidad estimada de que la variable dependiente presente uno de dos valores posibles (1=sí o 0=no) en función de los diferentes valores que adoptan el conjunto de variables independientes. Por convención, las categorías de la variable dependiente siempre serán 0=ausencia 1=presencia del evento^{97,98}.

Una de las ventajas de los modelos logísticos es que los coeficientes de regresión pueden interpretarse en términos de riesgos, de hecho, la razón de momios (RM) es la medida de asociación directamente estimada en un modelo logístico independientemente del diseño de estudio (cohorte, casos y controles o transversal)^{96,98}.

Las causas de una enfermedad se llaman a menudo factores de riesgo, siendo éstos cualquier variable que está asociada con alta probabilidad a una enfermedad. En términos estadísticos, las variables independientes son factores de riesgo y las dependientes consecuencias o enfermedades. De aquí que el riesgo relativo (RR) es una razón entre dos riesgos: el riesgo en individuos expuestos a un presunto factor causal (tasa de incidencia del efecto en los expuestos) comparado con el riesgo en individuos no expuestos (tasa de incidencia del efecto en los no expuestos) y es considerado como una medida de fuerza de la asociación, es decir, la magnitud con que se incrementa el riesgo de desarrollar un efecto cuando se presenta una exposición.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Por lo tanto la RM también denominada razón de ventaja, razón de productos cruzados, odds ratio (OR). Es una estimación indirecta del RR utilizada en los estudios de casos y controles y los transversales analíticos.

Para realizar el cálculo del RR, se deben colocar en una tabla de 2x2, las frecuencias de las observaciones llevadas a cabo. Por lo general se utilizan las columnas para el efecto (izquierda para la presencia y derecha para la ausencia), y los renglones para el factor de riesgo (superior para la presencia e inferior para la ausencia)¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

		Efecto		
		+	-	
Factor de riesgo	+	a	b	a + b
	-	c	d	c + d
		a + c	b + d	n

En donde:

a= número de sujetos expuestos que desarrollan el efecto.

b= número de sujetos expuestos que No desarrollaron el efecto.

c= número de sujetos No expuesto que desarrollaron el efecto.

d= número de sujetos NO expuestos que NO desarrollaron el efecto.

n= total de sujetos.

La fórmula para calcular RM es:

$$RM = ad/bc$$

Interpretación: La RM es la razón entre las probabilidades de exposición entre los casos de la enfermedad y las probabilidades de la exposición entre los no casos. Si RM es 1, no hay asociación, es decir, los riesgos individuales en expuestos y no expuestos son iguales. Los valores por debajo de 2 no se consideran particularmente fuertes, puesto que se tiene que restar el 1 de la no asociación para interpretar el riesgo, cuando se tiene un valor ≥ 3 se tiene una significancia clínica, puesto que implica un riesgo de desarrollar el efecto dos veces mayor en los sujetos expuestos que en los no expuestos.

En resumen:

- En la estadística descriptiva se utilizó el promedio \pm desviación estándar (DE).
- Los resultados fueron analizados utilizando la prueba "t" de Student, donde el valor $p < 0.05$ fue considerado como significativo.
- Se realizó un análisis de regresión lineal simple, donde el valor $p < 0.05$ fue considerado como significativo.
- Además se realizó un análisis multivariado de regresión logística para el cálculo de la razón de momios (RM), con un intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}). En este estudio consideramos riesgo si el valor de la RM ≥ 3 .

Para el análisis de los resultados se utilizó un software estadístico "SPSS 10.0" (del inglés Statistical Package for Social Sciences).

VIII. RESULTADOS

Al inicio de nuestro estudio se dividió la población en dos subgrupos, controles (n=100) y casos (n=100), de acuerdo a los fines pretendidos en el mismo; sin embargo, en el tiempo que duro la investigación hubo perdidas de sujetos, pues algunos de ellos decidieron no seguir participando en el estudio; por lo tanto, nuestros grupos quedaron conformados de la siguiente forma: controles (total 60 personas con 14 hombres y 46 mujeres) y casos (total 91 personas con 29 hombres y 62 mujeres).

Nuestros resultados mostraron que el grupo con hipertensión arterial presentó concentraciones séricas de leptina significativamente mayores ($p < 0.01$) comparándolas con las del grupo sin hipertensión arterial (29.86 ± 21.30 vs. 20.06 ± 14.74) (cuadro 1). Al estratificar los datos por género notamos que las concentraciones séricas de leptina eran significativamente mayores en hombres hipertensos (15.92 ± 10.64 vs. 6.31 ± 2.71 $\mu\text{g/L}$) que en mujeres hipertensas (36.31 ± 22.30 vs. 24.25 ± 14.36 $\mu\text{g/L}$) (Cuadros 2 y 3).

El análisis de regresión lineal simple, por su parte, mostró que existe una correlación positiva, entre la medición de la leptina y la edad con la tensión arterial sistólica en la población hipertensa; en cambio al realizar el mismo análisis para la población no hipertensa no se observa dicha asociación (cuadro 4 y 5). Al estratificar los datos por género; se observa que los hombres con hipertensión arterial así como los no hipertensos, no mostraron asociación alguna entre los niveles séricos de leptina y la tensión arterial sistólica así como la diastólica (cuadro 6 y 7). En el caso de las mujeres hipertensas se comprueba que existe una asociación positiva entre los niveles séricos de leptina y la edad con la tensión arterial sistólica (cuadro 8), no observándose esta asociación en las mujeres sanas (cuadro 9). Una mejor visualización de los resultados del análisis de la regresión lineal se presenta en las gráficas correspondientes. (grafica 1-4)

El análisis multivariado de regresión logística, por su parte, mostró como factor de riesgo para la población general, a la hiperleptinemia con una RM= 4.89, IC_{95%}2.40-9.99, p<0.0001 (Cuadro 10). Al estratificar los datos por género; los hombres también muestran como factor de riesgo la hiperleptinemia con una RM= 18.00, IC_{95%}3.21-100.9, p<0.0001 así como el IMC con una RM= 6.00, IC_{95%}1.13-31.9, p<0.025 respectivamente (Cuadro 11). Y finalmente las mujeres también muestran como factor de riesgo la hiperleptinemia con una RM= 3.33 IC_{95%}1.48-7.45, p<0.003 (Cuadro 12)

Cuadro 1. Promedio y desviación estándar de leptina, perfil lipídico y medidas antropométricas en adultos mayores hipertensos y sanos.

Variable	Hipertensos (n= 91)	Sanos (n=60)
Leptina	29.86 ± 21.30 *	20.06 ± 14.74
Insulina	23.49 ± 10.64	23.07 ± 15.58
Colesterol	195.38 ± 42.14	205.75 ± 55.21
TG	185.38 ± 131.42	168.17 ± 116.38
HDL	45.36 ± 10.59	48.17 ± 13.36
LDL	112.95 ± 38.57	123.95 ± 46.21
RI	5.28 ± 2.82	5.23 ± 4.24
IMC	29.26 ± 4.53 *	26.77 ± 4.27
Cintura	94.50 ± 14.42	92.24 ± 13.50
Cadera	100.73 ± 12.07	99.53 ± 8.73
ICC	0.94 ± 9.17	0.93 ± 9.56
TAS	156.68 ± 18.10 †	119.43 ± 10.90
TAD	89.50 ± 9.08 †	73.35 ± 7.28
Glucosa	90.46 ± 16.17	89.77 ± 17.23
Horas de sueño	7.43 ± 1.38	7.23 ± 1.98
Edad	68.18 ± 7.75	68.83 ± 6.71

TG= Triglicéridos, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, RI= Resistencia a la insulina, IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera, TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica.

t de Student al 95% de confianza. * p < 0.01; † p < 0.0001.

Cuadro 2. Promedio y desviación estándar de leptina, perfil lipídico y medidas antropométricas en adultos mayores hombres hipertensos y sanos.

Variable	Hipertensos (n= 29)	Sanos (n=14)
Leptina	15.92 ± 10.64 *	6.31 ± 2.71
Insulina	23.27 ± 13.50	20.21 ± 5.93
Colesterol	188.72 ± 34.53	170.00 ± 39.02
TG	175.62 ± 139.53 †	111.14 ± 37.81
HDL	41.38 ± 8.22 †	48.86 ± 12.30
LDL	112.22 ± 26.89	98.91 ± 33.62
RI	5.14 ± 3.05	4.35 ± 1.06
IMC	27.88 ± 3.98 *	24.87 ± 2.31
Cintura	100.54 ± 16.91	92.53 ± 9.22
Cadera	98.00 ± 13.28	93.50 ± 5.44
ICC	1.02 ± 8.47	0.98 ± 6.49
TAS	155.64 ± 17.85 ‡	121.14 ± 13.33
TAD	88.86 ± 10.22 ‡	77.29 ± 9.79
Glucosa	89.93 ± 13.33	90.36 ± 19.84
Horas de sueño	7.50 ± 1.00	8.50 ± 1.00
Edad	70.00 ± 0.36	73.29 ± 7.53

TG= Triglicéridos, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, RI= Resistencia a la insulina, IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera, TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica.

t de Student al 95% de confianza. * p < 0.01; † p < 0.05; ‡ p < 0.0001.

Cuadro 3. Promedio y desviación estándar de leptina, perfil lipídico y medidas antropométricas en mujeres adultas mayores hipertensas y sanas.

Variable	Hipertensos (n= 62)	Sanos (n=46)
Leptina	36.31 ± 22.30 †	24.25 ± 14.36
Insulina	23.87 ± 9.16	23.94 ± 17.46
Colesterol	198.93 ± 45.67	216.63 ± 55.12
TG	191.97 ± 130.04	185.52 ± 126.59
HDL	47.57 ± 11.11	47.96 ± 13.79
LDL	112.97 ± 43.57 *	131.57 ± 47.10
RI	5.43 ± 2.74	5.50 ± 4.79
IMC	29.91 ± 4.71 †	27.34 ± 4.58
Cintura	92.26 ± 12.79	92.15 ± 14.70
Cadera	101.83 ± 11.62	101.12 ± 9.02
ICC	0.91 ± 7.15	0.93 ± 9.94
TAS	157.17 ± 18.35 ‡	118.91 ± 10.16
TAD	89.80 ± 8.57 ‡	73.67 ± 6.43
Glucosa	91.12 ± 17.57	88.59 ± 16.59
Horas de sueño	7.34 ± 1.47	6.71 ± 1.49
Edad	67.38 ± 8.22	67.48 ± 5.89

TG= Triglicéridos, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, RI= Resistencia a la insulina, IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera, TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica.

t de Student al 95% de confianza. * p < 0.05; † p < 0.001; ‡ p < 0.0001.

Cuadro 4. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores hipertensos.

Variable	Presión Sistólica			Presión Diastólica		
	r	r ²	p	r	r ²	p
Leptina	0.245	0.060	0.021	0.179	0.032	0.095
Insulina	0.207	0.043	0.053	0.188	0.035	0.079
Colesterol	0.050	0.003	0.642	0.124	0.015	0.251
TG	0.133	0.018	0.217	0.130	0.017	0.228
HDL	0.009	0.000	0.937	0.100	0.010	0.352
LDL	0.033	0.001	0.758	0.074	0.005	0.492
RI	0.203	0.041	0.057	0.171	0.029	0.112
IMC	0.127	0.016	0.240	0.133	0.018	0.220
Cintura	0.001	0.000	0.991	0.006	0.000	0.961
Cadera	0.001	0.000	0.995	0.118	0.014	0.307
ICC	0.045	0.002	0.690	0.167	0.028	0.137
Glucosa	0.124	0.015	0.249	0.072	0.005	0.503
Fuma	0.039	0.002	0.786	0.096	0.009	0.507
Alcohol	0.182	0.033	0.205	0.091	0.008	0.530
Edad	0.286	0.082	0.007	0.056	0.003	0.607

TG= Triglicéridos, , HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, . RI= Resistencia a la insulina, , IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera.

Cuadro 5 . Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores sanos.

Variable	Presión Sistólica			Presión Diastólica		
	r	r ²	p	r	r ²	p
Leptina	0.095	0.009	0.470	0.037	0.001	0.780
Insulina	0.042	0.002	0.750	0.087	0.008	0.508
Colesterol	0.117	0.014	0.372	0.083	0.007	0.529
TG	0.112	0.012	0.396	0.052	0.003	0.692
HDL	0.050	0.003	0.704	0.060	0.004	0.648
LDL	0.069	0.005	0.598	0.108	0.012	0.412
RI	0.009	0.000	0.946	0.115	0.013	0.383
IMC	0.080	0.006	0.543	0.097	0.009	0.460
Cintura	0.005	0.000	0.974	0.031	0.001	0.831
Cadera	0.118	0.014	0.414	0.027	0.001	0.854
ICC	0.030	0.001	0.820	0.022	0.000	0.873
Glucosa	0.140	0.019	0.288	0.065	0.004	0.622
Fuma	0.290	0.084	0.127	0.292	0.085	0.124
Alcohol	0.019	0.000	0.921	0.028	0.001	0.886
Edad	0.246	0.061	0.058	0.175	0.030	0.182

TG= Triglicéridos, , HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, . RI= Resistencia a la insulina, , IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera.

Cuadro 6. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores hombres hipertensos.

Variable	Presión Sistólica			Presión Diastólica		
	r	r ²	p	r	r ²	P
Leptina	0.265	0.070	0.173	0.160	0.026	0.415
Insulina	0.373	0.139	0.051	0.243	0.059	0.212
Colesterol	0.130	0.017	0.511	0.038	0.001	0.847
TG	0.051	0.003	0.797	0.028	0.001	0.887
HDL	0.104	0.011	0.597	0.055	0.003	0.783
LDL	0.251	0.063	0.198	0.037	0.001	0.854
RI	0.324	0.105	0.092	0.233	0.054	0.233
IMC	0.059	0.003	0.766	0.115	0.013	0.558
Cintura	0.162	0.026	0.471	0.019	0.000	0.933
Cadera	0.069	0.005	0.761	0.035	0.001	0.878
ICC	0.232	0.054	0.264	0.092	0.008	0.663
Glucosa	0.063	0.004	0.749	0.080	0.006	0.686
Fuma	0.039	0.002	0.899	0.104	0.011	0.736
Alcohol	0.237	0.056	0.436	0.029	0.001	0.926
Edad	0.304	0.093	0.031	0.031	0.001	0.877

TG= Triglicéridos, , HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad,. RI= Resistencia a la insulina, , IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera.

Cuadro 7. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en adultos mayores hombres sanos.

Variable	Presión Sistólica			Presión Diastólica		
	r	r ²	p	r	r ²	p
Leptina	0.248	0.062	0.392	0.150	0.022	0.609
Insulina	0.161	0.026	0.583	0.442	0.195	0.113
Colesterol	0.203	0.041	0.487	0.070	0.005	0.812
TG	0.369	0.136	0.194	0.077	0.006	0.795
HDL	0.502	0.252	0.067	0.264	0.069	0.363
LDL	0.135	0.018	0.647	0.002	0.000	0.994
RI	0.298	0.089	0.300	0.174	0.030	0.552
IMC	0.057	0.003	0.860	0.322	0.104	0.307
Cintura	0.299	0.089	0.346	0.124	0.015	0.701
Cadera	0.362	0.131	0.203	0.423	0.179	0.132
ICC	0.389	0.151	0.189	0.524	0.274	0.066
Glucosa	0.244	0.059	0.401	0.000	0.000	0.999
Fuma	-	-	-	-	-	-
Alcohol	0.362	0.131	0.378	0.064	0.004	0.881
Edad	0.216	0.047	0.459	0.427	0.182	0.128

TG= Triglicéridos, , HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad,. RI= Resistencia a la insulina, , IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera.

Cuadro 8. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en mujeres adultas mayores hipertensas.

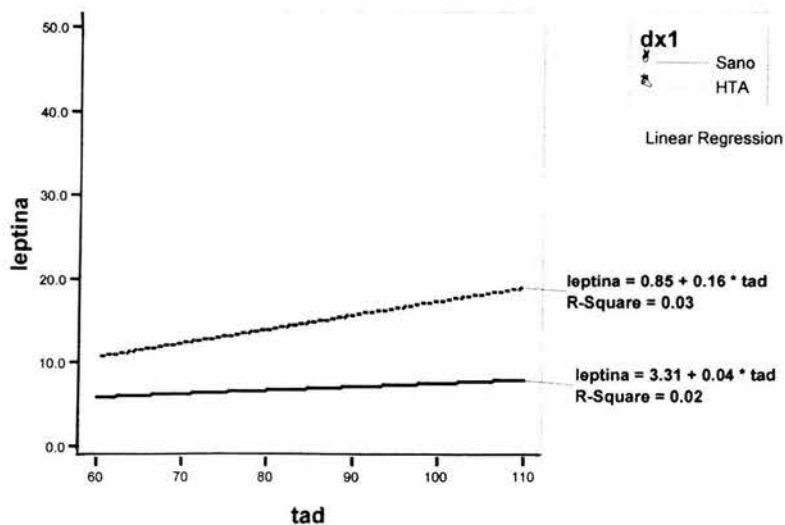
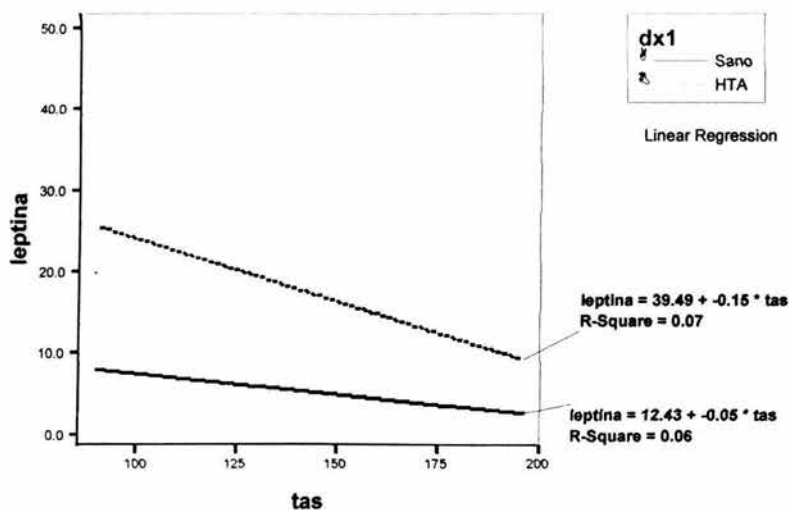
Variable	Presión Sistólica			Presión Diastólica		
	r	r ²	p	R	r ²	p
Leptina	0.375	0.141	0.003	0.197	0.039	0.132
Insulina	0.107	0.011	0.418	0.149	0.022	0.254
Colesterol	0.118	0.014	0.368	0.172	0.030	0.189
TG	0.176	0.031	0.179	0.194	0.038	0.137
HDL	0.032	0.001	0.809	0.109	0.012	0.408
LDL	0.027	0.001	0.836	0.092	0.008	0.484
RI	0.147	0.022	0.263	0.137	0.019	0.295
IMC	0.191	0.037	0.147	0.133	0.018	0.316
Cintura	0.073	0.005	0.597	0.033	0.001	0.811
Cadera	0.035	0.001	0.798	0.162	0.026	0.239
ICC	0.042	0.002	0.757	0.235	0.055	0.081
Glucosa	0.191	0.037	0.143	0.074	0.005	0.576
Fuma	0.075	0.006	0.661	0.025	0.001	0.884
Alcohol	0.119	0.014	0.484	0.101	0.010	0.551
Edad	0.294	0.087	0.023	0.080	0.006	0.546

TG= Triglicéridos, , HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad., RI= Resistencia a la insulina, , IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera.

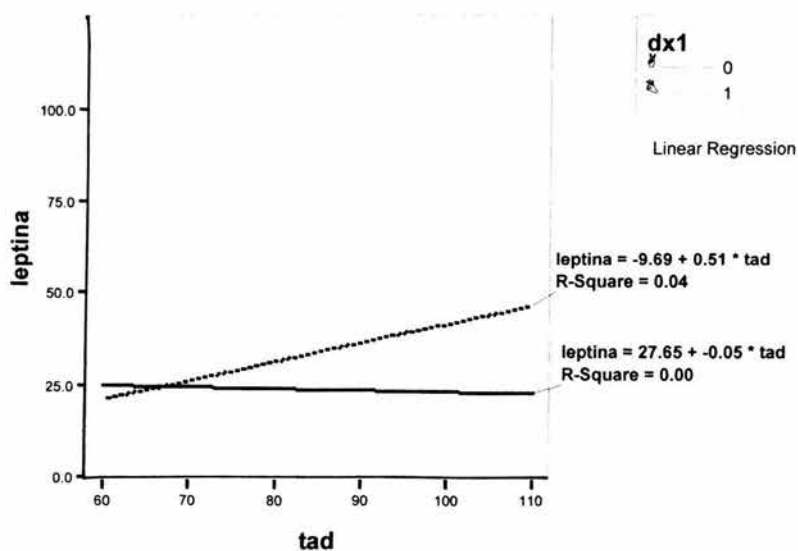
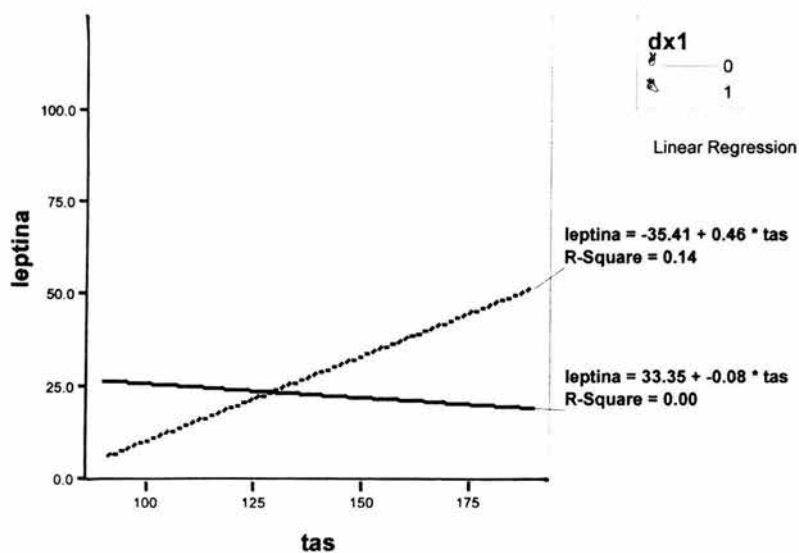
Cuadro 9. Correlación simple entre los niveles de leptina, insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, resistencia a la insulina y medidas antropométricas, con tensión arterial sistólica y diastólica en mujeres adultas mayores sanas.

Variable	Presión Sistólica			Presión Diastólica		
	r	r ²	p	r	r ²	p
Leptina	0.054	0.003	0.721	0.021	0.000	0.891
Insulina	0.062	0.004	0.681	0.192	0.037	0.200
Colesterol	0.067	0.004	0.660	0.058	0.003	0.703
TG	0.155	0.002	0.302	0.091	0.008	0.546
HDL	0.098	0.010	0.517	0.013	0.000	0.929
LDL	0.023	0.001	0.879	0.121	0.015	0.424
RI	0.029	0.001	0.848	0.204	0.042	0.174
IMC	0.134	0.018	0.375	0.124	0.015	0.413
Cintura	0.020	0.000	0.905	0.048	0.002	0.774
Cadera	0.030	0.001	0.860	0.088	0.008	0.601
ICC	0.158	0.025	0.300	0.135	0.018	0.375
Glucosa	0.091	0.008	0.548	0.098	0.010	0.512
Fuma	0.417	0.174	0.060	0.336	0.113	0.137
Alcohol	0.215	0.046	0.350	0.153	0.023	0.508
Edad	0.239	0.057	0.110	0.095	0.007	0.554

TG= Triglicéridos, , HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad,. RI= Resistencia a la insulina, , IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera.



Graficas 1 y 2. Relación de las concentraciones séricas de leptina con la TAS y TAD en hombres adultos mayores hipertensos.



Graficas 3 y 4. Relación de las concentraciones séricas de leptina con la TAS y TAD en mujeres adultas mayores hipertensas.

Cuadro 10. Factores de riesgo para hipertensión arterial en adultos mayores.

Factor de riesgo	RM*	IC_{95%}†	Valor de p ‡
Hiperleptinemia	4.89	2.40 – 9.99	0.0001
Mujeres(>27.4)			
Hombres(>9.4)			
LDL (>100)	0.20	0.07 – 0.55	0.001
HDL(≤35)	1.15	0.40 – 3.36	0.793
Glucosa (>110)	1.37	0.12 – 15.5	0.797
Resistencia a la insulina (≥6.12)	1.45	0.69 – 3.08	0.327
Hiperinsulinismo(>29)	1.13	0.52 – 2.49	0.755
Colesterol (≥240)	0.43	0.19 – 1.00	0.047
Triglicéridos(>200)	0.89	0.43 – 1.87	0.768
Índice Cintura Cadera	1.08	0.47 – 2.51	0.852
Mujeres(≥0.8)			
Hombres(≥1.0)			
Circunferencia de la cintura	1.30	0.64 – 2.65	0.471
Mujeres (≥88)			
Hombres (≥ 102)			
Fuma	2.96	0.59 – 14.79	0.169
Alcohol	1.02	0.37 – 2.84	0.968
IMC (≥27)	2.41	1.23 – 4.72	0.010
Edad (>70)	0.84	0.43 – 1.64	0.610

*Razón de momios en análisis univariado, †Intervalo de confianza al 95%, ‡Nivel de significancia.

LDL= Lipoproteínas de baja densidad, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, IMC= Índice de masa corporal.

Cuadro 11. Factores de riesgo para hipertensión arterial en adultos mayores hombres.

Factor de riesgo	RM*	IC _{95%} †	Valor de p ‡
Hiperleptinemia Hombres(>9.4)	18.00	3.21 – 100.9	0.0001
LDL (>100)	1.04	0.97 – 1.11	0.474
HDL(≤35)	1.27	1.05 – 1.54	0.061
Glucosa (>110)	-	-	-
Resistencia a la insulina (≥6.12)	5.20	0.58 – 46.6	0.111
Hiperinsulinismo(>29)	3.54	0.38 – 32.8	0.242
Colesterol (≥240)	1.12	0.98 – 1.27	0.204
Triglicéridos(>200)	1.27	1.05 – 1.54	0.061
Índice Cintura Cadera Hombres(≥1.0)	2.08	0.50 – 8.55	0.307
Circunferencia de la cintura Hombres (≥ 102)	1.37	1.06 – 1.77	0.046
Fuma	2.60	1.31 – 5.17	0.005
Alcohol	1.17	0.20 – 6.81	0.864
IMC (≥27)	6.00	1.13 – 31.9	0.025
Edad (>70)	0.56	0.15 – 2.08	0.381

*Razón de momios en análisis univariado, †Intervalo de confianza al 95%, ‡Nivel de significancia.

LDL= Lipoproteínas de baja densidad, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, IMC= Índice de masa corporal.

Cuadro 12. Factores de riesgo para hipertensión arterial en mujeres adultas mayores.

Factor de riesgo	RM*	IC_{95%}†	Valor de p ‡
Hiperleptinemia Mujeres(>27.4)	3.33	1.48 – 7.45	0.003
LDL (>100)	0.71	0.57 – 0.89	0.001
HDL(≤35)	0.93	0.82 – 1.06	0.266
Glucosa (>110)	1.55	0.14 – 17.6	0.721
Resistencia a la insulina (≥6.12)	1.18	0.51 – 2.73	0.705
Hiperinsulinismo(>29)	0.94	0.39 – 2.28	0.899
Colesterol (≥240)	0.77	0.61– 0.97	0.017
Triglicéridos(>200)	0.88	0.67 – 1.15	0.346
Índice Cintura Cadera Mujeres(≥0.8)	1.29	0.25 – 6.74	0.760
Circunferencia de la cintura Mujeres (≥88)	1.07	0.61 – 1.85	0.820
Fuma	0.93	0.80 – 1.08	0.260
Alcohol	0.99	0.25 – 3.88	0.990
IMC (≥27)	2.28	1.02 – 5.07	0.042
Edad (>70)	0.87	0.38 – 1.96	0.735

*Razón de momios en análisis univariado, †Intervalo de confianza al 95%, ‡Nivel de significancia.

LDL= Lipoproteínas de baja densidad, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, IMC= Índice de masa corporal.

IX. DISCUSIÓN

Las ECV causan 17 millones de muertes cada año en el mundo, representado la tercera parte de todos los fallecimientos, así mismo se estima que cada 4 segundos se produce un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral, por lo que los 32 millones de ataques cardiacos e infartos cerebrales que ocurren en el mundo por año es sólo la punta del "iceberg" ya que 600 millones de personas sufren de hipertensión arterial (HTA) en el mundo.⁸⁰ Por tal motivo, las ECV son consideradas las principales causas de morbilidad y mortalidad en la vejez en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres.¹⁰²

En este sentido, la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) reportó un 30.05% de HTA en la población de 20 a 69 años, resaltando que en los sujetos mayores de 50 años la prevalencia de HTA fue de más del 50%.⁸³ De ahí que una de cada dos personas mayores de 60 años presente HTA. Así mismo, en un estudio realizado en adultos mayores adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encontró una prevalencia de HTA de 48%.⁸⁴ En este sentido, podemos decir que la HTA es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México y en el mundo.

A pesar de que distintos factores se han asociado con la HTA, existe una gran heterogeneidad en la consistencia y magnitud de estas asociaciones de una población a otra. La etiopatogenia de la hipertensión arterial es un campo controvertido, donde se ha implicado a diversos factores, aceptándose hoy día una multicausalidad en la génesis de la misma.

En investigaciones recientes se ha propuesto que la hiperleptinemia puede ser uno de los factores causantes de la HTA, sin embargo la información publicada al respecto es escasa e inconsistente; ya que mientras algunos autores han señalado que la hiperleptinemia produce HTA, algunos otros no han encontrado relación alguna. Además los mecanismos fisiopatológicos por los que cursa esta patología no han sido del todo dilucidados.

Quehenberger et al. (2002), reportó que la leptina induce endotelin-1, cuya substancia es un potente vasoconstrictor y mitógeno.¹⁰³ Quizás este sea uno de los probables mecanismos por los que la hiperleptinemia provoque hipertensión arterial. Además se ha establecido que, la leptina promueve la angiogénesis, que contribuye en la modulación de la proliferación de células endoteliales bajo condiciones fisiopatológicas como la aterosclerosis.⁴¹

En este sentido, nuestros resultados muestran que los niveles séricos de leptina son significativamente mas altos en adultos mayores con hipertensión arterial con respecto a los adultos mayores sanos (29.86 ± 21.30 vs. 20.06 ± 14.74 , $p < 0.01$). Esta asociación fue observada previamente por otros grupos de investigadores, quienes reportaron un incremento de los niveles séricos de leptina en adultos mayores hipertensos.⁴⁰

Al estratificar los datos por género, nuestros resultados mostraron que la diferencia de los niveles séricos de leptina fue mas evidente en hombres hipertensos (15.92 ± 10.64 vs. 6.31 ± 2.71 $\mu\text{g/L}$) que en mujeres hipertensas (36.31 ± 22.30 vs. 24.25 ± 14.36 $\mu\text{g/L}$), lo cual demuestra que los niveles séricos de leptina en los hipertensos se relaciona con el mayor porcentaje de grasa de las mujeres y explica en cierta medida la mayor prevalencia de HTA en hombres.

Por lo anterior, aunque la mayor longevidad de las mujeres las hace más vulnerables a padecer enfermedades crónicas durante el envejecimiento, tales como la osteoporosis, la diabetes mellitus, la artritis, la incontinencia urinaria, la depresión y la enfermedad de Alzheimer (EA), los hombres tienen más probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV) y accidentes cerebrovasculares,¹⁰⁴ probablemente esto está vinculado con los niveles séricos de leptina. Por otro lado, nuestros datos demuestran que la concentración sérica de leptina es significativamente mayor en mujeres que en hombres, lo cual es congruente con lo encontrado en la literatura; ya que se sabe que la mujer debido al mayor porcentaje de grasa subcutánea como parte de su anatomía, las concentraciones séricas de leptina son de 2 a 3 veces mayores en mujeres que en hombres para un mismo IMC.²⁶ Aunque se ha evidenciado que, a mayor IMC mayor concentración sérica de leptina.

Por otra parte, los resultados de la correlación lineal simple, muestran que existe una correlación positiva, entre los niveles séricos de la leptina y la edad con respecto a la tensión arterial sistólica en la población hipertensa; en cambio al realizar el mismo análisis en los adultos mayores sanos no se observó dicha asociación. Por lo tanto, nuestro estudio proporciona un claro indicio de que la leptina y la edad tienen una relación directamente proporcional con la tensión arterial sistólica en adultos mayores hipertensos; lo que no sucede con los adultos mayores sanos, por lo que podemos inferir que conforme aumenta la edad se incrementan los niveles de leptina y consecuentemente la tensión arterial.

Al estratificar los datos por género, en el análisis de correlación simple; se observa que los hombres con hipertensión arterial así como los no hipertensos, no muestran asociación alguna entre los niveles séricos de leptina y las tensiones arteriales; sin embargo, sí muestran una correlación positiva entre los niveles de insulina y la edad con respecto a la tensión arterial sistólica, esto puede ser debido al tamaño de muestra de los hombres, ya que la concentración sérica de leptina es significativamente superior en los hipertensos.

Por otro lado, se sabe que existen diversos mecanismos fisiopatológicos en los que la participación de factores genéticos y ambientales explican el desarrollo de la resistencia a la insulina en un individuo; por lo tanto la hiperinsulinemia compensatoria, resultante de la resistencia a la insulina, es considerada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y aterosclerosis a través de diversos mecanismos fisiopatológicos.¹⁰⁵

En el caso de las mujeres hipertensas una vez mas se comprueba la asociación positiva entre los niveles séricos de leptina y la edad en relación a la tensión arterial sistólica; lo que no se presenta en las sanas. Por lo anterior podemos deducir que los niveles de leptina y la edad tienen una relación directamente proporcional con la tensión arterial sistólica, es decir, conforme aumenta la edad y los niveles séricos de leptina; aumenta la tensión arterial sistólica; lo que provoca hipertensión arterial en adultos mayores.

Los resultados de la correlación simple coinciden con lo reportado en la literatura; ya que la mayoría de los estudios ha identificado un aumento de la presión arterial con la edad. En este sentido se sabe que, en el envejecimiento se produce una pérdida de la elasticidad en las arterias traduciéndose en una arteria más rígida, más frágil y menos contráctil. Afectándose fundamentalmente la distensibilidad, lo que determina que el volumen de eyección cardiaco se transmita energéticamente a la periferia con el resultado de un aumento de la presión sistólica. Así pues se provoca un endurecimiento-estrechamiento de vasos lo que causa un aumento de la post-carga seguido por un aumento de resistencias periféricas, siendo ésta ultima una de las características más importantes de la hipertensión arterial en el adulto mayor.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ Por otro lado, se ha reportado que, el envejecimiento favorece el proceso inflamatorio y por lo tanto los niveles séricos de leptina también se incrementan con la edad.¹⁰⁸

Por su parte, el análisis multivariado de regresión logística, mostró como principal factor de riesgo para hipertensión arterial a la hiperleptinemia con una RM= 4.89, IC_{95%} 2.40-9.99, p<0.0001. Al estratificar los datos por género; los hombres también muestran como factor de riesgo la hiperleptinemia con una RM= 18.00, IC_{95%}3.21-100.9, p<0.0001 así como el IMC con una RM= 6.00, IC_{95%}1.13-31.9, p<0.025 respectivamente. Y finalmente las mujeres también muestran como factor de riesgo la hiperleptinemia con una RM= 3.33 IC_{95%}1.48-7.45, p<0.003.

Estos resultados son congruentes con lo descrito en otras investigaciones realizadas en adultos mayores.^{40,109} Por lo tanto podemos concluir que la hiperleptinemia es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de hipertensión arterial en adultos mayores.

Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la hiperleptinemia provoca hipertensión arterial en adultos mayores; se sabe que el envejecimiento favorece el proceso inflamatorio y por lo tanto los niveles séricos de leptina y el EOX se incrementan con la edad. En este sentido, uno de los padecimientos más estudiados en donde se ha demostrado con precisión la asociación entre el proceso inflamatorio y el EOX es la aterosclerosis, que subsecuentemente producirá HTA. Por lo anterior, es posible que la hiperleptinemia incremente el EOX y favorezca la aparición de la HTA en adultos mayores.

Por otro lado, se han propuesto nuevas líneas de investigación para tratar de dilucidar los mecanismos periféricos de la leptina, entre los que se destaca el efecto pro-inflamatorio que esta hormona ejerce sobre las células endoteliales humanas; por lo tanto sería interesante evaluar otros parámetros bioquímicos que intervienen en el proceso de inflamación tales como: IL-6 y PCR, para poder dilucidar con más precisión los mecanismos fisiopatológicos que se involucran en el desarrollo de la HTA y así tratar de establecer un marcador biológico predictor para esta enfermedad.

Finalmente es importante resaltar que, la hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México y en el mundo. La cual constituye un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y renales. La mortalidad por estas complicaciones ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas. Así pues, las enfermedades del corazón, la enfermedad cerebrovascular y las nefropatías se encuentran entre las primeras causas de muerte en nuestro país. Además los costos asociados al tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones representan una carga para los pacientes y los servicios de salud. En este sentido, el medicamento elegido para el control de la hipertensión arterial no siempre funciona y la mayoría de ellos tienen innumerables efectos adversos; por lo que el paciente con hipertensión arterial debe emplear otro medicamento o hacer los ajustes necesarios para prevenir o minimizar dichos efectos. Al respecto, una alternativa terapéutica para los pacientes con hipertensión arterial; podría ser la síntesis de un medicamento bloqueador de la leptina.

X. CONCLUSIONES

- Los adultos mayores con hipertensión arterial presentaron concentraciones séricas de leptina mas altas (hiperleptinemia) en comparación a los adultos mayores no hipertensos.
- Los niveles séricos de leptina y la edad tuvieron una relación directamente proporcional con la tensión arterial sistólica, por lo tanto se deduce que un aumento en los niveles séricos de leptina (hiperleptinemia) así como en la edad; favorecerá el desarrollo de hipertensión arterial en adultos mayores.

XI. PERSPECTIVAS

- Se debe aumentar el número de individuos del sexo masculino con la finalidad de corroborar las diferencias de las concentraciones de leptina por género.
- Es conveniente evaluar otros parámetros bioquímicos además de los niveles séricos de leptina, tales como la interleucina-6 (IL-6), proteína C-reactiva (PCR) y endotelin-1, con el fin de interpretar el proceso fisiopatológico de la hipertensión arterial en una forma más holística.

XII. REFERENCIAS

1. Semsei I. On the nature of aging. *Mech Ageing Dev* 2000; 117:93-108.
2. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:7124-7128.
3. Strehler B, North D. Cell-type specific codon usage and differentiation. *Mech Ageing Dev* 1982; 18:285-313.
4. Olshansky SJ, Hayflick L, Cames BA. No truth to the fountain of youth. *Sci Am* 2002; 286:78-81.
5. Seeman TE, Singer BH, Riff CD, Love GD, Levy-Storms L. Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts. *Psychosom Med* 2002; 64:395-406.
6. McEwen, BS. Sex, stress and hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 921-939.
7. Canales AI. De la transición demográfica al envejecimiento de la población. *Demos. Carta demográfica sobre México* 2001; 1:4-5.
8. United Nations. Population ageing 2002. División Department of Economic and Social Affairs. United Nations 2002. Available From: <http://www.un.org/esa/population/publication>.
9. Partida BV. Monto y estructura de la población en el año 2000 y perspectivas en el 2050. *Demos. Carta demográfica sobre México* 2001; 1:6-7.
10. Negrete SME. Distribución demográfica de la población mayor. *Demos. Carta demográfica sobre México* 2001; 1:18-20.
11. Secretaria de Salud. Los retos de la transición. Hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares. México: Secretaria de Salud, serie cuadernos de salud N° 3; 1994.
12. Chavéz A, De Chávez M, Roldan JA, Bermejo S, Ávila A. La nutrición en México y la transición epidemiológica. México. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; 1993.

13. Velásquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Attie F, Tapia CR. Hipertensión arterial en México: resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. *Archivos de Cardiología de México* 2002; 17:71-84.
14. Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas 1993. 2° Ed. México: Secretaría de Salud; 1995.
15. Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 23-37.
16. Bray GA. Leptin and leptinomania. *Lancet* 1996; 348: 140-1.
17. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372:425-32.
18. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130: 671-80.
19. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
20. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 286-306.
21. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expresión cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83: 1263-1271.
22. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
23. Ranganathan S, Ciaraldi TP, Henry RR, Mudaliar S, Kern Pa. Lack of effect of leptin on glucose transport, lipoprotein lipase, and insulin action in adipose and muscle cells. *Endocrinology* 1998; 139: 2509-2513.
24. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-2776.
25. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.

26. Casabiell X, Pineir V, Peino R, Lage M, Camina J, gallego R. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2149-2155.
27. Campfield L, Smith F, Gulez Y, Devos R, Burn P. Mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549.
28. Friedman J, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-769.
29. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance: new perspectives. *Med Clin* 1999; 112: 219-221.
30. Shing SY, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. A review. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 183-197.
31. Rohner-Jeanrenaud . A neuroendocrine reappraisal of the dual-center hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J obes Retat Metab Disord* 1995; 19: 517-534.
32. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D. Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992; 13: 387-414.
33. Baumann H, Morella KK, White DW. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 8374-8.
34. Zumbach MS, Boebme Mwj, Whal P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 4080-4082.
35. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997; 100: 2777-2782.

36. Medina EA, Stanhope KL, Mizuno TM, Mobbs CV, Gregoire F, Hubbard EN et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on leptin secretion and gene expression: relationship to changes of glucose metabolism in isolated rat adipocytes. *Int J Obes* 1999; 23: 896-903.
37. Yamaguchi M, Murakami T, Toinimatsu T, Nishio Y, Mitsuda N, Kanzaki T et al. Autocrine inhibition of leptin production by tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) through TNF-alpha type 1 receptor in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244: 30-44.
38. Ogawa Y, Masuzaki H, Aizawa M, Yura S, Satoh N, Iwai H, Hosoda K, Nakao K. Blood pressure elevation in transgenic mice over expressing leptin, the obese gene product. *J Hypertens* 1998; 16: S7(Abstrac).
39. Mark A, Coreia M, Morgan D, Shaffer R, Haynes W. Obesity induced hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 537-541.
40. Sánchez-Rodríguez M, García-Sánchez A, Retana-Ugalde R, Mendoza-Núñez V. Serum leptin levels and blood pressure in the overweight elderly. *Arch Med Res* 2000; 31:380-385.
41. Park H-Y, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang Y, Cho SY, Kim H-S. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33: 95-102.
42. Bouloumié A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-1238.
43. Pérez PLM. Estrés oxidativo: la paradoja del oxígeno. *Rev Cubana Endocrinol* 2000; 11(3): 139-142.
44. Knight JA. Free radicals: their presence in biological system. In: *Free radicals, antioxidants, aging, & disease*. Washington: AACCC Press; 1999: 21-43.
45. Gutteridge J. Free radicals and aging. *Rev Clin Gerontol* 1994; 4:279-288.
46. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275:257-266.
47. Halliwell B. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med* 1995; 18:125-126.

48. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez DI. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32:595-603.
49. Rodríguez PJM, Menéndez LJR, Trujillo LY. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Milit* 2001; 30:36-44.
50. Gerschman R. Oxygen poisoning and x-irradiation. A mechanism in common. *Science* 11954; 119: 623-626.
51. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11:298-300.
52. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244:6049-6055.
53. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
54. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys* 2001; 389: 84-93.
55. Larrondo MH, León PD. Estrés oxidativo y sepsis. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19: 199-201.
56. Halliwell B. Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutr Rev* 1997; 55:S44-S52.
57. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martín JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, Grubb DA, Lee SJ, Reid DM. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 142-151.
58. Mezzetti A, Lapenna D, Constantini F, Pierdomenico SD, de Cesare D, Cuccurullo F, Riario-Sforza G, Zuliani G, Fellin R. Systematic oxidative stress and its relationship with age and illness. *J AM Geriatr Soc* 1996; 44:823-828.
59. Moghadasian MH. Experimental atherosclerosis a historical overview. *Life Sci* 2002; 70:855-865.
60. Knight JA. Free radicals and atherosclerosis. In: Free radicals, antioxidants, aging, & disease. Washington: AACC Press; 1999:75-110.

61. Fernández-Brito RJE, Castillo HJA, Taquechel TN, Barriuso AA, Vilaú F. Atherosclerosis, colesterol y pared arterial: algunas reflexiones. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999; 18:169-175.
62. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.
63. Morrow Da, Ridker Pm. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med clin North am* 2000; 84:149-161.
64. Kervinen H, Palosuo T, Manninen V, Tenkanen L, Vaarala O, Mantari M. Joint effects of C-reactive protein and other risk factors on acute coronary events. *Am Heart J* 2001; 141:580-585.
65. Andreassi MG. Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage. *Mutat Res* 2003;543:67-86.
66. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. *Grasas y aceites en la nutrición humana*. Roma: FAO/OMS;1997.
67. Grundy SM. Low-density lipoprotein. Non-high-density lipoprotein and apolipoprotein as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 106:2526-2530.
68. Chisolm GM, Steinberg D, The oxidative modification hypotheses of atherogenesis an overview. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1815-1826.
69. Lin KY, Chen YL, Shih CC, Pan JP, Chan WE, Chiang AN. Contributions of HDL-apolipoproteins to the inhibition of low density lipoprotein oxidation and lipid accumulation in macrophages. *J Cell Biochem* 2002; 86:258-267.
70. Zacarías- Castillo R, Hernández- Rebollar AE, Zajarías-Rabchinsky A, González-Bárcena D. Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac Med Mex* 2001, 137:335-343.
71. Sánchez-cuevas M. Un factor aterogénico no convencional: la homocisteína. *Bioquímica* 2001 26:54-58.
72. Kang SS, Wong PW, Malinow WR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusion vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:279-298.

73. Loscalzo J. The oxidant stress of hiperhomocyst(e)inemia. *J clin Invest* 1996; 98(1):5-7.
74. Stralin P, Jacobsson H, Morklund SI. Oxidative stress, NO and smooth muscle cell extracellular superoxide dismutase expression. *Biochim Biophys Acta* 2003, 1619:1-8.
75. Selhub J, Jacques PF, Wilsom PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocyst(e)inemia in an elderly population. *J Am Med Assoc* 1993;270:2693-2698.
76. Uppink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B₁₂, vitamin B₆, and folate nutritional status in men with hyperhomocyst(e)inemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:47-53.
77. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
78. Buring JE, Hennekens ChH. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 1997; 55:S53-S60.
79. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2000, 28:1806-1814.
80. World Health Organization. Integrated management of cardiovascular risk. Report of a WHO Meeting. Geneva, 9-12 July 2002. Available from: <http://www5.who.int/cardiovascular-diseases/main>. Cfm.
81. Secretaria de Salud. Causas de mortalidad en México 2000. Available From: <http://www.salud.gob.mx>.
82. Organización Panamericana de la Salud. La salud y el envejecimiento. OPS CE130/15, Washington, D.C., 2002; 5-17.
83. Velázquez MO, Rosas PM, Iara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia CR. Hipertensión arterial en México: resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA)2000. *Archivos de Cardiología de México* 2002; 72:71-84.

84. García-Peña C, Thorogood M, Reyes S, Salmerón-Castro J, Duran C. The prevalence and treatment of hypertension in the elderly population of the Mexican Institute of Social Security. *Salud Pública Mex* 2001; 43:415-420.
85. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *BR Med Bull* 1997; 53: 238-52.
86. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. Alcohol and blood lipids. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Lancet* 1977; 2: 153-55.
87. Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Factores de riesgo vascular en el hipertenso. Barcelona: Pharma Consult 1991: vol. II: 112-15.
88. Freestone S, Ramsay LE. Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive patients. *Am J Med* 1982; 73: 348-53.
89. Babor TF, De la fuente R, Saunder J, Grant M. The alcohol use disorders identification test (AUDIT), guidelines for use in primary health care. World Health Organization 1989; 89: 1-23.
90. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.
91. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística médica*. México: El Manual Moderno; 1993. p. 107-111, 124-136, 154-156, 172-180.
92. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 4th Ed. Belmont: Buxbury Press; 1995. P. 251-270, 392-411, 551-580.
93. Guyatt G, Walter S, Shannon H, Cook D, Jescheke R, Heddle N. Basic statistics for clinicians: 4. Correlation and regression. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 497-504.
94. Márques de Cantú MJ. *Probabilidad y estadística para ciencias químico-biológicas*. México: ENEP Zaragoza, UNAM; 1988. p. 420-451.
95. Talavera-Peña JO, Antonio-Ocampo A, Castellanos-Olivares A, Wachter-Rodarte NH. Regresión lineal simple. *Rev Med IMSS* 1995; 33: 347-351.

96. Siegel S, Castellan NJ. Estadística no paramétrica. Aplicada a las ciencias de la conducta. México: 1977, 244-254.
97. Jovell AJ. Análisis de regresión logística. Cuadernos Metodológicos. Barcelona: Centro de Investigaciones Sociológicas; 1995. p.11-40, 61-76.
98. Kleinbaum DG. Logistic regression. A self-learning text. New York: Springer; 1994. p. 4-28.
99. Jenicek M. Tasas y razones. En: Jenicek M. Epidemiología. La lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson;1996. p. 169-186.
100. Vargas-Voráckova F. Causalidad. En: Moreno-Altamirano L, Cano-Valle F, García-Romero H. Epidemiología clínica 2^{da} Ed. México: McGraw-hill-interamericana; 1994. p-131-142.
101. Malacara-Hernández JM. Bases para la investigación biomédica. México: Distribuidora y Editora Mexicana; 1987. p. 196-200.
102. Bonita, R. Women, ageing and health. Achieving health across the life span.1998. Available.From:<http://www.who.int/hpr/ageing/publications.htm>
103. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. Circ Res 2002; 90: 711-720.
104. Langer, A. y Lozano, R. Condición de la mujer y salud. En: Figueroa, P. J.G. (Comp.). La condición de la mujer en el espacio de la salud. El Colegio de México. México 1998, pp. 33-82.
105. González-Chávez A. Consenso mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. Rev Mex Cardiol 2002; 13: 1-28.
106. Aronow WS. Cardiac risk factors: still important in the elderly. Geriatrics 1990; 45: 71-80.
107. Macias JF, Maldonado MM. Hipertensión en geriatría. Madrid: Ediciones CEA; 1989: 1-47.
108. Van den Saffele JK, Goemaere S, De Bacquer D, Kaufman JM. Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum

testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin Endocrinol* 1999; 51: 81-88.

109. Adamczak M, Kokot F, Wiecek AW. Relationship between plasma rennin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J hum Hypertens* 2000; 14: 503-509.

XIII. ANEXO

(Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial)

NORMA Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.-
Secretaría de Salud.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-030-SSA2-1999, PARA LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

ROBERTO TAPIA CONYER, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3o., fracciones II y XVI, 13 apartado A), fracción I, 133, fracción I, 158 y demás relativos de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones III y XI, 41 y 47, fracción IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 7, fracciones V y XIX, y 38, fracción VI, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, y

CONSIDERANDO

Que con fecha 22 de septiembre de 1999, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 5 de abril de 2000, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 47, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades.

Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el **Diario Oficial de la Federación**, en los términos del artículo 47, fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, se expide la siguiente: Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.

PREFACIO

En la elaboración de esta Norma Oficial Mexicana participaron las unidades administrativas e instituciones siguientes:

SECRETARIA DE SALUD

Secretarías de Salud de los Estados de: Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche, Coahuila, Colima, Chiapas, Chihuahua, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán y Zacatecas.

Servicios de Salud Pública del Distrito Federal

Centro de Vigilancia Epidemiológica

Dirección General de Regulación de los Servicios de Salud

Dirección General Adjunta de Epidemiología

Dirección General de Salud Reproductiva

Dirección General de Promoción de la Salud

Dirección General de Comunicación Social

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

Secretariado del Consejo Nacional de Salud

COORDINACION GENERAL DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "DR. SALVADOR ZUBIRAN"

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "DR. IGNACIO CHAVEZ"

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SECRETARIA DE LA DEFENSA NACIONAL

Dirección General de Sanidad Militar

SECRETARIA DE MARINA

Dirección General de Sanidad Naval

SECRETARIA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES

Dirección General de Protección y Medicina Preventiva en el Transporte

PETROLEOS MEXICANOS

Gerencia de Servicios Médicos

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

Programa de Enfermedades no Transmisibles y Promoción de la Salud OPS/MEX

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Salud Comunitaria IMSS

Coordinación de Salud Reproductiva

Coordinación de Salud en el Trabajo IMSS

Coordinación de Atención Médica IMSS

Coordinación de Planeación e Infraestructura Médica

Coordinación de Educación Médica

Coordinación de Investigación Médica

Coordinación de Prestaciones Económicas y Sociales

Coordinación General del Programa IMSS-Solidaridad

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA
SOCIEDAD DE HIPERTENSION ARTERIAL DE MEXICO
SOCIEDAD MEXICANA DE CARDIOLOGIA
CONSEJO MEXICANO DE CARDIOLOGIA
ASOCIACION DE MEDICINA INTERNA DE MEXICO
ASOCIACION MEXICANA PARA LA PREVENCION DE LA ARTEROSCLEROSIS Y
SUS COMPLICACIONES
FUNDACION MEXICANA PARA LA SALUD
INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
Escuela Superior de Medicina

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Abreviaturas
5. Generalidades
6. Clasificación y criterios diagnósticos
7. Prevención primaria
8. Detección
9. Diagnóstico
10. Tratamiento y control
11. Vigilancia epidemiológica
12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
13. Bibliografía
14. Observancia de la Norma
15. Vigencia
16. Apéndices normativos

0. Introducción

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México. En efecto, alrededor de 26.6% de la población de 20 a 69 años la padece, y cerca del 60% de los individuos afectados desconoce su enfermedad. Esto significa que en nuestro país existen más de trece millones de personas con este padecimiento, de las cuales un poco más de ocho millones no han sido diagnosticadas. La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y renales. La mortalidad por estas complicaciones ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas. Así pues, las enfermedades del corazón, la enfermedad cerebrovascular y las nefropatías se encuentran entre las primeras causas de muerte.

Los costos económicos asociados al tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones representan una carga para los pacientes y los servicios de salud. Para contener con este importante problema, esta norma define las acciones preventivas, así como los procedimientos para la detección, diagnóstico, tratamiento y control de esta enfermedad a ser realizados por los sectores público, social y privado.

Su aplicación contribuirá a reducir la elevada incidencia de la enfermedad, a evitar o retrasar sus complicaciones, así como disminuir la mortalidad asociada a esta causa.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Esta Norma Oficial Mexicana tiene por objeto establecer los procedimientos para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.

1.2 Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para los establecimientos y profesionales de la salud de los sectores público, social y privado que presten servicios de atención a la hipertensión arterial.

2. Referencias

Para la correcta aplicación de la presente Norma Oficial Mexicana es necesario consultar las siguientes:

2.1 NOM-017-SSA2-1994, Para la Vigilancia Epidemiológica.

2.2 NOM-015-SSA2-1994, Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes.

2.3 NOM-168-SSAI-1998, Del Expediente Clínico.

3. Definiciones

Para los efectos de esta Norma se entiende por:

3.1 **Adherencia terapéutica**, a la observación estricta de las indicaciones médicas, por parte del paciente para la prevención y control de su enfermedad.

3.2 **Arteriosclerosis**, al endurecimiento de las arterias.

3.3 **Atención primaria a la salud**, a los servicios que se otorgan al individuo, la familia y la comunidad para preservar la salud y atender las enfermedades en sus etapas iniciales de evolución.

3.4 **Aterosclerosis**, a una variedad de arteriosclerosis, en la que existe infiltración de la íntima con macrófagos cargados de grasa, proliferación de células musculares con fibrosis y reducción de la luz del vaso. Algunas placas pueden llegar a calcificarse. Existe daño endotelial y predisposición para la formación de trombos. Es la complicación más frecuente de la diabetes e Hipertensión Arterial Secundaria y causa importante de muerte.

3.5 Caso sospechoso de HAS, al individuo con una P.A. >140 mm de Hg (sistólica), y/o >90 mm de Hg (diastólica) en el examen de la detección (promedio de dos tomas de P.A.).

3.6 Casos en tratamiento: conjunto de casos de hipertensión arterial atendidos en el Sistema Nacional de Salud con P.A. controlada o sin control.

3.7 Casos en control, a los pacientes hipertensos bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud, que presentan de manera regular cifras de P.A. <140/90 mm de Hg. (sistólica/diastólica).

3.8 Caso de hipertensión arterial, al individuo que cumple con los criterios diagnósticos enunciados en esta Norma.

3.9 Comunicación Educativa, al proceso basado en el desarrollo de esquemas novedosos y creativos de comunicación que se sustenta en técnicas de mercadotecnia social, que permiten la producción y difusión de mensajes gráficos y audiovisuales de alto impacto, con el fin de reforzar los conocimientos en salud y promover conductas saludables en la población.

3.10 Detección o tamizaje, a la búsqueda activa de personas con hipertensión arterial no diagnosticada, o bien en alto riesgo de desarrollarla.

3.11 Dieta, al conjunto de alimentos, naturales y preparados, que se consumen cada día.

3.12 Educación para la Salud, al proceso de enseñanza-aprendizaje que permite mediante el intercambio y análisis de la información, desarrollar habilidades y cambiar actitudes, con el propósito de inducir comportamientos para cuidar la salud individual, familiar y colectiva.

3.13 Factor de riesgo, al atributo o exposición de una persona, una población o el medio que está asociado a una probabilidad.

3.14 Grupos de ayuda mutua, a la organización en grupo de los propios pacientes, para facilitar su educación y autocuidado de la Salud en las unidades del Sistema Nacional de Salud.

3.15 Hipertensión arterial secundaria, a la elevación sostenida de la presión arterial, por alguna entidad nosológica: ≥ 140 mm de Hg (sistólica) o ≥ 90 mm de Hg (diastólica).

3.16 Índice de masa corporal o índice de Quetelet, al peso corporal dividido entre la estatura elevada al cuadrado (kg/m^2).

3.17 Ingresos, a los casos nuevos de HAS que se incorporan a tratamiento en una unidad médica del Sistema Nacional de Salud.

3.18 Individuo en riesgo, al individuo con uno o varios factores de riesgo para llegar a desarrollar HAS.

3.19 Instrumento de detección, al procedimiento o prueba para identificar sujetos sospechosos de padecer la enfermedad, cuya sensibilidad y especificidad han sido debidamente establecidas en una prueba de validación, tomando como parámetro de referencia el método o métodos aceptados como pruebas diagnósticas.

3.20 Manejo integral, al establecimiento de metas del tratamiento, manejo no farmacológico y farmacológico, educación del paciente, seguimiento médico y vigilancia de complicaciones.

3.21 Microalbuminuria, a la excreción urinaria de albúmina entre 20 y 450 mg durante 24 horas, o bien de 15 a 300 µg/min más de una ocasión, en un paciente en ausencia de traumatismo o infección renal.

3.22 Monitoreo Ambulatorio, a la toma de la presión arterial por medios automatizados durante lapsos de 24 a 48 horas mientras el individuo realiza sus actividades cotidianas.

3.23 Nefropatía hipertensiva, a la complicación renal de carácter crónico, que se presenta en el hipertenso mal controlado.

3.24 Órgano Blanco, a todo aquel órgano que sufre algún grado de deterioro a consecuencia de enfermedades crónicas degenerativas, entre las que se encuentran la hipertensión arterial, en el corto, mediano o largo plazo (cerebro, corazón, riñón y/u ojo).

3.25 Participación Social, al proceso que permite involucrar a la población, autoridades locales, instituciones públicas y los sectores social y privado en la planeación, programación, ejecución y evaluación de los programas y acciones de salud, con el propósito de lograr un mayor impacto y fortalecer el Sistema Nacional de Salud.

3.26 Peso corporal, de acuerdo con el IMC se clasifica de la siguiente manera: IMC >18 y <25 peso recomendable, IMC \geq 25 y <27 sobrepeso e IMC \geq 27 obesidad.

3.27 Presión arterial, a la fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales, que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias a flujo y diámetro del lecho arterial.

3.28 Primer nivel de atención, a las unidades de atención que constituyen la entrada a los servicios de salud; están orientadas primordialmente a la promoción de la salud, prevención, detección y tratamiento temprano de las enfermedades de mayor prevalencia.

3.29 Promoción de la Salud, al proceso que permite fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de las personas para participar corresponsablemente en el cuidado de su salud y para optar por estilos de vida saludables, facilitando el logro y la conservación de un adecuado estado de salud individual, familiar y colectivo mediante actividades de Participación Social, Comunicación Educativa y Educación para la salud.

3.30 Ración o porción, a la cantidad de alimentos, expresada en medidas de uso común, que se utiliza como referencia para estimar el volumen a consumir.

3.31 Reingreso, al paciente que, después de causar baja, sea por no acudir a sus consultas de control durante un año o porque expresamente haya solicitado su baja por cualquier motivo, se incorpora nuevamente a tratamiento.

3.32 Segundo nivel de atención, a las unidades que atienden los problemas de salud que, a causa de su complejidad, no pueden ser resueltos en el primer nivel de atención.

3.33 Seudohipertensión, a la lectura falsamente elevada de la P.A., debido a que el brazalete no logra comprimir la arteria braquial en los ancianos, a causa de la excesiva rigidez vascular. Para su identificación, el brazalete deberá inflarse por arriba de la presión sistólica; si el pulso radial es aún perceptible, se trata de seudohipertensión.

3.34 Urgencias hipertensivas mayores, a los casos que requieren reducción inmediata de la HAS debido a daño en órgano blanco.

3.35 Urgencias hipertensivas menores, a los casos de descontrol grave de la HAS, sin evidencia de daño en órgano blanco, pero que requieren reducción de la P.A. en término de horas. Se considera como tal una presión diagnóstica igual o superior a 110 mm de Hg.

4. Abreviaturas

El significado de las abreviaturas utilizadas en esta Norma es el siguiente:

AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
CIE-10:	Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima revisión.
cal:	caloría
ECA:	Enzima convertidora de la angiotensina
g:	gramos
HAS:	Hipertensión Arterial Sistémica
IMC:	índice de masa corporal
kcal:	kilocaloría
µg:	microgramos
ml:	mililitro
mg:	miligramos
mg/dl:	miligramo por decilitro
mm de Hg:	milímetros de mercurio
mm de Hg/seg:	milímetros de mercurio por segundo
mmol:	milimol
kg/m ² :	kilogramo por metro cuadrado
P.A.:	presión arterial

5. Generalidades

5.1 Esta Norma define los procedimientos para la prevención, detección, diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial, que permiten disminuir la incidencia de la enfermedad y el establecimiento de programas de atención médica capaces de lograr un control efectivo del padecimiento, así como reducir sus complicaciones y mortalidad.

6. Clasificación y criterios diagnósticos

6.1 La HAS se clasifica de acuerdo con los siguientes criterios:

6.1.1 Con fines de clasificación y registro, se utilizará la CIE-10.

6.1.2 Para efectos de diagnóstico y tratamiento, se usará la siguiente clasificación clínica:

Presión arterial óptima: <120/80 mm de Hg

Presión arterial normal: 120-129/80 - 84 mm de Hg

Presión arterial normal alta: 130-139/ 85-89 mm de Hg

Hipertensión arterial:

Etapa 1: 140-159/ 90-99 mm de Hg

Etapa 2: 160-179/ 100-109 mm de Hg

Etapa 3: $\geq 180/ \geq 110$ mm de Hg

6.2 La hipertensión sistólica aislada se define como una presión sistólica ≥ 140 mm de Hg y una presión diastólica <90 mm de Hg, clasificándose en la etapa que le corresponda.

7. Prevención Primaria

7.1 La hipertensión arterial puede ser prevenida; en caso contrario, es posible retardar su aparición.

7.2 Por tanto, los programas para el control de esta enfermedad, deben incluir, como uno de sus componentes básicos, la prevención primaria.

7.3 La estrategia para la prevención primaria tiene dos vertientes: una dirigida a la población general y otra, a los individuos en alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

7.4 Prevención de la hipertensión arterial entre la población general.

7.4.1 Los factores modificables que ayudan a evitar la aparición de la enfermedad son: el control de peso, la actividad física practicada de manera regular; la reducción del consumo de alcohol y sal, la ingestión adecuada de potasio y una alimentación equilibrada.

7.4.1.1 Control de peso, el IMC recomendable para la población general es >18 y <25 .

7.4.1.1.1 El control de peso se llevará a cabo mediante un plan de alimentación saludable, y de actividad física adecuada a las condiciones y estado de salud de las personas; utilizar los criterios específicos en la Ley General de Salud y las normas oficiales mexicanas para el uso de medicamentos en el control de peso.

7.4.1.2 Actividad física.

7.4.1.2.1 La actividad física habitual en sus diversas formas (actividades diarias, trabajo no sedentario, recreación y ejercicio), tiene un efecto protector contra el aumento de la P.A.

7.4.1.2.2 En el caso de personas con escasa actividad física, o vida sedentaria, se recomienda la práctica de ejercicio aeróbico durante 30/40 minutos, la mayor parte de los días de la semana, o bien el incremento de actividades físicas en sus actividades diarias (hogar, centros de recreación, caminata, etc.)

7.4.1.3 Consumo de sal.

7.4.1.3.1 Debe promoverse reducir el consumo de sal, cuya ingestión no deberá exceder de 6 g/día (2.4 g de sodio).

7.4.1.3.2 Debido a la elevada utilización de sal en la preparación y conservación de alimentos, en particular de los procesados industrialmente, la población deberá ser advertida para que reduzca, en la medida de lo posible, su ingestión.

7.4.1.4 Consumo de alcohol.

7.4.1.4.1 La recomendación general es evitar o, en su caso, moderar el consumo de alcohol. Si se consume de manera habitual, no deberá exceder de 30 ml de etanol (dos a tres copas) al día; las mujeres y personas delgadas deberán reducir aún más el consumo.

7.4.1.5 Dieta recomendable.

7.4.1.5.1 Debe promoverse un patrón de alimentación, también recomendable para la prevención de otras enfermedades crónicas no transmisibles, como diabetes, afecciones cardiovasculares y diversas formas de cáncer.

7.4.1.5.2 Los lineamientos de una alimentación saludable se describen en la NOM-015-SSA2-1994,

"Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes", entre los que destaca la moderación en el consumo de alimentos de origen animal, colesterol, grasas saturadas y azúcares simples.

7.4.1.5.3 Específicamente, en relación con la P.A. debe promoverse el hábito de una alimentación que garantice la adecuada ingestión de potasio, magnesio y calcio mediante un adecuado consumo de frutas, verduras, leguminosas y derivados lácteos desgrasados conforme a lo establecido en el apéndice normativo "A" de esta norma.

7.4.1.6 Tabaquismo.

7.4.1.6.1 Por tratarse de uno de los factores de riesgo cardiovascular de mayor importancia, deberá evitarse el tabaquismo.

7.4.2 Promoción de la salud.

7.4.2.1 La adopción y fortalecimiento de estilos de vida saludables, necesarios para prevenir o retrasar la aparición de la hipertensión arterial dentro de la población general, serán impulsados mediante acciones de promoción de la salud.

7.4.2.2 La promoción de la salud se llevará a cabo entre la población general, mediante actividades de educación para la salud, de participación social y comunicación educativa, con énfasis en ámbitos específicos como la familia, la escuela, la comunidad y grupos de alto riesgo.

7.4.2.3 Educación para la salud.

7.4.2.3.1 La Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Enseñanza en Salud, establecerá en coordinación con las instituciones educativas, programas de información a la población estudiantil sobre los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles frecuentes, entre éstas, la hipertensión arterial.

7.4.2.3.2 Se llevarán a cabo acciones educativas, principalmente entre niños, jóvenes y padres de familia, para favorecer aquellos cambios de actitud que auxilien a la prevención de la HAS.

7.4.2.3.3 Las acciones educativas se intensificarán entre los grupos de alto riesgo, con objeto de fortalecer la responsabilidad individual y colectiva en el autocuidado de la salud.

7.4.2.3.4 Se promoverá la adopción de hábitos saludables, como la práctica de actividad física y una alimentación saludable, principalmente entre las personas con exceso de peso, falta de actividad física, consumo excesivo de sodio y alcohol, ingesta insuficiente de potasio, P.A. normal alta, y más de 65 años de edad, sin uso de anfetaminas para el control de peso.

7.4.2.3.5 La educación para la salud y otras acciones específicas para la prevención de la hipertensión arterial, deberán ser fortalecidas, principalmente en el primer nivel de atención, así como entre los profesionales de la salud dedicados al cuidado general de las personas.

7.4.2.4 Participación Social.

7.4.2.4.1 Se impulsará la participación de las autoridades municipales y comunitarias, así como de grupos y organizaciones sociales, para promover la adopción de estilos de vida saludables, particularmente entre los grupos de mayor riesgo.

7.4.2.4.2 Mediante la colaboración con organizaciones públicas y privadas, en particular con la industria alimentaria y organizaciones de establecimientos dedicados a la venta de alimentos, se establecerán acciones permanentes para ofrecer al público alimentos saludables, que contribuyan a la prevención y al control de la hipertensión arterial.

7.4.2.4.3 Mediante la coordinación de acciones con las instituciones y dependencias públicas y privadas, así como con las asociaciones de profesionales relacionados con las actividades físicas, el deporte y la educación física, se promoverán estas actividades entre la población en general.

7.4.2.4.4 Se fortalecerá la coordinación con asociaciones de profesionales de la comunicación, para planear y ejecutar campañas educativas tendientes a desarrollar estilos de vida saludables.

7.4.2.5 Comunicación Social.

7.4.2.5.1 La población general habrá de ser adecuada y oportunamente informada, mediante los medios de comunicación social sobre los factores de riesgo que deben ser modificados.

7.4.2.5.2 En los mensajes al público se hará énfasis que el control de estos factores contribuye a la prevención y control de otras importantes enfermedades crónicas.

7.4.2.5.3 Los servicios públicos de salud con el apoyo de los servicios de salud privados, efectuarán campañas para educar a la población sobre la prevención de esta enfermedad.

7.4.2.5.4 Promover procesos que modifiquen actitudes tendientes a mejorar la salud individual, familiar y colectiva en la materia de diabetes.

7.4.2.5.5 Promover el desarrollo de factores protectores para el control de esta enfermedad, como son el control de peso, práctica de actividad física y una alimentación saludable de acuerdo a las características de las regiones donde viven.

7.5 Prevención de la HAS entre los individuos de alto riesgo.

7.5.1 Los individuos con exceso de peso, falta de actividad física, consumo excesivo de sal, alcohol, insuficiente ingesta de potasio, P.A. normal alta, antecedentes familiares de HAS y los de 65 años de edad en adelante, integran el grupo en mayor riesgo de llegar a desarrollar hipertensión arterial.

7.5.2 Las personas identificadas en situación de alto riesgo deben ser informadas de tal situación, y apoyadas para efectuar los cambios necesarios en sus estilos de vida.

7.5.3 La prevención específica de hipertensión arterial debe formar parte de las actividades de prestación de servicios de salud, particularmente en el primer nivel de atención, así como de los profesionales de la salud dedicados al cuidado general de las personas y sus familias.

7.5.4 La participación de otros miembros debidamente capacitados del equipo de salud como los nutricionistas, enfermeras, trabajadoras sociales, psicólogos y profesionales del deporte son de gran importancia para auxiliar a los individuos en alto riesgo.

8. Detección

8.1 El objetivo de la detección es identificar a individuos de 25 años de edad en adelante, que padecen HAS no diagnosticada o P.A. normal alta.

8.2 Esta actividad se llevará a cabo, de manera rutinaria, entre los pacientes que acuden a las instituciones de salud, tanto públicas como privadas, y en forma de campaña entre la población general en el ámbito comunitario y en los sitios de trabajo.

8.3 Medición de la presión arterial:

8.3.1 La toma de la P.A. se efectuará de conformidad con los procedimientos que se describen en el Apéndice Normativo b.

8.3.2 Se utilizará un esfigmomanómetro de columna de mercurio; también puede emplearse un esfigmomanómetro aneróide calibrado. Estos equipos se calibrarán dos veces al año, por personal capacitado o por algún establecimiento acreditado.

8.4 El valor de la presión arterial sistólica y diastólica que se registre, corresponderá al promedio de por lo menos dos mediciones hechas con un intervalo mínimo de dos minutos.

8.5 A los individuos con presión arterial óptima o normal y sin factores de riesgo, se les invitará a practicarse la detección cada dos años, y se les orientará en el sentido de adoptar o reforzar estilos de vida que contribuyan a prevenir la HAS. Si por algún motivo acuden a los servicios de salud, o si su médico lo considera pertinente debido a la presencia de factores de riesgo o por otra causa, se les podrá tomar la P.A. con intervalos más breves.

8.6 A los individuos con presión arterial normal alta se les invitará a hacer los cambios correspondientes en los estilos de vida, a fin de reducir la presión arterial, y se les recomendará efectuar anualmente la toma de la P.A.

8.7 Los individuos que, en el momento de la detección, muestren una presión arterial ≥ 140 mm de Hg y/o ≥ 90 mm de Hg, invariablemente deberán recibir la confirmación diagnóstica.

8.8 A los individuos de 65 años de edad en adelante, se les medirá dos veces al año la P.A.

8.9 Los individuos a quienes se les practique la detección de HAS deberán recibir una intervención de tipo preventivo, y serán enviados a confirmación diagnóstica o tratamiento según el nivel de P.A. identificado.

8.10 En el Apéndice Normativo c se especifican las acciones de intervención a que se hace referencia en el inciso anterior.

9. Diagnóstico

9.1 El paciente con sospecha de HAS en el examen de detección, deberá acudir a confirmación diagnóstica, sin medicación antihipertensiva, y sin cursar alguna enfermedad aguda.

9.2 Se considera que una persona tiene HAS, si la presión arterial corresponde a la clasificación señalada en los incisos 6.1.2. de esta Norma.

9.3 El diagnóstico de HAS debe estar basado en el promedio de por lo menos dos mediciones, tomadas al menos en dos visitas posteriores a la detección inicial, o a través de un periodo más prolongado, de acuerdo con el criterio del médico, en cuyo caso es recomendable el monitoreo ambulatorio.

9.4 Cuando la P.A. sistólica y diastólica se ubican en diferentes etapas de HAS, se utilizará el valor más alto para clasificarlo.

9.5 Si no se confirma el diagnóstico de HAS, los individuos con P.A. óptima o normal serán estimulados a efecto de mantener estilos de vida saludables. Aquellos pacientes con P.A. normal alta, serán enviados a recibir manejo no farmacológico, con el fin de reducir los niveles de P.A. a niveles normal u óptimo.

10. Tratamiento y control

10.1 El tratamiento tiene como propósito evitar el avance de la enfermedad, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mantener una adecuada calidad de vida, y reducir la mortalidad por esta causa.

10.2 En el primer nivel de atención se prestará tratamiento a los pacientes con HAS, etapas 1 y 2.

10.3 Los casos de HAS etapa 2, más complicaciones cardiovasculares, o bien HAS etapa 3, con HAS secundaria, y los casos de HAS asociada al embarazo, como la enfermedad hipertensiva del embarazo, serán referidos al especialista para su atención.

10.4 También serán referidos al especialista los casos con padecimientos concomitantes, que interfieran con la HAS, y en general, todos aquellos pacientes, que el médico de primer contacto así lo juzgue necesario.

10.5 El médico, con apoyo del equipo de salud, tendrá bajo su responsabilidad la elaboración y aplicación del plan de manejo integral del paciente, el cual deberá ser adecuadamente registrado en el expediente clínico conforme a lo establecido en la NOM-168-SSA1-1998.

10.6 El plan de manejo debe incluir el establecimiento de las metas de tratamiento, el manejo no farmacológico, el tratamiento farmacológico, la educación del paciente, y la vigilancia de complicaciones.

10.7 Metas

10.7.1 La meta principal del tratamiento consiste en lograr una P.A. $<140/90$ y, en el caso de las personas con diabetes, mantener una P.A. $<130/85$.

10.7.2 Otras metas complementarias para la salud cardiovascular son mantener un IMC <25 ; colesterol <200 mg/dl; y evitar el tabaquismo, el consumo excesivo de sodio, y alcohol.

10.7.3 Los criterios para evaluar el nivel de cumplimiento de las metas de tratamiento, aparecen en el Apéndice Normativo d.

10.8 En la hipertensión arterial etapas 1 y 2, el manejo inicial del paciente será de carácter no farmacológico, durante los primeros doce y seis meses respectivamente.

10.9 Cuando el médico tratante así lo juzgue conveniente, estos plazos podrán reducirse, a fin de iniciar más tempranamente el manejo farmacológico.

10.10 El manejo no farmacológico consiste en mantener el control de peso, realizar actividad física de manera suficiente, restringir el consumo de sal y de alcohol, llevar a cabo una ingestión suficiente de potasio, así como una alimentación idónea.

10.10.1 Control de peso.

10.10.1.1 Para lograr la meta del control de peso, se promoverán la actividad física y la alimentación idónea, de manera individualizada, sin el uso de anfetaminas en el control de peso.

10.10.2 Actividad física, si el paciente tiene un estilo de vida sedentario, se le prescribirá un programa de actividad física o ejercicio.

10.10.2.1 El programa de actividad física se desarrollará de acuerdo con los lineamientos descritos en el inciso 7.4.1.2. y según las guías técnicas para el cumplimiento de esta Norma, de acuerdo a las indicaciones del médico tratante.

10.10.3 Consumo de sal.

10.10.3.1 Para el control de este factor de riesgo, se cumplirán los criterios indicados en el inciso 7.4.1.3. El control respecto a la ingestión de esta sustancia, formará parte de las metas de tratamiento.

10.10.4 Consumo de alcohol.

10.10.4.1 Para el control de este factor de riesgo, se aplicarán los criterios indicados en el inciso 7.4.1.4.1.

10.10.5 Alimentación idónea.

10.10.5.1 Para este efecto, se emplearán los criterios señalados en el inciso 7.4.1.5. En especial, se cuidará el adecuado consumo de potasio (90 mmol al día).

10.10.6 Tabaquismo.

10.10.6.1 Todo paciente fumador deberá ser instruido acerca de la necesidad de iniciar la disminución de este hábito hasta su abandono; en caso necesario y con el consentimiento del paciente será enviado a centros especializados en el control de esta adicción.

10.10.7 Educación del paciente.

10.10.7.1 El control de la hipertensión arterial requiere la modificación de los factores de riesgo anteriormente señalados y, en su caso, una rigurosa adherencia al tratamiento farmacológico. Para tal propósito, es indispensable incorporar la educación del enfermo como parte del tratamiento.

10.10.7.2 El paciente será debidamente informado acerca de los aspectos básicos de la hipertensión arterial y sus complicaciones, factores de riesgo, manejo no farmacológico, componentes y metas del tratamiento, prevención de complicaciones, y la necesidad de adherencia al tratamiento.

10.10.7.3 La persona con presión normal alta también debe ser objeto de educación, para establecer los cambios necesarios en su estilo de vida.

10.10.8 Grupos de Ayuda Mutua.

10.10.8.1 Con el propósito de propiciar el autocuidado de su padecimiento, se fomentará la participación de los pacientes en los grupos de ayuda mutua existentes en las unidades de atención del Sistema Nacional de Salud, incluyendo las situadas dentro de las empresas.

10.10.8.2 Los grupos de ayuda mutua deben servir para facilitar la educación y la adopción de estilos de vida saludables, como actividad física, alimentación idónea, control del consumo de sal, alcohol, tabaco, y cumplimiento de las metas de tratamiento.

10.10.8.3 Los encargados de estos grupos por parte de las instituciones del Sector Salud, deben vigilar que las actividades se desarrollen de conformidad con los lineamientos establecidos en la presente norma.

10.10.8.4 Se debe promover la participación de los familiares de los pacientes dentro de estos grupos, a fin de facilitar el manejo no farmacológico.

10.11 Tratamiento farmacológico.

10.11.1 Aspectos generales.

10.11.1.1 El tratamiento farmacológico debe ser individualizado, de acuerdo con el cuadro clínico, tomando en cuenta el modo de acción, las indicaciones y las contraindicaciones, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, las enfermedades concomitantes y el costo económico.

10.11.1.2 Las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud, sólo deberán utilizar los insumos establecidos en el Cuadro Básico para el primer nivel de atención médica y, para el segundo y tercer nivel, el Catálogo de Insumos.

10.11.1.3 Los principales antihipertensivos, las dosis recomendadas y sus principales efectos adversos se refieren en el apéndice normativo e. La interacción de diversos agentes con los fármacos antihipertensivos figuran en el apéndice normativo f.

10.11.1.4 En la mayor parte de los pacientes, el fármaco inicial debe administrarse a bajas dosis, aumentándolas gradualmente hasta la dosis máxima recomendable, de acuerdo con la respuesta clínica del enfermo.

10.11.1.5 En condiciones óptimas, una sola dosis diaria de un fármaco debe mantener su acción durante 24 horas, conservando por lo menos el 50% de su efectividad al término de esas 24 horas. Una dosificación dos veces al día también puede proporcionar un control similar, existiendo, sin embargo, mayor riesgo de que el paciente pase por alto alguna toma del medicamento.

10.11.1.6 Se recomienda la combinación de dos fármacos de diferentes clases a dosis bajas cuando no se logran las metas con un solo fármaco, ya que pueden lograr mayor eficacia que un solo fármaco, reduciendo así el riesgo de efectos adversos como se muestra en el apéndice normativo g.

10.11.1.7 Cuando no se logre el control de la P.A. antes de avanzar en cada nuevo intento de tratamiento, el médico deberá investigar la falta de adherencia terapéutica conforme al apéndice normativo h, descartar y modificar las posibles causas de la falta de respuesta al medicamento, después de aplicar los criterios terapéuticos de los dos incisos anteriores, incluyendo las que se muestran en el apéndice normativo i.

10.11.2 Aspectos específicos.

10.11.2.1 Los grupos de medicamentos recomendables, son diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, vasodilatadores directos, antagonistas alfa centrales, calcio-antagonistas, inhibidores de la ECA, y antagonistas de receptores de angiotensina II. A menos que existan contraindicaciones o el médico no lo juzgue apropiado, se recomienda iniciar el tratamiento del paciente de reciente diagnóstico con un diurético o un betabloqueador a dosis bajas, haciendo ajustes en la dosis de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

10.11.2.2 Si se logra el adecuado control durante un año, el médico evaluará la conveniencia de reducir paulatinamente la dosis; incluso hasta suprimir el medicamento, si las modificaciones en el estilo de vida son suficientes para controlar la P.A.

10.11.2.3 En caso de que se logre suspender el tratamiento farmacológico después de un periodo de prueba sin medicamentos, deberá advertirse al paciente que debe continuar bajo estrecha vigilancia médica, debido al riesgo de que vuelva a elevarse la presión arterial por arriba de niveles normales, sobre todo cuando no hay adherencia estricta al manejo no farmacológico.

10.11.2.4 En caso de que no se logre el control de la P.A. con un solo fármaco y no existan efectos adversos, se podrá agregar el otro antihipertensivo de primera elección a dosis bajas. Por el contrario, si aparecen efectos adversos, con el primer fármaco, se sustituirá este medicamento por el otro fármaco de primera elección. Los ajustes terapéuticos no deberán realizarse antes de dos semanas.

10.11.2.5 Si nuevamente, no se logra el control de la HAS o aparecen efectos adversos, se continuarán nuevos intentos de tratamiento. Para este efecto se recomienda emplear el algoritmo para la terapia individualizada que aparece en el apéndice normativo j.

10.11.3 Pacientes mayores de 65 años.

10.11.3.1 Algunos adultos mayores pueden presentar seudohipertensión, por lo que la P.A. se tomará con especial cuidado hasta descartar esta condición.

10.11.3.2 La meta del tratamiento debe ser la misma que en pacientes de menor edad, aunque puede establecerse una meta transitoria <160 mm de Hg en pacientes con hipertensión sistólica muy elevada, a fin de evitar efectos indeseables como por ejemplo: hipotensión ortostática.

10.11.3.3 El tratamiento será iniciado con manejo no farmacológico, especialmente mediante reducción de la sal, control de peso, actividad física y disminución del consumo de alcohol.

10.11.3.4 En caso de agregar algún fármaco al tratamiento no farmacológico, se recomienda utilizar en primer lugar una tiazida, o un beta-bloqueador en combinación con tiazida a dosis bajas.

10.11.3.5 La dosis inicial debe ser aproximadamente la mitad de la que se recomienda a pacientes de menor edad, y se ajustará gradualmente hasta llegar a una dosis moderada.

10.11.3.6 A fin de valorar la presencia de hipotensión ortostática, la P.A. debe registrarse en tres posiciones: supina, sentado y de pie. Los ajustes terapéuticos se realizarán con los valores obtenidos estando de pie el paciente.

10.11.4 Hipertensión durante el embarazo.

10.11.4.1 Se considera que una mujer tiene HAS crónica, si ésta ha sido identificada antes del embarazo, o si es diagnosticada antes de la semana 20 de la gestación.

10.11.4.2 Los diuréticos y la mayor parte de los antihipertensivos, con excepción de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, que se hayan utilizado previamente al embarazo, pueden seguir siendo utilizados durante la gestación. Se insistirá en el control del peso y en la reducción del consumo de sal.

10.11.4.3 Cuando la HAS se diagnostique por primera vez a partir de la semana 20 de la gestación, y en caso de que no sea posible su cuidado por parte del especialista, se utilizarán la Metildopa o la hidralazina como fármacos de primera elección. Los beta bloqueadores son de utilidad en el último trimestre del embarazo.

10.11.5 Diabetes.

10.11.5.1 El tratamiento inicial debe ser basado en la modificación del estilo de vida, especialmente control de peso, a fin de lograr una reducción por abajo de 130/85 mm de Hg. Para los casos en que el paciente padezca además, de diabetes, se deberá proporcionar tratamiento conforme se establece en la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.

10.11.5.2 En caso de iniciarse el tratamiento farmacológico, es recomendable la utilización de diuréticos (excepto cuando los pacientes presenten microalbuminuria), los inhibidores de la ECA, betabloqueadores y antagonistas del calcio, suprimen la respuesta adrenérgica enmascarando hipoglucemias, por lo que se debe tener cuidado en su manejo.

10.11.5.3 Aunque los betabloqueadores pueden provocar ciertos efectos adversos, su empleo no está contraindicado, incluida su combinación con los diuréticos tiazídicos a dosis bajas, principalmente cuando exista cardiopatía isquémica asociada.

10.11.5.4 Con el propósito de detectar disfunción del sistema autónomo e hipotensión ortostática no secundaria a disautonomía, la P.A. deberá medirse al paciente en posición supina, de sentado y de pie. La cifra para normar la conducta terapéutica, corresponde a la medición de pie.

10.11.6 Dislipidemias.

10.11.6.1 Como las modificaciones de los estilos de vida constituyen el manejo inicial, debe ponerse énfasis en el control de peso, la reducción del consumo de grasas saturadas, colesterol, sal y alcohol, así como en el aumento de la actividad física.

10.11.6.2 Los diuréticos del tipo de las tiazidas a dosis bajas (6.25 a 12.5 mg), no se asocian a alteraciones metabólicas (efectos adversos sobre los niveles de lipoproteínas), que se observan con los diuréticos de asa.

10.11.6.3 Aunque los betabloqueadores pueden tener efectos transitorios sobre las lipoproteínas, también se utilizan debido a su efectividad.

10.11.6.4 Los inhibidores de la ECA, los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, los antagonistas del calcio y los agonistas centrales adrenérgicos no alteran los niveles de lípidos y en algunos casos muestran efectos benéficos sobre los lípidos.

10.11.6.5 A criterio del médico, también podrán utilizarse fármacos (estatinas en caso de hipercolesterolemia y fibratos en caso de hipertrigliceridemia), junto con los cambios en los estilos de vida para lograr una reducción de los lípidos.

10.11.7 Urgencias hipertensivas.

10.11.7.1 Las urgencias hipertensivas son situaciones extremas infrecuentes, que requieren reducción inmediata de la presión arterial, para prevenir o limitar el daño a los órganos blanco.

10.11.7.2 Las urgencias mayores, como encefalopatía hipertensiva y hemorragia intracraneal, por su gravedad no corresponden al primer nivel de atención, debiendo ser abortadas y referidas inmediatamente a un segundo o tercer nivel de atención.

10.11.7.3 En el primer nivel de atención sólo se atenderán urgencias menores, si no es posible hacer la referencia inmediata al especialista o al segundo nivel.

10.11.7.4 En esta situación, se utilizarán fármacos de acción rápida, como betabloqueadores de acción corta, inhibidores de la ECA y calcio-antagonistas, específicamente nifedipina por vía oral.

10.11.7.5 La sola elevación de la P.A., en ausencia de síntomas o de daños a los órganos blanco, no se considera como urgencia. El uso de nifedipina sublingual no debe realizarse de manera indiscriminada, por el riesgo de provocar eventos isquémicos, de tipo cerebral y miocárdico.

11. Vigilancia epidemiológica

11.1 La notificación de los casos de hipertensión arterial diagnosticados bajo los procedimientos de esta Norma deberán efectuarse conforme a las disposiciones aplicables en materia de información para la vigilancia epidemiológica conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la vigilancia epidemiológica.

12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

No es equivalente con ninguna norma mexicana pero concuerda parcialmente con el siguiente lineamiento internacional:

12.1 World Health Organization, International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 1999.

13. Bibliografía

13.1 American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners (Position statement).
J Am Diet Assoc. 1993; 93: 816-21.

13.2 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. For the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med 1997; 336:1117-1124.

13.3 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995; 26:60-69.

13.4 Burt, VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of Hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1991. Hypertension 1995; 25:305-313.

13.5 Du X Cruickshank K, McNamee R, et al. Case control study of stroke and the quality of hypertension control in Northwest England. BMJ 1997; 314:272-276.

13.6 Goldstein G, et al. For the veterans, affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Treatment of hypertension in the elderly: II Cognitive and behavioral function. Hypertension 1993; 15:361-369.

13.7 Guyatt GH, Sackett DI, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Hayward R, Cook DJ, Cood RJ. For the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations JAMA 1995; 274:1800-1804.

13.8 Hall WD, Ferrario CM, Moore MA, et al. Hypertension-related morbidity and mortality in the Southeastern United States. Am J Med Sci 1997; 313:195-206.

13.9 Haynes RB, et al. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. Lancet 1996; 348:383-386.

13.10 Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV) Arch Intern Med 1993; 153:154-183.

13.11 Kaplan N. Clinical hypertension. Baltimore Md. USA Williams and Wilkins (6a. edition), 1994.

13.12 Kaplan NM and Gifford RW Jr. Choice of initial therapy for hypertension. *JAMA* 1996; 275:1577-1580.

13.13 Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29:641-650.

13.14 Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557-1562.

13.15 Luepker RV, McGovern PG, Sprafka JM, Shahar E, Doliszny KM, Blackburn H. Unfavorable trends in the detection and treatment of hypertension: the Minnesota Heart Survey (abstract). *Circulation* 1995; 91:938.

13.16 Memorias del Seminario Internacional sobre Prevención y Control de la Hipertensión Arterial. Agosto, México, 1997. SSA.

13.17 MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *BMJ* 1985; 291:97-104.

13.18 National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. US. Department of Health and Human Services. National Institute of Health; NIH Publication No. 93-2669; 1993.

13.19 National Heart, Lung, and Blood Institute. The Sports Guide: NHLBI Planning Guide for Cardiovascular Risk Reduction Projects at Sporting Events. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; NIH publication No. 95-3802; 1995.

13.20 National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23:275-285.

13.21 Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RS, et al. For the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment Mild Hypertension Study: Final Results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.

13.22 Nesselroad JM, Flacco VA, Phillips DM, Kruse J. Accuracy of automated finger blood pressure devices. *Fam Med* 1996; 28:189-192.

13.23 Noyes MA. Pharmacotherapy for elderly women. *J Am Med Women's Assoc* 1997; 52:138-158.

13.24 Pastelin G. y Gutiérrez-Avila H. Memorias del Seminario Internacional sobre Prevención y Control de la Hipertensión Arterial. SSA/OPS, México 1997.

13.25 Pickering T. For an American Society of Hypertension ad hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 9:1-11.

13.26 Prisant LM, Alpert BS, Robbins CB, et al. American National Standard for nonautomated sphygmomanometers: summary report. *Am J Hypertens* 1995; 8:210-213.

13.27 Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Chapter 12. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl):338S-365S.

13.28 Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population Data. *Arch Intern Med* 1993, 153:598-615.

13.29 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991; 265:3255-3264.

13.30 Tapia Conyer R. et. al. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. INNSZ-Secretaría de Salud, México 1993.

13.31 Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II Arch Intern Med 1997; 157:657-667.

13.32 Tsuji I, Imai Y, Nagai K, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 1997, 10:409-418.

13.33 Whelton PW, Applegate WB, Ettinger WH, et al. Efficacy of weight loss and reduced sodium intake in the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). (Abstract) Circulation 1996; 94 (suppl. I): 1-178.

13.34 WHO Expert Committee on Hypertension Control. Hypertension Control: Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 862, Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.

13.35 Winberg N, et al. 24-H ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects related to age and gender. Am J Hypertens 1995; 8:978-986.

14. Observancia de la Norma

La vigilancia de la aplicación de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las entidades federativas, en sus respectivos ámbitos de competencia.

15. Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor al día siguiente de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 9 de octubre de 2000.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, **Roberto Tapia Conyer**.- Rúbrica.

16. Apéndices Normativos

Apéndice Normativo A. Sistema de equivalentes. Composición promedio de los grupos de alimentos.

GRUPO	ENERGIA kcal	PROTEINAS g	LIPIDOS g	HIDRATOS DE CARBONO g
Cereales y tubérculos	70	2	0	15
Leguminosas	105	6	1	18
Tejidos vegetales: verduras	25	2	0	5
Tejidos vegetales: frutas	40	0	0	10
Tejidos animales: quesos y huevo	75	7	5	0
Leche	145	9	8	9
Lípidos	45	0	5	0
Azúcares	20	0	0	5

RACIONES DIARIAS*	
Cereales	6-8
Leguminosas	1-2
Verduras	4-5
Frutas	5-6
Tejidos animales, quesos y huevos	2-4
Leche (descremada)	1-2
Grasas y oleaginosas	3-4
Azúcares	1-2

* El número de raciones varía de acuerdo con los requerimientos energéticos. Estos se calculan según el peso deseable, talla, edad, género y actividad física de la persona.

Apéndice Normativo B. Procedimiento básico para la toma de la P.A.

Aspectos generales:

- La medición se efectuará después de por lo menos, cinco minutos en reposo.
- El paciente se abstendrá de fumar, tomar café, productos cafeinados y refrescos de cola, por lo menos 30 minutos antes de la medición.
- No deberá tener necesidad de orinar o defecar.
- Estará tranquilo y en un ambiente apropiado.

Posición del paciente:

- La P.A. se registrará en posición de sentado con un buen soporte para la espalda, y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.
- En la revisión clínica más detallada y en la primera evaluación del paciente con HAS, la P.A. debe ser medida en ambos brazos y, ocasionalmente, en el muslo. La toma se le hará en posición sentado, supina o de pie con la intención de identificar cambios posturales significativos.

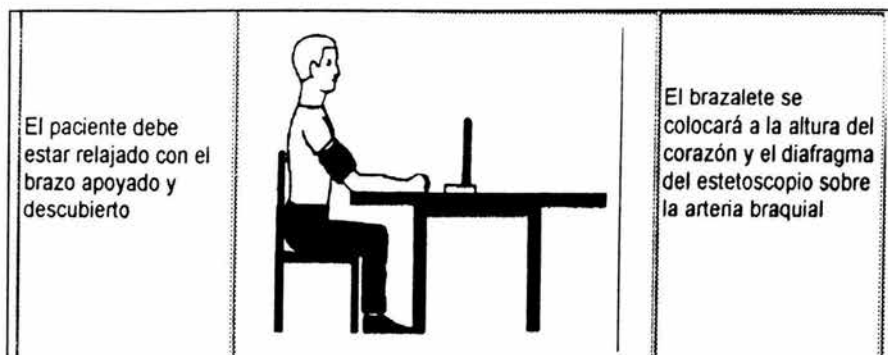
Equipo y características:

- Preferentemente se utilizará el esfigmomanómetro mercurial, o en caso contrario un esfigmomanómetro anerode recientemente calibrado.
- El ancho del brazalete deberá cubrir alrededor del 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete deberá tener una longitud que permita abarcar por lo menos 80% de la circunferencia del mismo.
- Para la mayor parte de los adultos el ancho del brazalete será entre 13 y 15 cm y, el largo, de 24 cm.

Técnica:

- El observador se sitúa de modo que su vista quede a nivel del menisco de la columna de mercurio.
- Se asegurará que el menisco coincida con el cero de la escala, antes de empezar a inflar.
- Se colocará el brazalete, situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm por encima del pliegue del codo.
- Mientras se palpa la arteria humeral, se inflará rápidamente el manguito hasta que el pulso desaparezca, a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica.
- Se desinflará nuevamente el manguito y se colocará la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral.
- Se inflará rápidamente el manguito hasta 30 o 40 mm de Hg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinflará a una velocidad de aproximadamente 2 mm de Hg/seg.
- La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y, el quinto, la presión diastólica.
- Los valores se expresarán en números pares.

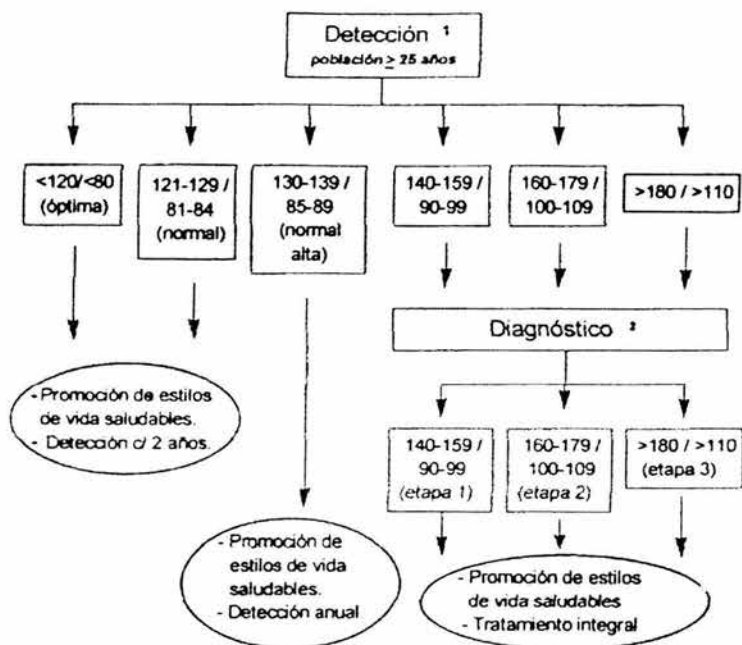
- Si las dos lecturas difieren por más de cinco mm de Hg, se realizarán otras dos mediciones y se obtendrá su promedio.



Referencias adicionales para la toma de la P.A:

1. Prisant LM, Alper BS, Robbins CB, et al. American National Standard for nonautomated sphygmomanometers: Summary Report. *Am J. Hypertens* 1995; 8:210-213.
2. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8:607-619.
3. White WB, Berson AS, Robbins C. et al. National standard for measurement of resting sphygmomanometers. *Hypertension* 1993; 21:504.509.

Apéndice Normativo C. Acciones de intervención médica de acuerdo con el nivel de presión arterial identificado en el examen de detección o revisión médica.



1 Promedio de dos mediciones.

2 Promedio de dos o más mediciones separadas entre sí por dos o más minutos en dos o más ocasiones subsecuentes. Si las cifras de la presión arterial se encuentran en dos categorías diferentes, se utilizará la medición superior.

Apéndice Normativo D. Metas mínimas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control.

Metas del tratamiento	Bueno	Regular	Malo
P.A. mm de Hg	<140/90	140/90-160/95	>160/95
Colesterol total (mg/dl)	<200	200-239	≥240
IMC (kg/m ²)	<25	25-27	>27
Sodio	<2400 mg/día		
Alcohol	<30 ml/día		
Tabaco	Evitar este hábito		

Apéndice Normativo E. Principales fármacos antihipertensivos.

Medicamento	Dosis habitual* mg/día (frecuencia/día)	Principales efectos secundarios
Diuréticos (lista parcial)		Acción de corta duración, aumento de los niveles de colesterol y glucosa, alteraciones bioquímicas.
Clortalidona	12.5-50 (1)	
Hidroclorotiacida	12.5-25 (1)	
Agentes ahorradores de potasio		Hipercalemia
Clorhidrato de espironolactona	25-100 (1)	Ginecomastia
Alfa-agonistas centrales		Sedación, boca seca, bradicardia, rebote de hipertensión por supresión.
Clorhidrato de clonidina	0.2-1.2 (2-3)	Mayor rebote por supresión
Metildopa	250-500 (3)	
Alfa- bloqueadores		Hipotensión postural
Mesilato de doxazocin	1-16 (1)	
Clorhidrato de prazosina	2-30 (2-3)	
Terazosina	1-20 (1)	
Beta-Bloqueadores		
Atenolol	25-100 (1-2)	Broncoespasmo, bradicardia, insuficiencia cardiaca, puede enmascarar a la hipoglucemia inducida por insulina, alteraciones de la circulación periférica, insomnio, fatiga, disminución de la tolerancia al ejercicio físico, hipertrigliceridemia excepto en los agentes con actividad simpaticomimética intrínseca.
Tartrato de metoprolol	50-300 (2)	
Nadolol	40-320 (1)	
Pindolol	10-60 (2)	
Maleato de timolol	20-60 (2)	
Alfa y Beta Bloqueadores combinados		Hipotensión postural, broncoespasmo.

Carvedilol	12.5-50 (1-2)	
Vasodilatadores directos		Dolores de cabeza, retención de líquidos, taquicardia.
Clorhidrato de hidralacina	50-300 (2)	Síndrome de Lupus
Antagonistas del calcio		
Nohidropiridínicos		Alteraciones de la conducción, disfunción sistólica, hiperplasia gingival
Clorhidrato de verapamil	90- 480 (2)	Constipación
Dihidropiridínicos		Edema de la rodilla, cefalea, hipertrofia gingival.
Besilato de amlodipina	2.5-10 (1)	
Felodipina	2.5-20 (1)	
Isradipina	5-20 (2)	
Nicardipina	60-90 (2)	
Nifedipina	30-120 (1)	
Nisoldipino	20-60 (1)	
Inhibidores ECA		Tos común; rara vez angioedema hipercalemia, rash, pérdida del sabor, leucopenia.
Clorhidrato de benazepril	5-40 (1-2)	
Captopril	25-150 (2-3)	
Maleato de enalapril	5-40 (1-2)	
Lisinopril	5-40 (1)	
Clorhidrato de quinapril	5-80 (1-2)	
Ramipril	1.25-20 (1-2)	
Trandolapril	1-4 (1)	
Bloqueador del receptor de Angiotensina II		Angioedema Infrecuente, hipercalemia.
Losartán potásico	25-100 (1-2)	
Valsartán	80-320 (1)	
Irbesartán	150-300 (1)	
Candersartan cilexetil	8-12 mg(1)	

* Estas dosis pueden variar y deben ser actualizadas por el médico.

Apéndice Normativo F. Interacción de algunos agentes con el tratamiento antihipertensivo.

Tipo de medicamento	Aumenta la eficacia	Disminuye la eficacia	Efecto sobre otros medicamentos
Diuréticos	Diuréticos que actúan en sitios distintos del nefrón (ejem: furosemida + tiazidas)	Agentes <ul style="list-style-type: none"> • Resinas de intercambio iónico. • AINE* Esteroides	Los diuréticos aumentan los niveles séricos de litio. Los agentes ahorradores de potasio exacerban la hipercalemia debido a los inhibidores de la ECA.
Beta-bloqueadores	Cimetidina, Quinidina y alimentos (beta-bloqueadores metabolizados hepáticamente).	<ul style="list-style-type: none"> • AINE* • Supresión de clonidina • Agentes que inducen enzimas hepáticas, incluyendo rifampicina y fenobarbital 	El clohidrato de propanolol induce a las enzimas hepáticas a incrementar la eliminación de los medicamentos que tienen vías metabólicas comunes. Los betabloqueadores pueden enmascarar y prolongar la hipoglucemia inducida por la insulina. El bloqueo cardiaco puede ocurrir con antagonistas de calcio del grupo de la nodihidropiridinas. Los simpaticomiméticos pueden causar vasoconstricción.
Inhibidores de la ECA	Cloropromacina	<ul style="list-style-type: none"> • AINE* • Antiácidos • Disminución de la absorción por los alimentos 	Los inhibidores de la ECA pueden aumentar los niveles séricos de litio. Los inhibidores de la ECA pueden exacerbar los efectos de hipercalemia de los ahorradores de potasio.

Antagonistas del calcio	<ul style="list-style-type: none"> Jugo de toronja (algunos dihidropiridínicos) Cimetidina o ranitidina (calcio antagonista metabolizado hepáticamente) 	<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos que inducen enzimas hepáticas, incluyendo rifampicina y fenobarbital 	<p>Aumento de los niveles de ciclosporina+ con clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamil o clorhidrato de nicardipina (pero no con la felodipina, isradipina o nifedipina).</p> <p>Los nodihidropiridínicos aumentan los niveles de otros agentes metabolizados por el mismo sistema de enzimas hepáticas, incluyendo la digoxina, quinidina, sulfonil-ureas y teofilina.</p> <p>El clorhidrato de verapamil puede disminuir los niveles séricos de litio.</p>
Alfabloqueadores			La prazosina puede disminuir la eliminación de clorhidrato de verapamil.
Agonistas centrales y bloqueadores Alfa ₂ periféricos neuronales		Antidepresivos tricíclicos (y probablemente fenotiacinas)	<ul style="list-style-type: none"> La metildopa puede aumentar los niveles séricos de litio.
		<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores de Monoaminooxidasa Los simpato-miméticos o antagonistas fenotizina, monosulfato de guanetidina o sulfato de guanadrel. 	<ul style="list-style-type: none"> La gravedad de la supresión del clorhidrato de clonidina puede ser aumentada por los beta-bloqueadores. Muchos anestésicos se potencian con clorhidrato de clonidina.

AINE: * Antiinflamatorios no esteroideos.

Apéndice Normativo G. Combinación de medicamentos.

Medicamento

Bloqueadores beta-adrenérgicos y diuréticos

- Atenolol, 50 o 100 mg/clortalidona, 25 o 12.5 mg
- Metoprolol, 100 mg/hidroclorotiacida, 12.5 mg
- Nadolol, 40 o 80 mg/bendroflumetiácida, 5 mg

Inhibidores de la ECA y diuréticos

- Captopril, 50 o 25 mg/hidroclorotiacida 25 o 12.5 mg
- Meleato de enalapril maleate, 20 o 10 mg/hidroclorotiazida, 12.5 o 25 mg
- Lisinopril, 20 mg/hidroclorotiacida, 12.5 mg

Antagonistas receptores de angiotensina II y diuréticos

- Losartán potásico, 50 mg/hidroclorotiacida, 12.5 mg

Otras Combinaciones

- Triamtereno, 50.5 mg/hidroclorotiacida, 25 mg
- Clorhidrato de amilorida, 5 mg/hidroclorotiacida, 50 mg

Apéndice Normativo H. Lineamientos generales para mejorar la adherencia terapéutica.

- Vigile los signos de falta de adherencia.
- Establezca al paciente, con claridad, las metas del tratamiento.
- Informe al paciente y a su familia, sobre la enfermedad y el tratamiento.
- Recomiende la toma de P.A. en el hogar.
- Manténgase en comunicación con su paciente.
- Elija un régimen terapéutico económico y sencillo.
- Estimule las modificaciones al estilo de vida.
- *Ayude al paciente a que la toma del medicamento forme parte de sus actividades cotidianas.*
- Prescriba, de preferencia, medicamentos de acción prolongada.
- Si el medicamento seleccionado no funciona, emplee otro.
- Haga los ajustes necesarios para prevenir o minimizar los efectos adversos.
- Añada en forma gradual, medicamentos efectivos y bien tolerados, en dosis suficientes para alcanzar la meta del tratamiento.
- Estimule una actitud positiva sobre el logro de la meta del tratamiento.

Apéndice Normativo I. Posibles causas de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico.

- Seudoresistencia.
Hipertensión de "bata blanca".
Seudohipertensión en pacientes ancianos.
Uso de manguillo inadecuado, en personas muy obesas.
- Falta de adherencia.
- Sobrecarga de volumen.
Exceso en el consumo de sal.
Daño renal progresivo (nefrosclerosis).
Retención de líquidos, debido a la reducción de la presión arterial.
Terapia diurética inadecuada.
- Causas relacionadas con los medicamentos.
Dosis insuficiente.
Diurético inadecuado.
Combinaciones inapropiadas.
Inactivación rápida (por ejemplo, hidralazina).
Interacción farmacológica (por ejemplo, simpaticomiméticos, descongestionantes nasales, cafeína, etc.).
- Condiciones asociadas.
Tabaquismo, incremento de obesidad, apnea del sueño, resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, consumo de alcohol (más de 30 ml diarios), hiperventilación inducida por ansiedad o ataques de pánico, dolor crónico, vasoconstricción intensa (arteritis), síndrome orgánico cerebral (por ejemplo, falla en la memoria).
- Causas identificables de hipertensión.

Apéndice Normativo J. Algoritmo para el tratamiento individualizado de la HAS etapas I y II sin complicaciones

