

Modelo pronóstico de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva: desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida

Prognostic model of the adaptive changes from hypertensive cardiopathy: from mild diastolic dysfunction to depressed systolic function

Alexis Álvarez-Aliaga^{a,b,*}, Adonis Frómeta-Guerra^{a,b}, Alexis Suárez-Quesada^{a,b}, David del Llano-Sosa^{a,b}, Joel Berdú-Saumell^{a,b}, Yasel Alberto Lago-Santiesteban^{a,b}

^a Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma, Cuba

^b Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Bayamo, Cuba

*Autor de correspondencia alexis.grm@infomed.sld.cu

Citación Álvarez-Aliaga A, Frómeta-Guerra A, Suárez-Quesada A, del Llano-Sosa D, Berdú-Saumell J, Lago-Santiesteban YA. Prognostic model of the adaptive changes from hypertensive cardiopathy: from mild diastolic dysfunction to depressed systolic function. *Medwave*2020;20(3):e7873

Doi 10.5867/medwave.2020.03.7873

Fecha de envío 4/11/2019

Fecha de aceptación 18/3/2020

Fecha de publicación 9/4/2020

Origen No solicitado.

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por cuatro árbitros a doble ciego.

Palabras clave Arterial hypertension, hypertensive cardiopathy, prognostic factors, prognostic model

Resumen

Introducción

La cardiopatía hipertensiva sobresale dentro del amplio espectro de las enfermedades cardiovasculares asociadas con la hipertensión. Esta es definida como un complejo y variable conjunto de efectos que provoca en el corazón la elevación crónica de la presión arterial.

Objetivos

Evaluar la capacidad de vaticinar el desarrollo de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva en los diez años siguientes al diagnóstico, mediante un modelo basado en factores pronósticos.

Métodos

Realizamos un estudio de cohortes, prospectivo en pacientes hipertensos atendidos en la consulta especializada de hipertensión arterial de la policlínica de especialidades del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes del municipio de Bayamo, Cuba, desde el uno de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2018.

Resultados

El modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró una relación estadística significativa entre la mayoría de los factores y el desarrollo de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva en los diez años

siguientes al diagnóstico. El lugar más relevante lo ocupó la falta de control de la presión arterial (Hazard ratio: 2,090; intervalo de confianza 95%: 1,688 a 2,588; $p = 0,000$) seguido al de clasificar en el estadio dos de la hipertensión arterial (Hazard ratio: 1,987; intervalo de confianza 95%: 1,584 a 2,491; $p = 0,000$). La validez interna del modelo fue adecuada: la capacidad discriminativa (estadístico C = 0,897) y la calibración (χ^2 : 5,384; $p = 0,716$).

Conclusiones

Se obtiene un modelo para pronosticar la progresión de la cardiopatía hipertensiva de grado I a grado IV, con capacidad discriminativa y calibración adecuadas a partir de factores pronósticos. Entre estos últimos sobresalen los efectos propios de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.

Abstract

Introduction

Hypertensive cardiopathy is defined as a series of complex and variable effects responsible for the chronic elevation of arterial pressure in the heart. It falls within a broad spectrum of cardiovascular diseases associated with hypertension.

Objectives

To evaluate the capacity to predict the development of the adaptive changes of hypertensive cardiopathy within ten years following the diagnosis of this condition, using a model based on prognostic factors.

Methods

A prospective cohort study was conducted in hypertensive patients. The patients were followed at the specialized arterial hypertension physician's office of the Specialty Polyclinic attached to "Carlos Manuel de Céspedes" Hospital, Bayamo Municipality, Granma Province, Cuba, from January 1, 2008, to December 31, 2018.

Results

Cox's proportional regression model showed a significant statistical relationship between most of the factors and the development of the adaptive changes in hypertensive cardiopathy within ten years of follow-up after the diagnosis of this condition. The lack of blood pressure control (hazard ratio: 2.090; confidence interval 95%: 1.688 to 2.588; p: 0.000) followed by stage 2 of arterial hypertension (hazard ratio: 1.987; confidence interval 95%: 1.584 to 2.491; p: 0.000) were the main factors. Internal validation of the model (discriminant capacity [C- statistic: 0.897] and [calibration Hosmer-Lemeshow [χ^2 : 5,384; p: 0,716] was acceptable.

Conclusions

We develop a model to predict the progression of hypertensive cardiopathy from grade I to grade IV with adequate discriminatory capacity. The model is based on prognostic factors, among which characteristic effects of arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease stood out.

Ideas clave

- Se desconoce con exactitud la contribución independiente de factores que ocasionan los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva, desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida.
- Con la presente investigación se obtiene un modelo capaz de pronosticar el mencionado riesgo.
- La principal limitación de la investigación es no poder emplear los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular.

Introducción

La relación entre la presión arterial y las complicaciones cardiovasculares es continua. Sin embargo, no existe un punto de corte de los valores de la presión arterial a partir del cual el riesgo sea alto, por lo que la distinción entre normotensión e hipertensión basada en estos valores sea en cierto modo arbitraria. De hecho, el riesgo cardiovascular se incrementa desde valores de presión arterial muy bajos (presión arterial sistólica mayor a 115 milímetros de mercurio). Asimismo, la hipertensión arterial se define como el nivel de presión arterial en el cual los beneficios del tratamiento (ya sea intervenciones

en el estilo de vida o tratamiento farmacológico) sobrepasan claramente sus riesgos¹.

Es importante señalar, que la hipertensión arterial rara vez se presenta sola y con frecuencia se agrupa con otros factores de riesgo cardiovascular, aspecto que multiplica el riesgo. Precisamente, la identificación de estos factores permite la estratificación del riesgo de las personas con esta patología^{1,2}.

Dentro del amplio espectro de las enfermedades cardiovasculares asociadas con la hipertensión arterial, la cardiopatía hipertensiva sobresale. Definida como un complejo y variable conjunto de efectos que provoca en el corazón la elevación crónica de la presión arterial, y se

caracteriza por la presencia de signos anatómicos o bioquímicos de hipertrofia ventricular izquierda o disfunción ventricular diastólica o sistólica, de isquemia miocárdica y de alteraciones del ritmo cardíaco^{3,4}.

En fin, la hipertensión arterial afecta a la relajación del ventrículo izquierdo y es un importante predictor de insuficiencia cardíaca, aun cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo sea normal y no haya infarto de miocardio previo. Otros factores que contribuyen son la fibrosis dependiente de la hipertensión arterial y la alteración estructural de vasos grandes y pequeños^{1,5}.

A pesar del número creciente de investigaciones sobre los factores de riesgo de la cardiopatía hipertensiva y la importante contribución en el conocimiento de esta temática, existe una elevada prevalencia de cardiopatía hipertensiva con incremento de la mortalidad y discapacidad en los enfermos.

Sin embargo, se desconoce si mediante un modelo basado en factores pronósticos se puede estimar la evolución de la cardiopatía hipertensiva con disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida.

Se parte de la hipótesis de que un modelo basado en factores propios de la hipertensión arterial, la comorbilidad y los marcadores biológicos, puede pronosticar la evolución de la cardiopatía hipertensiva con disfunción diastólica leve hasta hasta la función sistólica deprimida.

En consecuencia, la investigación tiene como objetivo evaluar la capacidad de pronosticar el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva con función sistólica deprimida en los diez años siguientes al diagnóstico de la disfunción diastólica leve, mediante un modelo basado en factores pronósticos.

Método

Diseño

Realizamos un estudio de cohorte de carácter prospectivo en pacientes con cardiopatía hipertensiva, atendidos en la consulta especializada de hipertensión arterial de la policlínica de especialidades del hospital general universitario Carlos Manuel de Céspedes del municipio de Bayamo, Cuba. El período evaluado fue desde el uno de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2018. Los enfermos atendidos tuvieron al menos cuatro consultas por año.

Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos pacientes mayores de 20 años, con los siguientes diagnósticos: hipertensión arterial esencial y con cardiopatía hipertensiva grado I (disfunción diastólica sin hipertrofia ventricular izquierda, diagnosticada por ecocardiograma). Para el diagnóstico y clasificación nos basamos en los criterios expuestos en el séptimo informe de hipertensión arterial⁶ y de la guía europea sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial¹.

Se excluyeron de la investigación a los pacientes con cardiopatía isquémica en el momento de inclusión. A pesar de su elevada frecuencia en el paciente hipertenso, en la presente investigación se pretende evaluar los efectos aislados de la hipertensión arterial, por lo que la

inclusión de pacientes con cardiopatía isquémica podría inducir a confusión. Por igual motivo se excluyeron los enfermos con trastornos de la conducción interventricular y auriculoventricular.

Asimismo, se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas que por su evolución natural o por el empleo de diversos fármacos en su tratamiento puedan ocasionar cardiopatía estructural tales como: enfermedades tiroideas, enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, del colágeno, cáncer o cualquier otra enfermedad que por sus características pudieran ocasionar cardiopatía. También fueron excluidos pacientes que se encontraran en tratamiento con citostáticos al momento de ser evaluados para el estudio, porque estos fármacos ocasionan cardiopatía por lesión estructural del miocardio.

Trayectoria típica de los pacientes

Los pacientes que integraron la cohorte procedían de la consulta especializada de hipertensión arterial del centro hospitalario. Los cuales eran atendidos durante varios años previos al inicio de la investigación en la consulta; la cohorte comenzó a evaluarse el uno de enero de 2008.

A cada paciente se le realizó en la entrevista inicial, interrogatorio y examen físico detallados, para obtener los datos necesarios que serían objeto de estudio. Posteriormente, las evaluaciones clínicas se efectuaron con periodicidad semestral e incluían el análisis de los datos paraclínicos; mientras que el ecocardiograma y el electrocardiograma se practicaron con una frecuencia anual, a menos que la situación del paciente necesitara de la realización antes.

Durante el estudio todos los individuos recibieron un tratamiento médico inicial uniforme, basado en el protocolo terapéutico que fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del hospital, basado en las últimas evidencias científicas sobre hipertensión arterial⁶.

Este tratamiento se personaliza de acuerdo con la edad del paciente, el color de la piel, otros factores de riesgo y contraindicaciones posibles. En general el protocolo de tratamiento incluye un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II más un diurético; anti-cálcicos solos o combinados con un diurético o un β bloqueador solo o combinado con un diurético; según el estadio de la hipertensión arterial del enfermo. Fueron indicados los antagonistas del receptor de angiotensina 2 y otras opciones terapéuticas, según tolerancia del paciente y enfermedades asociadas.

Características de la muestra

Durante varios años previos al inicio de la evaluación de la cohorte, asistieron a consulta 5019 pacientes. De ellos, 3517 (70,07%) procedían de áreas urbanas y de áreas rurales 1502 (29,93%); la mayoría provenían de la provincia de Granma (capital Bayamo). Con los criterios señalados antes, se incluyeron en el estudio 1637 pacientes. Durante el seguimiento de los enfermos (diez años) en la consulta de hipertensión arterial hubo 196 fallecidos por causas ajenas a la cardiopatía hipertensiva (sobresalen las infecciones y otras enfermedades cardiovasculares) y 246 bajas (abandono de la consulta, traslado a otra provincia o aparición de enfermedades excluyentes).

Se definió como momento cero o inicio de la cohorte el uno de enero de 2008. Una vez que se inició la cohorte, se decidió no incluir más pacientes (cohorte cerrada). Cada evaluación individual concluía cuando el paciente desarrollaba la cardiopatía hipertensiva grado IV o al concluir los diez años de estudio en pacientes que no desarrollaron cardiopatía hipertensiva grado IV.

Variable dependiente

Se contemplaron dos categorías: desarrollar la cardiopatía hipertensiva grado IV o no (hipertrofia ventricular izquierda con función sistólica deprimida). Se consideró para el diagnóstico a todo paciente hipertenso que cumpliera con el siguiente criterio^{7,8}.

Se consideró con cardiopatía hipertensiva grado IV a todo paciente con hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 35% (FEVI: porcentaje de sangre expulsada del ventrículo con cada latido).

El ecocardiograma se realizó por dos cardiólogos con más de 15 años de experiencia y especializados en ecocardiografía. Se utilizó un equipo ASAOTE Caris PLUS y se aplicaron las normativas de la Asociación Americana de Ecocardiografía.

Variables independientes

se entendieron como aquellos factores cuya influencia en la aparición de la cardiopatía hipertensiva se estaba evaluando y que se describen a continuación. Todas las variables se dicotomizaron, una categoría representaba a lo que llamaremos expuestos (que, según conocimiento previo implicaba mayor probabilidad de evolucionar la cardiopatía grado IV) y la otra a los que consideraremos como no expuestos.

La edad se cuantificó en años cumplidos, se consideraron expuestos a los pacientes mayores de 60 años. El sexo se dividió en masculino (expuestos) y femenino.

El hábito de fumar fue agrupado en dos categorías: fumadores (expuestos) si consumían diariamente o casi a diario cigarrillos, tabacos o pipa independiente del número fumado, y los exfumadores de menos de un año, y como no fumadores los que no tenían el hábito o lo habían abandonado por más de un año.

Como alcoholismo (expuestos) se consideró a la ingestión mayor de una onza de alcohol puro diario, que equivale a una onza (20 mililitros) de etanol, ocho onzas (240 mililitros) de vino, 24 onzas (720

mililitros) de cerveza, 1½ onza (45 mililitros) de ron. En el caso de las mujeres y los pacientes de bajo peso (para la talla) se consideraba expuesto al que consumía 15 mililitros por día o más de cualquier tipo de bebida alcohólica⁹.

La obesidad fue establecida según el cálculo del índice de masa corporal (IMC: peso en kilogramos dividido por talla en metros cuadrados). Se consideraba expuesto a todo sujeto con índice de masa muscular mayor o igual a 30, o con una circunferencia de la cintura mayor o igual de 102 centímetros para los hombres y de 88 centímetros para las mujeres.

Exceso de sal en la dieta. Se consideraba expuesto a aquel sujeto que tuviera una ingestión de sal superior a cinco gramos por día; esto equivale a más de una cucharadita de postre rasa para cocinar, distribuida entre los platos confeccionados en el almuerzo y comida. También se incluyó como expuestos a los pacientes con consumo de productos panificados o que empleaban sal de mesa (tres o más veces a la semana)^{9,10}.

Para lograr mejor precisión en las respuestas se tuvieron en cuenta los alimentos consumidos, según cantidad y frecuencia, el contenido de sodio de los alimentos consumidos más frecuentemente, la cantidad de sal añadida en la mesa y al cocinar y la ingesta de alimentos con alto contenido en sodio. Para ello nos auxiliamos de una encuesta (Anexo I). Fue clasificado con exceso de sal en la dieta (expuesto) quien respondió a cualquiera de las siguientes opciones: 1a, 2a o 3a.

Como parte del aseguramiento para obtener mayor precisión en la ingesta de sal de los enfermos, se estimó el sodio urinario a través del análisis citoquímico de la orina de 24 horas, cada tres meses, sin que los pacientes conocieran el objetivo del estudio de orina.

Los marcadores biológicos que se seleccionaron como posibles factores de riesgo fueron colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad -colesterol, glucemia, proteína C reactiva, creatinina, microalbuminuria y el cociente colesterol/lipoproteínas de alta densidad. Las muestras sanguíneas para cada uno de los exámenes de laboratorio se obtuvieron en ayunas (ocho a 12 horas), y fueron centrifugadas a temperatura ambiente a 2000 revoluciones por minuto durante 10 minutos. La creatinina, ácido úrico, colesterol, lipoproteínas de alta densidad-colesterol, triglicéridos y glucemia, fueron medidos con el autoanalizador HITACHI 902® en las primeras 24 horas después de su extracción y fueron expresados el primero en micromoles por litro y el resto en milimoles por litro. La determinación de todos los estudios se realizó por métodos enzimáticos.

Los puntos de corte para la dicotomización de cada una de las variables del laboratorio, empleados en el análisis estadístico bivariado y multivariado, se establecieron de acuerdo con un método para buscar punto de corte óptimo propuesto en la literatura y que se explica más adelante. De esta manera se establecieron como puntos de corte que definían a los “expuestos” a los siguientes valores: colesterol sérico por encima de 4,8 milimoles por litro, trigliceridemia mayor de 1,7 milimoles por litro, lipoproteínas de alta densidad-colesterol menor de 1,5 milimoles por litro, cociente colesterol/lipoproteínas de alta

densidad mayor de cuatro, glucemia en ayunas mayor de cinco milimoles por litro, creatinina mayor de 80 micromoles por litro y ácido úrico mayor de 375 micromoles por litro. La proteína C reactiva se determinó mediante el método de determinación cuantitativa turbidimétrico. Se consideraron expuestos a los pacientes con valores por encima de 4 microgramos por litro.

Se consideró a los pacientes con microalbuminuria expuestos cuando sus cifras oscilaron desde 0,02 hasta 0,2 gramos por litro en 24 horas¹ y se cuantificó mediante la técnica Microalb-Látex (consiste en la dosificación de dicha sustancia en la orina del primer vaciado de la mañana). El valor de las variables cuantitativas resultó del promedio de tres resultados en las tres primeras consultas del primer año incorporado el paciente al estudio.

Control de la hipertensión arterial: se definieron como pacientes controlados aquellos con cifras de presión arterial inferiores a 140 y 90 milímetros de mercurio (sistólica y diastólica respectivamente) en el 100% de las tomas en consulta durante cada año de seguimiento hasta que apareció la cardiopatía hipertensiva, o concluyó la investigación (cuatro tomas al año como mínimo) estando bajo tratamiento médico. Se entendió como no controlado el que no cumpliera con los criterios anteriores^{9,11}.

Todo paciente que en el momento de inicio de la cohorte estuviera con cifras de presión arterial por encima o igual a 140 milímetros de mercurio de sistólica y 90 o más de diastólica, fue considerado como no controlado. Esta variable sufrió cambios durante el seguimiento, es decir se incorporaron sujetos que inicialmente estuvieron controlados; por tal motivo se introdujo en el modelo como variable dependiente del tiempo.

También se incluyeron las tomas en otros contactos con el sistema de salud fuera de la consulta, por cualquier motivo. Para ello se instruyó a los pacientes que debían traer por escrito el valor de la presión arterial. Para garantizar la autenticidad de esta variable, se le entregó a cada paciente una planilla con la siguiente información: fecha, hora, valores de presión arterial, firma y cuño del médico que lo asistió. Este documento se presentaba el día de la consulta de hipertensión arterial de seguimiento.

Se consideró el tiempo de evolución y el estadio de la hipertensión arterial como posibles factores pronósticos. En el primer caso los pacientes fueron agrupados en dos categorías: pacientes con un tiempo de evolución entre cinco y 14 años, y pacientes con un tiempo de evolución mayor o igual de 15 años (expuestos). El estadio de la hipertensión arterial se clasificó según la propuesta del séptimo informe de hipertensión arterial (*Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Hypertension*). Se tuvieron en cuenta las medidas propuestas para la correcta clasificación y toma de la presión arterial⁶.

Para la toma de la presión arterial se utilizaron esfigmomanómetros aneroides y de mercurio previamente calibrados por la Oficina Territorial de Normalización y Calidad, acreditada en Cuba para tales fines.

Se consideró enfermedad renal crónica (se excluyen pacientes en estado terminal) a la lesión estructural o funcional del riñón, evidenciado por marcadores de daño (orina, sangre o imágenes), independientemente de la causa que lo provocó, por un periodo igual o mayor a tres meses¹².

Para el diagnóstico de diabetes mellitus independiente del tipo, se tuvo presente los criterios diagnósticos actuales (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*)¹³.

Los datos se obtuvieron en las consultas durante las diferentes entrevistas realizadas por los autores previo conocimiento y consentimiento del paciente.

Control de sesgos

Con el objetivo de aumentar la precisión y exactitud de los datos necesarios para la investigación, se tuvieron en cuenta el control los siguientes sesgos:

Sesgos de selección

Se utilizó la historia clínica ambulatoria de los pacientes (minimizando el uso de la memoria). Dos autores por separado realizaron las entrevistas y luego se confrontaban. Se aplicaron cuestionarios estructurados, con el fin de hacer más homogénea la entrevista.

Sesgos de información

Se controló mediante el uso de instrumentos de medición validados y de criterios estandarizados en la recogida de la muestra. Se garantizó un adecuado procesamiento de los datos con control de calidad.

Sesgos por precisión

El procesamiento de los resultados se realizó por los autores y un especialista ajeno al estudio (en bioestadística). Los resultados fueron coincidentes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización de la muestra, lo que implicó una descripción de todas las variables. Para las variables cuantitativas se determinaron las medias y desviaciones estándar, junto con los valores mínimos y máximos de cada distribución. Mientras que para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Análisis bivariado

Para valorar la asociación entre las variables cualitativas y el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva grado IV se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Mantel.

La magnitud de las asociaciones se estimó mediante el cálculo de los riesgos relativos (RR, expuestos/no expuestos) de desarrollar la cardiopatía hipertensiva grado IV después del primer año hasta los diez años de seguimiento. Se obtuvieron estimaciones puntuales y por intervalo de confianza (del 95%) de los riesgos relativos.

Para el análisis bivariado de las variables cuantitativas se siguió igual procedimiento. Las variables cuantitativas se dicotomizaron buscando los llamados puntos de corte óptimos. Para la búsqueda de los

posibles puntos de corte no se consideraron los valores más extremos de la variable a ambos lados, por debajo del percentil cinco y por encima del percentil 95. Igualmente (debido al aumento de la probabilidad de error de tipo I al utilizar varias pruebas de hipótesis), utilizamos para corregirlo la fórmula siguiente: $p = -3,13 \text{ pmin} (1 + 1,65 \text{ Ln}(\text{pmin}))$, donde pmin es el valor de probabilidad mínimo obtenido y p es el valor corregido.

Se eligió como punto de corte óptimo al valor de C para el que se obtuvo el resultado de Chi-cuadrado más elevado (o lo que es lo mismo, el que correspondió a un menor valor de p) para todos los valores de las variables que se dicotomizaron¹⁴.

De esta manera se seleccionó como punto de corte para cada variable el valor que mejor separa a los pacientes entre los que presentaron cardiopatía hipertensiva y los que no la presentaron.

Análisis multivariado

Utilizamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox con todas las variables independientes, se estimaron los coeficientes de regresión (β), el error estándar de cada coeficiente (ES). Se probó la significación de cada coeficiente (hipótesis nula $\beta = 0$) con el estadígrafo de Wald y la prueba Chi-cuadrado correspondiente. Se estimaron, además, los cocientes de riesgo (*Hazard ratio*: HR) como exp (B) con intervalo de confianza (IC) del 95%. La función de riesgos proporcionales de Cox permite modelar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía hipertensiva en cada instante del tiempo en función de diferentes covariables. Los cocientes de riesgo (*Hazard ratio*) estiman cuántas veces es mayor el riesgo de desarrollar cardiopatía hipertensiva grado IV en expuestos con respecto a no expuestos de cada variable, a la vez que se controlan todas las demás.

El ajuste de la función de regresión de Cox, que equivale a la estimación de sus parámetros se realizó por el método de máxima verosimilitud (prueba omnibus en SPSS). Se consideraron como casos censurados a todos los pacientes que no evolucionaron a la cardiopatía hipertensiva grado IV durante los diez años que duró la cohorte (se emplearon tanto en el análisis bivariado como multivariado). Aquellos que cumplieron los criterios de salida de la cohorte, también fueron incluidos en el análisis multivariado como datos censurados. Todo el análisis estadístico descrito antes, se realizó con software SPSS para Windows versión 25.0.

Finalmente, se determinó la capacidad discriminativa y la calibración para evaluar la validez interna del modelo.

Se calculó el estadístico C para evaluar la capacidad de discriminación del modelo pronóstico, para separar a aquellos que desarrollaron

la cardiopatía hipertensiva grado IV de los que no lo hicieron. El estadístico C es análogo al área debajo curva característica operativa del receptor (curva ROC) basada en una regresión logística. Un valor del estadístico C mayor o igual 0,7 indica buena capacidad de discriminación, y cuanto más cerca de 1 sea el valor de C, mejor es la capacidad de discriminación^{15,16}.

Una versión de la prueba del estadístico de Hosmer-Lemeshow χ^2 (HL-estadístico) se calculó para evaluar capacidad de calibración del modelo (o qué tan cerca las probabilidades predichas reflejaban el riesgo real). Los participantes se dividieron en deciles de acuerdo con las probabilidades previstas de cardiopatía hipertensiva grado IV en 10 años, utilizando el modelo de predicción propuesto. El Hosmer-Lemeshow χ^2 se calculó para comparar las diferencias entre las proporciones predichas y las reales de desarrollar la cardiopatía hipertensiva grado IV. Se consideró que el valor del estadístico Hosmer-Lemeshow mayor de 0,05 indicó buena calibración¹⁷.

Con la técnica de remuestreo (*bootstrap*) fue posible cuantificar el grado de exceso de optimismo en los coeficientes de regresión y, por lo tanto, la cantidad de simplificación necesaria para corregirlo.

De esta manera se pudo distinguir entre los pacientes que evolucionaron a la cardiopatía hipertensiva grado IV de los que no la desarrollaron. El análisis estadístico descrito antes, se realizó con software Stata 14.1.

Consideraciones éticas

En la presente investigación se cumplieron los preceptos éticos básicos de los procesos investigativos clínico-epidemiológicos de estudios observacionales. La dirección del hospital y el comité de ética del centro, dieron su aprobación. Informamos a los pacientes potencialmente elegibles sobre el estudio y se les preguntó sobre su acuerdo en participar. Igualmente, se les aseguró que sus datos de identidad personal no serían revelados. Los pacientes recibieron además el tratamiento pertinente a su enfermedad durante todo el tiempo que duró el estudio. Ningún paciente declinó participar en el estudio.

Resultados

En la Tabla 1 se muestra los valores basales de las variables cualitativa, donde se aprecia un ligero predominio de sexo masculino con un 50,60% de la muestra. Es llamativo que más del 40% de los pacientes estuvieran descompensados y que, a pesar de lo que se insiste en los efectos dañinos de hábito de fumar, el 42,70% eran fumadores.

Tabla 1. Caracterización de la muestra. Variables cualitativas.

Variabes	Categoría	Número	%
Sexo	Masculino	604	50,6
	Femenino	590	49,4
No control de la HTA	Sí	479	40,1
	No	715	59,9
Estadio 2 de la HTA	Sí	475	39,8
	No	719	60,2
Microalbuminuria	Sí	421	35,3
	No	773	64,7
Exceso de sal en la dieta	Sí	467	39,1
	No	727	60,9
Hábito de fumar	Sí	510	42,7
	No	684	57,3
Alcoholismo	Sí	370	31,0
	No	824	69,0
Obesidad	Sí	444	37,2
	No	750	62,8
Diabetes mellitus	Sí	48	4,0
	No	1146	96,0
Enfermedad renal crónica	Sí	245	20,5
	No	949	79,5

HTA: hipertensión arterial.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Los valores promedios de las variables cuantitativas se representan en la Tabla 2.

La presión del pulso y la edad fueron las variables con mayor desviación estándar con 17,862 y 12,086 respectivamente.

Tabla 2. Valores promedios de las variables cuantitativas.

Variabes	Mínimo	Máximo	Media	DE
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	0,19	3,23	1,529	0,546
Triglicéridos	0,13	4,77	1,717	0,787
Cociente colesterol/HDL	1,02	31,74	3,978	3,189
Proteína C reactiva	0,10	9,70	4,139	1,866
Glucemia	2,60	8,40	4,694	1,005
Colesterol	2,00	9,80	4,723	1,164
Tiempo de evolución de la HTA	6,00	50,00	17,078	7,809
Presión del pulso	20,00	88,00	48,226	17,862
Edad	21,00	89,00	57,850	12,086

DE: desviación estándar.

HDL: colesterol (lipoproteínas de alta densidad).

HTA: hipertensión arterial.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

La asociación entre la enfermedad renal crónica y el mal pronóstico de los pacientes con cardiopatía hipertensiva queda evidenciada en la Tabla 3; donde se aprecia que padecer esta enfermedad eleva a más de tres el riesgo de evolucionar a la cardiopatía hipertensiva grado IV (riesgo relativo: 3,503; intervalo de confianza 95%: 2,931 a 4,187; $p = 0,00$). De forma parecida, tanto la diabetes mellitus (riesgo relativo:

2,762; intervalo de confianza 95%: 2,185 a 3,491; $p = 0,00$) como el no control de hipertensión arterial (riesgo relativo: 2,758; intervalo de confianza 95%: 2,241 a 3,393; $p = 0,00$) se asociaron con el mencionado riesgo de forma muy significativa.

Tabla 3. Análisis bivariado de las variables cualitativas.

Variables	Con cardiopatía hipertensiva grado IV	Sin cardiopatía hipertensiva grado IV	Riesgo relativo	Intervalo de confianza al 95%		P
	N° (%) N = 299	N° (%) N = 895		Límite inferior	Límite superior	
Enfermedad renal crónica						
Sí	143 (58,0)	103 (42,0)				
No	157 (16,5)	792 (83,5)	3,503	2,931	4,187	0,000
Diabetes mellitus						
Sí	31(64,6)	17 (35,4)				
No	268 (23,4)	878 (76,6)	2,762	2,185	3,491	0,000
Control de la hipertensión arterial						
Sí	194 (40,5)	285 (59,5)				
No	105 (14,7)	610 (85,3)	2,758	2,241	3,393	0,000
Estadio de la hipertensión arterial						
1	189 (39,8)	286 (60,2)				
2	110 (15,3)	609 (84,7)	2,601	2,120	3,191	0,000
Microalbuminuria						
Sí	170 (40,4)	251 (59,6)				
No	129 (16,7)	644 (83,3)	2,420	1,990	2,943	0,000
Hábito de fumar						
Sí	166 (32,5)	344 (67,5)				
No	113 (19,4)	551 (80,6)	1,674	1,374	2,039	0,000
Obesidad						
Sí	143 (32,2)	301 (67,8)				
No	156 (20,8)	594 (79,2)	1,548	1,275	1,880	0,000
Exceso de sal en la dieta						
Sí	143 (30,6)	324 (69,4)				
No	156 (21,5)	571 (78,5)	1,422	1,174	1,734	0,000
Sexo						
Masculino	150 (24,8)	454 (75,2)				
Femenino	149 (25,3)	441 (74,7)	0,983	0,808	1,197	0,867
Alcoholismo						
Sí	88 (23,8)	281 (76,2)				
No	211 (25,6)	613 (74,4)	0,929	0,748	1,153	0,501

p = 0,000 indica < 0,001.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

La variable cuantitativa con mayor influencia en el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva grado IV fue el tiempo de evolución de la hipertensión arterial de más de 10 años de padecer esta entidad, al incrementar el riesgo a 4,667 veces (intervalo de confianza 95%: 2,539 a 8,578; p = 0,00) seguido de un valor de la proteína C reactiva

mayor de cuatro miligramo por litro (riesgo relativo: 4,534; intervalo de confianza 95%: 3,699 a 5,557; p = 0,00) y de una glucemia mayor de cinco milimoles por litro (riesgo relativo: 2,763; intervalo de confianza 95%: 2,279 a 3,351; p = 0,00). Tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado de las variables cuantitativas.

Variables	Con cardiopatía hipertensiva grado IV	Sin cardiopatía hipertensiva grado IV	Riesgo relativo	Intervalo de confianza al 95%		P
	Nº (%) N = 299	Nº (%) N = 895		Límite inferior	Límite superior	
Tiempo de evolución de la HTA ≥ 15 años						
Sí	289 (28,1)	739 (71,9)				
No	10 (6,0)	156 (94,0)	4,667	2,539	8,578	0,000
Proteína C reactiva > 4 mg/L						
Sí	196 (55,5)	157 (44,5)				
No	103 (12,2)	738 (87,8)	4,534	3,699	5,557	0,000
Glucemia > 5 mmol/L						
Sí	167 (44,5)	208 (55,5)				
No	132 (16,1)	687 (83,9)	2,763	2,279	3,351	0,000
Colesterol ≥ 4,8 mmol/L						
1	163 (41,8)	227 (58,2)				
2	136 (16,9)	668 (83,1)	2,471	2,037	2,996	0,000
Colesterol/HDL < 1,5 mmol/L						
Sí	146 (43,1)	193 (56,9)				
No	153 (17,9)	702 (82,1)	2,407	1,993	2,906	0,000
Presión del pulso > 60 mmHg						
Sí	129 (40,6)	189 (59,4)				
No	170 (19,4)	706 (80,6)	2,090	1,729	2,526	0,000
Triglicéridos > 1,8 mmol/L						
Sí	158 (36,0)	281 (64,0)				
No	141 (18,7)	614 (81,3)	1,927	1,587	2,340	0,000

p = 0,000 indica < 0,001.

HTA: hipertensión arterial.

HDL: colesterol, lipoproteínas de alta densidad.

mg/L: miligramo por litro.

mmol/L: milimol por litro.

mmHg: milímetros de mercurio.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

La aplicación del modelo de Cox multivariado (Tabla 5) con el propósito de evaluar el efecto independiente de las variables investigada en la influencia de la evolución a la cardiopatía hipertensiva grado IV, probó que la variable de mayor importancia fue el no control de

la hipertensión arterial (*Hazard ratio*: 2,090; intervalo de confianza 95%: 1,688 a 2,588; p = 0,000) seguida de clasificar en estadio 2 de la hipertensión arterial (*Hazard ratio*: 1,987; intervalo de confianza 95%: 1,584 a 2,491; p = 0,000).

Tabla 5. Resultados de la aplicación del modelo de Cox multivariado.

Variables	β	Error estándar	Valor de p	HR	Intervalo de confianza al 95%	
					Inferior	Superior
No control de la HTA	0,737	0,109	0,000	2,090	1,688	2,588
Estadio 2 de la HTA	0,686	0,115	0,000	1,987	1,584	2,491
Diabetes mellitus	0,562	0,194	0,004	1,755	1,201	2,565
Enfermedad renal crónica	0,520	0,112	0,000	1,682	1,350	2,096
Microalbuminuria	0,485	0,105	0,000	1,623	1,321	1,996
Tiempo de evolución de la HTA \geq 15 años	0,399	0,104	0,000	1,491	1,216	1,827
Proteína C reactiva > 4 mg/L	0,285	0,104	0,006	1,330	1,084	1,632
Presión del pulso > 60 mmHg	0,278	0,106	0,008	1,321	1,074	1,625
Hábito de fumar	0,238	0,029	0,000	1,268	1,199	1,342
Glucemia > 5 mmol/L	0,128	0,047	0,007	1,136	1,035	1,246
Colesterol/HDL > 4 mmol/L	0,123	0,040	0,002	1,131	1,046	1,222
Colesterol > 4,8 mmol/L	0,065	0,014	0,000	1,067	1,039	1,096
Edad mayor de 60 años	0,057	0,006	0,000	1,059	1,047	1,071
Obesidad	0,012	0,005	0,026	1,012	1,001	1,022

β : coeficiente estimado del modelo, que expresa la probabilidad de enfermar.

HR: razón de riesgo.

HTA: hipertensión arterial.

mmHg: milímetros de mercurio.

mg/L: miligramo por litro.

mmol/L: milimol por litro.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Finalmente, la capacidad discriminativa de modelo elaborado fue adecuado (estadístico C: 0,897).

De igual manera se probó la calibración (X^2 : 5,384; $p = 0,716$). Como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Validez interna del modelo (calibración y discriminación).

Pasos	Con cardiopatía hipertensiva grado IV		Cardiopatía hipertensiva del grado I al III		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	0	0,088	90	89,912	90
2	0	0,315	119	118,685	119
3	0	0,877	145	144,123	145
4	0	1,848	134	132,152	134
5	4	3,732	116	116,268	120
6	7	6,591	89	89,409	96
7	13	11,581	67	68,419	80
8	64	59,173	94	98,827	158
9	89	90,020	32	30,980	121
10	122	124,776	9	6,224	131
Estadístico C			0,897		

Prueba de Hosmer y Lemeshow Chi-cuadrado: 5,384 grado de libertad 8 $p = 0,716$.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Discusión

La cardiopatía hipertensiva es una lesión a órganos diana que se traduce en una mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, a pesar de una amplia gama de investigaciones, se desconoce con exactitud la contribución independiente de los factores que ocasionan los cambios evolutivos en esta enfermedad.

Tanto el tratamiento como la prevención, son procesos complejos y en el que el estudio de los factores pronóstico tiene vital importancia¹⁸. Cabe esperar, entonces, que los resultados de la presente inves-

tigación generen avances en la prevención de la transición de la cardiopatía hipertensiva del grado I al grado IV en los pacientes con hipertensión arterial.

Nielsen y colaboradores¹⁹ encontraron que 12% de los pacientes en hemodiálisis tenían insuficiencia cardíaca con fracción de eyección inferior al 40%. Mientras que Schneider y colaboradores²⁰ informaron que 9,3% de sus pacientes tenía dilatación del ventrículo izquierdo con hipertrofia y que 7,2% tenía una fracción del ventrículo izquierdo por debajo del 50%, en pacientes con enfermedad renal ligera a moderada. En la presente investigación se identificó que el antecedente de enfermedad renal crónica es uno de los factores pronósticos más importante, coincidiendo con los autores antes citados.

Los sujetos con enfermedad renal crónica deben considerarse de alto o muy alto riesgo cardiovascular, sin requerir aplicar escalas de riesgo. Así, la presencia de enfermedad renal crónica con filtración glomerular menor a 60 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados clasifica al sujeto como de muy alto riesgo cardiovascular²¹.

En pacientes con enfermedad renal crónica son frecuentes la hipertensión arterial resistente, la hipertensión arterial enmascarada y la presión arterial nocturna elevada, las cuales se asocian con una tasa de filtrado glomerular baja, mayores niveles de albuminuria y daño orgánico^{22,23}.

Sin dudas, la fuerte conexión entre las enfermedades renales y cardíacas es reflejo de la compleja interacción entre corazón y riñón (sistema renina-angiotensina, diversos mediadores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno, ocasionan cambios histológicos y funcionales característicos de la lesión renal y cardíaca hipertensiva)^{1,3,24}, que pueden explicar los hallazgos de la presente serie, convirtiéndose en un ciclo vicioso: a más hipertensión arterial mayor daño renal y cardíaco. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos de esta relación recíproca permanecen ambiguos²⁴.

La presencia de diabetes mellitus en el individuo hipertenso incrementa el riesgo de depresión de la función miocárdica, tal como se demostró en la investigación. Tovillas-Morán²⁵ y colaboradores encontraron que la diabetes mellitus era uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en paciente con hipertensión arterial.

También otros autores coinciden con nuestros resultados, al encontrar mayor incidencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en pacientes diabéticos e hipertenso²⁶⁻²⁹.

Las alteraciones en el metabolismo cardíaco están presentes antes o junto a la declinación de la función cardíaca. Los datos sugieren que existe un exceso de metabolitos no usados en la generación de adenosina trifosfato y se incrementa el estrés oxidativo que puede iniciar la inflamación y promover precozmente la disfunción cardíaca. La disminución de la sensibilidad a la insulina, el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina son hechos característicos de varios procesos de elevado riesgo cardiovascular en la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Esta podría ser la base de la alteración de la metabólica cardíaca; pero esta asociación solo se ha visto en la hipertensión arterial esencial, lo que sugiere un componente genético común en estas dos entidades^{30,31}.

Coincidiendo con nuestro estudio, varios investigadores encuentran una relación entre el descontrol de la hipertensión arterial y el riesgo de insuficiencia cardíaca³²⁻³⁴. La hipertensión arterial es el más importante factor de riesgo de insuficiencia cardíaca. De hecho, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen antecedentes de hipertensión arterial, también causa hipertrofia ventricular izquierda, con la consecuente disfunción diastólica. Esta es a su vez, un importante predictor de insuficiencia cardíaca, aun cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo sea normal y no haya infarto de miocardio previo¹.

Otros factores que contribuyen son la fibrosis dependiente de la hipertensión arterial y la alteración estructural de vasos grandes y pequeños (enfermedad microvascular). En consecuencia, el tratamiento de la hipertensión arterial permite su control y tiene un impacto importante en la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y hospitalización por insuficiencia cardíaca, especialmente de los pacientes mayores y ancianos^{1,33}. Estos aspectos pueden ser explicaciones a nuestros hallazgos.

Al igual que en la presente investigación, otros autores^{36,37} confirmaron que los pacientes con valores de presión arterial iguales o superiores a 160/100 milímetros de mercurio se asociaron con mayor disfunción cardíaca y muerte. Estos resultados indican una relación continua, consistente e independiente entre la hipertensión arterial y el riesgo de complicaciones cardiovasculares. La presión arterial alta significa mayor posibilidad de un ataque cardíaco e insuficiencia cardíaca (por cada incremento de 20 milímetros de mercurio en la presión arterial sistólica, se duplica dicha probabilidad)³⁸.

Como comentamos antes, la hipertensión arterial es un importante predictor de insuficiencia cardíaca, aun cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo sea normal y no haya infarto de miocardio previo¹. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos y comentarios realizados anteriormente, aún es necesario profundizar en la temática, pues la evolución de estos pacientes desde la hipertensión arterial hasta la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida (cardiopatía hipertensiva grado IV), es compleja y los conocimientos actuales no solo desafían los paradigmas existentes desde hace algunos años, sino que obligan a buscar más respuestas.

Las consecuencias de la hipertensión arterial crónica sostenida, sobre el corazón y los vasos sanguíneos han sido bien demostradas. Por ello, es necesario reducir la presión arterial sistólica por debajo de 150 milímetros de mercurio, en todos los pacientes incluso en los mayores de 60 años¹.

El incremento de la albuminuria indica una pérdida progresiva de la función renal, y es un predictor independiente y acumulativo de aumento del riesgo cardiovascular¹. Existen evidencias de que microalbuminuria es un importante factor para predecir el riesgo cardiovascular. Tanto es así, que existe una elevada prevalencia de deterioro subclínico del ventrículo izquierdo, en sujetos con microalbuminuria^{1,3}. Lo cual coinciden con nuestra investigación.

También se ha considerado como objetivo terapéutico la reducción de la albuminuria. Análisis de datos de ensayos clínicos han encontrado que los cambios en la excreción urinaria de albumina son predictores de complicaciones renales y cardiovasculares^{1,40}. Sin embargo, en algunos estudios en los que el tratamiento fue menos efectivo para la reducción de la albuminuria⁴¹ tuvo mayor efectividad para la reducción de complicaciones cardiovasculares, y viceversa⁴²⁻⁴⁴. De modo que no se ha resuelto si la reducción de la albuminuria *per se* puede ser útil para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

No obstante, ante estas discrepancias, los autores se unen a la idea de que nuestros resultados se explican por la estrecha relación de la microalbuminuria con diferentes alteraciones fisiopatológicas, tales como la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, las dislipidemias, la sensibilidad a la sal e incremento de la angiotensina II. Así, se produce un proceso inflamatorio que ocasiona disfunción de las membranas celulares, a nivel renal y cardíaco⁴⁵.

Aunque no se ha demostrado que dejar de fumar disminuya el riesgo de insuficiencia cardíaca de cualquier etiología, si bien es cierta su asociación epidemiológica con la aparición y el pronóstico de enfermedades cardiovasculares, se recomienda no solo no fumar sino también evitar la exposición al humo del tabaco (fumador pasivo), ya que eleva de forma significativa el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En fumadores, el abandono del tabaco es la medida más eficiente para prevenir la enfermedades cardiovasculares^{46,47} e indica que esa medida, puede ser beneficiosa. Lo antes comentado, pueden dar explicación a nuestros resultados.

Al igual que en la presente serie, la obesidad es considerada un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca⁴⁶. La pérdida de peso en el paciente hipertenso puede mejorar la eficacia de la medicación antihipertensiva y el perfil de riesgo cardiovascular¹.

Se recomienda que los pacientes hipertensos con sobrepeso u obesidad pierdan peso para el control de los factores de riesgo metabólicos. Este hecho es importante por la relación compleja entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que abarcan gran cantidad de factores y que interactúan de manera compleja. Entre ellos sobresalen la retención de sodio, la resistencia a la insulina, la inflamación subclínica, la activación neurohormonal, las altas concentraciones de leptina, el incremento de la oxidación de ácidos grasos libres en el miocardio, depósito de grasa en el corazón y la capacidad del tejido adiposo de sintetizar gran cantidad de hormonas e interleucinas⁴⁸⁻⁵⁰.

Semejante a nuestros resultados, otros estudios demuestran asociación entre el exceso de sal en la dieta y el no control de la hipertensión arterial y el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva^{1,46,50}. La vinculación entre el consumo elevado de sal en la dieta con la hipertensión arterial y sus complicaciones, se debe a que incrementa la actividad plasmática de la renina y demás componentes del eje, reduce el péptido natriurético cerebral y el aclaramiento de creatinina, así como el aumento de la retención de líquidos y de la rigidez arterial⁵¹.

En la presente serie no hubo diferencias en el riesgo de evolucionar a la cardiopatía grado IV por sexo ni en los alcohólicos. Aunque la hipertensión arterial se presenta en los hombres más tempranamente y está asociada con otros factores de riesgo cardiovasculares, se ha observado que después de la menopausia, el riesgo se iguala en ambos sexos e incluso suele ser superior en el femenino⁵⁰.

En cuanto al alcoholismo, la explicación pudiera estar relacionada con la magnitud de la ingesta, ya que la mayoría de nuestros pacientes eran bebedores ligeros, quizás influido por las sugerencias y educación sanitaria dada en la consulta desde hace varios años.

En los pacientes hipertensos, la hipertensión arterial a largo plazo ocasiona aumento crónico de la carga de trabajo del ventrículo izquierdo que produce hipertrofia ventricular izquierda, aunado a una serie de cambios morfológicos que aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada o reducida^{1,49}. Aspectos que coinciden nuestros resultados.

Un hallazgo constante en el miocardio de pacientes con insuficiencia es la alteración del depósito de fibras de colágeno de tipo I y de tipo III. Estas alteraciones reflejan la pérdida del equilibrio fisiológico entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno fibrilar, a su vez debida a que en el miocardio hipertenso está alterada la regulación tanto de los factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación, como de los factores con acciones opuestas⁵².

Así, dada la naturaleza altamente versátil de la hipertensión arterial y su impacto progresivo, es necesario cambiar a largo plazo⁵⁰ el enfoque de la presión arterial casual a un mejor perfil de sobrecarga de ella.

En fin, la hipertensión arterial es un síndrome cardiovascular progresivo, por lo que el efecto crónico sobre el corazón y otros órganos estarán presentes, incluso en el paciente controlado. Por ello, es necesario aunar esfuerzo no solo en el control de esta patología sino también en su prevención.

Varios elementos pueden explicar nuestros resultados, donde valores altos de proteína C reactiva están asociado a la evolución de la cardiopatía hipertensiva. Entre ellos se cita que este marcador biológico acelera el remodelado ventricular, incrementa el deterioro de la función vasodilatadora endotelial, activa las plaquetas, aumenta la apoptosis inducida por hipoxia a través de una vía dependiente de las mitocondrias, así como niveles elevados encontrados en la insuficiencia cardíaca^{50,53,54}. Definitivamente, la proteína C reactiva es un biomarcador de procesos activos vasculares, que ejerce una acción directa sobre la función y morfología cardíaca y puede contribuir causalmente con la evolución a la cardiopatía hipertensiva grado IV. Los efectos son independientes de cualquier otro factor de riesgo cardiovascular⁵³.

En relación con el metabolismo de la glucosa, Cuspidi³⁵ y Álvarez Aliaga⁵⁰ mostraron que valores mayores de cinco milimoles por litro en ayunas en personas no diabéticas, pero hipertensas, fue un factor de riesgo independiente de complicaciones cardiovasculares; lo cual coinciden con nuestra investigación.

Por separado, o bien asociada con la hipertensión arterial, la hiperglucemia puede estar relacionada con hipertrofia cardíaca y fibrosis intersticial, arteriosclerosis y disfunción endotelial coronaria que predispone a la isquemia en ausencia de estenosis de estas arterias. También existe mayor activación del sistema nervioso simpático, y las alteraciones de las funciones sistólica y diastólica ocurren en ausencia de enfermedad valvular o coronaria⁵³. Por lo tanto, es indudable que un nivel de glucemia incluso inferior al umbral de diagnóstico de diabetes mellitus sea un importante factor de riesgo para la cardiopatía hipertensiva y su evolución al estadio final.

La revisión de la evidencia que muestra la guía europea sobre hipertensión arterial¹ indica que un gran número de pacientes con este

síndrome podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas, sobre todo pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus y varios factores de riesgo para la aterosclerosis. Este enunciado coincide de cierta forma con nuestro trabajo, al encontrar mayor riesgo de cardiopatía en pacientes con colesterol y coeficiente colesterol/lipoproteínas de alta densidad altos. Sin embargo, las concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad no son frecuentes en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Los pacientes con estado avanzado de esta entidad pueden tener bajas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, lo cual se asocia con peor pronóstico, y aunque el tratamiento no redujo la morbilidad ni la mortalidad, tampoco aumentó el riesgo, y sí redujo las hospitalizaciones⁴⁶.

Si bien es cierto que, en los enfermos mencionados anteriormente, puede asociarse a peor pronóstico; la realidad es que pacientes con varios factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares sí pueden beneficiarse^{55,56}.

Ante esta diferencia de resultados, los autores consideramos que el trastorno en el metabolismo lipídico predispone al inicio de la cardiopatía hipertensiva (hipertrofia ventricular, disfunción diastólica leve) y se asocia a la progresión hacia la cardiopatía terminal (grado IV), debido a varias razones: favorece la progresión de la lesión aterosclerótica ya que inicia un proceso inflamatorio local, empeoran los trastornos hemodinámicos y no hemodinámicos que participan en la génesis de la cardiopatía hipertensiva y lesión a otros órganos como el riñón que incrementan el riesgo de mayor lesión cardíaca^{24,30,50}.

Por otro lado, las investigaciones asocian al peor pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con valores bajos de colesterol, pero muchos de estos pacientes tienen ya otras complicaciones como la caquexia (proceso generalizado de debilitamiento de todos los compartimentos corporales) que puede ocurrir entre el cinco y el 15% de los pacientes con un estadio de la enfermedad más avanzado y en los cuales el colesterol suele estar bajo⁴⁶. Asimismo, la caquexia grave se asocia con síntomas más graves: capacidad funcional reducida, hospitalizaciones más frecuentes, y menor supervivencia. Y aunque su etiología es compleja sobresale la nutrición y la absorción insuficiente, el desequilibrio calórico proteico, la resistencia hormonal anabólica, el impulso anabólico disminuido, la inmovilización prolongada y la falta de forma física⁴⁶.

Todo lo comentado anteriormente, debe llevar a una reflexión sobre el verdadero valor del trastorno del metabolismo lipídico y los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva, así como la realización de nuevas investigaciones donde se controle la variable caquexia, en aras de evitar fenómenos de confusión.

Asimismo, Barter y colaboradores⁵⁷ citaron que el cociente colesterol/lipoproteínas de alta densidad eleva aproximadamente dos veces el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Mientras que Ashen y Blumenthal⁵⁸ demostraron que no se logra una reducción significativa de la placa de ateroma en individuos con tratamiento para disminuir los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad, si no se incrementan los valores de la lipoproteínas de alta densidad. Estos resultados también son coincidentes con nuestros hallazgos.

La presión del pulso (estrechamente relacionado con la rigidez arterial) aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, de forma paralela al incremento de la presión arterial sistólica, sobre todo en la población mayor de 60 años. El incremento de la presión del pulso se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, constituyendo un marcador independiente de riesgo cardiovascular^{59,60}.

Existen dos vías fundamentales para explicar la relación de la rigidez arterial con la disfunción cardíaca: la rigidez hace que el incidente y las ondas reflejas viajen más rápido, lo que lleva a un retorno temprano de la onda refleja con aumento de la presión aórtica y ventricular izquierda en la sístole. Una carga ventricular izquierda elevada predispone al desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda, progresando hacia la disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, y la creación de una proporción de oferta-demanda de oxígeno desfavorable. El otro factor es la reducción de la presión aórtica durante la diástole, lo cual disminuye la presión de perfusión coronaria, y contribuye al miocardio isquemia incluso en ausencia de un estrechamiento aterosclerótico de la arteria coronaria⁶¹.

Los pacientes hipertensos suelen presentar dislipemia aterogénica, que se caracteriza por altas concentraciones de triglicéridos y bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Estas alteraciones se relacionan con mayor riesgo cardiovascular¹, lo cual puede explicar la evolución de nuestros pacientes.

La presente investigación demuestra el lugar que ocupan los efectos hemodinámicos generados por la hipertensión arterial, los antecedentes de diabetes mellitus y de enfermedad renal crónica como los factores más influyentes en la progresión de la cardiopatía hipertensiva grado I al grado IV.

Ya hemos citado antes varias explicaciones a nuestros resultados. Sin embargo, es importante añadir que los efectos hemodinámicos que ocasiona la hipertensión arterial sobre el miocardio (es decir la sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo disminuye la velocidad de acortamiento máximo con una reducción del calor producido durante la contracción), está dentro de los primeros pasos hacia a la insuficiencia cardíaca terminal⁶², aunque inicialmente parezca un proceso beneficioso.

Posteriormente, se añaden cambios funcionales (modificación de la permeabilidad celular, aumento de la síntesis de proteínas intracelulares y de la matriz extracelular), y estructurales (hipertrofia ventricular izquierda, remodelado, fibrosis, disfunción diastólica y de la microcirculación hasta la cardiopatía terminal) del miocardio. En parte, dichos cambios son consecuencia de la sobrecarga de presión y, en parte, de la activación neurohormonal que acompaña a la hipertensión arterial y a su peor pronóstico^{55,62-64}. Lo antes citado, indica la importancia no solo de un diagnóstico precoz de esta patología, sino también de su control estricto. De igual manera se hace necesario la vigilancia y el control de la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica, para estandarizar el tratamiento médico y estimular un cambio de vida más saludable.

El modelo creado, a partir de los factores pronósticos más relevantes, tuvo apropiada validez interna al demostrar adecuada capacidad discriminativa y la calibración. Estos resultados están relacionados por incluir no solo factores de riesgo cardiovasculares clásicos, sino también los nuevos factores relacionados con el desarrollo y progresión de la cardiopatía hipertensiva y la comorbilidad de los pacientes hipertensos.

Novedad y limitaciones

Presentamos un modelo único y original, basado en factores pronósticos para vaticinar los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva; desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida. Probándose la importancia patogénica de los mencionados factores, según el lugar que ocupan en el modelo.

Como limitaciones de la presente investigación podemos señalar que no se pudieron estudiar los nuevos predictores de riesgo cardiovascular como la proteína C reactiva hipersensible, endostatina, homocisteína, entre otros. Sin embargo, los resultados a largo plazo de las intervenciones sobre los nuevos marcadores de riesgo son, en gran medida, hipotéticos. Además, su contribución a mejorar el área bajo la curva característica operativa del receptor es modesta, cuando se compara exclusivamente con la función que incluyen factores clásicos^{4,47}. Asimismo, otra limitación fue no poder cuantificar la excreción del sodio urinario diario (solo con carácter trimestral) para evaluar con más objetividad la ingestión de la sal.

Conclusión

La presente investigación concluye demostrando el lugar que ocupan los efectos propios de la hipertensión arterial, la comorbilidad (diabetes mellitus y enfermedad renal crónica), así como la presencia de microalbuminuria como los factores de mayor importancia en la progresión de la cardiopatía hipertensiva del grado I al grado IV. Se obtiene, además, un modelo con capacidad discriminativa y calibración adecuadas, que puede emplearse para pronosticar la evolución de los individuos.

Notas

Roles de contribución

Todos los autores participaron en la recogida de la muestra, así como en la elaboración y revisión del manuscrito.

Aspectos éticos

El comité ético y científico del hospital general universitario Carlos Manuel de Céspedes, tuvo conocimiento sobre este estudio y su posible publicación en una revista de difusión biomédica.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Agradecimientos

Los autores agradecen la labor importante de los departamentos de Laboratorio Clínico y de Cardiología de nuestro hospital, para obtener la información indispensable para la investigación.

Declaración

Los autores declaramos de disponibilidad de entrega los datos a solicitud de la editora.

Referencias

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2): 160.e1-e78.
2. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26;366(4):321-9. | CrossRef | PubMed |
3. D'Agostino J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2010;55:1- 8. [Internet] | Link |
4. Álvarez-Aliaga A, Quesada-Vázquez AJ, Suárez-Quesada A, de Llano Sosa D. Design and validation of an Index to predict the development of Hypertensive Cardiopathy. *J Cardiol Cardiovasc Med*. 2018;(3):008-022. [Internet] | CrossRef |
5. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1–25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1899-911. | CrossRef | PubMed |
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52. | PubMed |
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. | PubMed |
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):79-108. | PubMed |
9. Pérez Caballero MD, Dueñas Herrera A, Alfonso Guerra JP, Vázquez Vigo A, Navarro Despaigne D, Hernández Cueto M, et al. Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. [Internet] | Link |

10. Zhao W, Hasegawa K, Chen J. The use of food-frequency questionnaires for various purposes in China. *Public Health Nutr.* 2002 Dec;5(6A):829-33. | PubMed |
11. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010 May 26;303(20):2043-50. | CrossRef | PubMed |
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100. | PubMed |
13. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3160-7. | PubMed |
14. Mazumdar M, Glassman JR. Categorizing a prognostic variable: review of methods, code for easy implementation and applications to decision-making about cancer treatments. *Stat Med.* 2000 Jan 15;19(1):113-32. | PubMed |
15. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996 Feb 28;15(4):361-87. | PubMed |
16. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating.* Springer; 2009:255-79.
17. May S, Hosmer DW. Hosmer and Lemeshow type goodness-of-fit statistics for the Cox proportional hazards model. Elsevier; 2004:383-94.
18. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Raggi P, Butler J. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease. *Cardiol Clin.* 2010 Nov;28(4):675-91. | CrossRef | PubMed |
19. Nielsen TL, Plesner LL, Warming PE, Mortensen OH, Iversen KK, Heaf JG. FGF23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophy and reduced ejection fraction. *Nefrologia.* 2019 May - Jun;39(3):258-268. | CrossRef | PubMed |
20. Schneider MP, Scheppach JB, Raff U, Toncar S, Ritter C, Klink T, et al. Left Ventricular Structure in Patients With Mild-to-Moderate CKD-a Magnetic Resonance Imaging Study. *Kidney Int Rep.* 2018 Oct 11;4(2):267-274. | CrossRef | PubMed |
21. Martínez-Castelao A, González JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014;34(2):243-62. | CrossRef | PubMed |
22. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr 7;11(4):642-52. | CrossRef | PubMed |
23. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015 Oct 17;386(10003):1588-98. | CrossRef | PubMed |
24. Ní Fáláin J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015 May;68(5):426-35. | CrossRef | PubMed |
25. Tovillas-Moran FJ, Zabaleta-del-Olmo E, Dalfove-Baquero A, Vilaplana-Coscolluela M, Galcerán JM, Coca A. Morbimortalidad cardiovascular y patrones geométricos del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos atendidos en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62:246-54. | CrossRef |
26. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J.* 2018 Aug 7;39(30):2780-2792. | CrossRef | PubMed |
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. | CrossRef | PubMed |
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. | CrossRef | PubMed |
29. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME- ∞ trial. *Eur Heart J.* 2018 Feb 1;39(5):363-370. | CrossRef | PubMed |
30. Li J, Kemp BA, Howell NL, Massey J, Miñczuk K, Huang Q, et al. Metabolic Changes in Spontaneously Hypertensive Rat Hearts Precede Cardiac Dysfunction and Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 19;8(4):e010926. | CrossRef | PubMed |
31. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S103-S123. | CrossRef | PubMed |
32. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103-16. | CrossRef | PubMed |
33. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2014 Jul;32(7):1478-87; discussion 1487. | CrossRef | PubMed |
34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016 Mar;34(3):373-84; discussion 384. | CrossRef | PubMed |
35. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Meani S, Sala C, Zanchetti A, et al. Improving cardiovascular risk stratification in essential hypertensive patients by indexing left ventricular mass to height(2.7). *J Hypertens.* 2009 Dec;27(12):2465-71. | CrossRef | PubMed |
36. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens.* 2010 Jan;23(1):38-45. | CrossRef | PubMed |
37. Peralta CA, Katz R, Newman AB, Psaty BM, Odden MC. Systolic and diastolic blood pressure, incident cardiovascular events, and death in elderly persons: the role of functional limitation in the Cardiovascular Health Study. *Hypertension.* 2014 Sep;64(3):472-80. | CrossRef | PubMed |
38. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010 May 26;303(20):2043-50. | CrossRef | PubMed |
39. Maione A, Annemans L, Strippoli G. Proteinuria and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2009 Nov;22(11):1137-47 | CrossRef |
40. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001 Jul 25;286(4):421-6. | PubMed |
41. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;22(7):1353-64. | CrossRef | PubMed |

42. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1173-81. | CrossRef | PubMed |
43. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011 Mar 10;364(10):907-17. | CrossRef | PubMed |
44. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13. | CrossRef | PubMed |
45. Zhang Z, Dzau VJ. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein is an endogenous inhibitor of angiotensin II type 1 receptor action in cardiac hypertrophy: role in check and balance. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1086-7. | CrossRef | PubMed |
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167.e1-e85. [Internet] | CrossRef |
47. Royo-Bordonada M^Á, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017;34(1):24-40. [Internet] | CrossRef |
48. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Feb;64(2):140-9. | CrossRef | PubMed |
49. Zhang Y, Ren J. Role of cardiac steatosis and lipotoxicity in obesity cardiomyopathy. *Hypertension*. 2011 Feb;57(2):148-50. | CrossRef | PubMed |
50. Álvarez Aliaga A, González Aguilera JC, Maceo Gómez Ldel R. Factors associated to hypertensive heart disease development: a prospective cohort study in Bayamo, Cuba. *Medwave*. 2016 Jul 7;16(6):e6492. | CrossRef | PubMed |
51. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):475-81. | CrossRef | PubMed |
52. López Salazar B, Ravassa Albóniz S, Arias Guedón T, González Miqueo A, Querejeta R, Díez Martínez J. [Altered fibrillar collagen metabolism in hypertensive heart failure. Current understanding and future prospects]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Oct;59(10):1047-57. | PubMed |
53. Schulz R, Heusch G. C-reactive protein: just a biomarker of inflammation or a pathophysiological player in myocardial function and morphology? *Hypertension*. 2011; 57:151-3. [Internet] | Link |
54. Nagai T, Anzai T, Kaneko H, Mano Y, Anzai A, Maekawa Y, et al. C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension*. 2011 Feb;57(2):208-15. | CrossRef | PubMed |
55. Frohlich ED, González A, Díez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. *J Hypertens*. 2011 Jan;29(1):17-26. | CrossRef | PubMed |
56. Downs JR, O'Malley PG. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2015 Aug 18;163(4):291-7. | CrossRef | PubMed |
57. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301-10. | PubMed |
58. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1252-60. Review. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):215. | PubMed |
59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. | CrossRef | PubMed |
60. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 17;57(20):2037-114. | CrossRef | PubMed |
61. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens*. 2011 Jan;24(1):5-17. | CrossRef | PubMed |
62. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119:3070-7. [Internet] | Link |
63. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1370-80. | CrossRef | PubMed |
64. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006 Mar-Apr;48(5):326-41. | PubMed |

Correspondencia a
Calle E № 7 entre 3 y 5
Reparto Carlos Manuel de Céspedes
Bayamo, Granma
Cuba, 85100.



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.