


Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular

Arterial hypertension as a cardiovascular risk factor

 Lesly Andrea Viteri Tinoco, MD1*  Rosa Selena Lascano Torres, Lcda²  Paola Alexandra Benítez Villacís, MD³  Henry Israel Aucancela Mora, MD⁴  Jefferson Abraham Aispur Rivera, MD⁵  Alexis Santiago Paca Lloay, Lcda⁶  Manuel Mesías Jara Zúñiga, MD⁷  Dayanara Magdalena Ascencio Júpiter, Lcda⁸  Jessica Dolores Tenezaca Guaman, Lcda⁸

¹Médico Residente de Ginecología. Hospital Carlos Andrade Marín.

²Licenciada en Enfermería. Puesto de Salud Ipiak Taisha.

³Médico Ocupacional. Red de Salud Totalmed.

⁴Médico Residente de Terapia Intensiva. Hospital Carlos Andrade Marín

⁵Médico General. Universidad Técnica de Ambato.

⁶Licenciado en enfermería. Centro de salud San José

⁷Médico en Funciones Hospitalarias. Hospital Básico de Colta Dr. Publio Escobar.

⁸Licenciada en Enfermería. Centro de Salud Capitán Augusto Rivadeneyra

*Autor de correspondencia: Viteri Tinoco Lesly Andrea, Médico Residente de Ginecología. Hospital Carlos Andrade Marín. República del Ecuador.

Correo electrónico: andrea.viteri92@gmail.com

Received: 06/24/2022 Accepted: 09/19/2022 Published: 10/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7406818>

410

Abstract

La hipertensión arterial (HTA) es una entidad clínica silente y grave, altamente prevalente en la actualidad. El desarrollo natural de la HTA se debe a la compleja interacción entre factores de riesgo cardiovasculares modificables y no modificables, es decir, esta enfermedad posee un origen poligénico que es modulado por factores ambientales y asociados al estilo de vida de los individuos. De tal manera, la deficiencia de vitamina D, el estrés, los hábitos alimenticios, el tabaquismo, la inactividad física, obesidad y otras enfermedades metabólicas, destacan como los factores más influyentes en el desarrollo de la HTA. A su vez, la HTA es una enfermedad que figura como uno de los factores de riesgo cardiovascular más influyentes hasta el momento. De hecho, existe gran cantidad de evidencia clínica que soporta la relación entre la HTA y el desarrollo de otras complicaciones cardiovasculares y neurovasculares graves. En vista de ello, el objetivo del presente artículo de revisión es describir brevemente los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y progresión de la HTA, así como presentar la evidencia clínico-epidemiológica que permite clasificar a esta enfermedad como un factor de riesgo para un amplio abanico de patologías y eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Hipertensión arterial, riesgo cardiovascular, factores de riesgo, presión arterial, enfermedad cardiovascular.

Resumen

Hipertension (HT) is a silent and severe clinical entity, highly prevalent at present. The natural development of HT stems from the complex interaction between modifiable and non-modifiable cardiovascular factors; indeed, this disease has a polygenic origin modulated by environmental and lifestyle factors. Thus, vitamin D deficiency, stress, eating habits, smoking, physical inactivity, obesity, and other metabolic diseases stand out as important factors in the development of HT. On the other hand, HT is one of the most important cardiovascular risk factors. A large quantity of clinical evidence supports the relationship between HT and the development of other severe cardiovascular and neurovascular complications. Therefore, the objective of this review is to briefly describe the pathophysiologic mechanisms implicated in the development and progression of HT, and present the clinical-epidemiological evidence that allows the classification of this disorder as a risk factor for a wide range of diseases and cardiovascular events.

Keywords: Hypertension, cardiovascular risk, risk factor, blood pressure, cardiovascular disease.

La hipertensión arterial (HTA) es una entidad clínica silente y grave que afecta a más de 1280 millones de adultos entre 30 y 79 años de edad a nivel mundial, de los cuales un 46% no poseen conocimiento de que padecen esta enfermedad¹. En este sentido, se ha descrito un ascenso progresivo de la prevalencia de la HTA, especialmente en países de ingresos bajos y medios². Además, menos de la mitad de los adultos con HTA son diagnosticados y tratados adecuadamente¹⁻³. De este modo, la HTA es una de las principales causas de muerte prematura y se asocia directamente con el desarrollo de otras enfermedades crónicas no transmisibles de origen cerebral, cardiovascular y renal^{4,5}.

En este orden de ideas, la HTA se caracteriza por un incremento de la presión arterial (PA), la cual es la fuerza ejercida por la sangre contra las paredes vasculares de las grandes arterias⁶. Los pacientes con HTA tienden a presentar la PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o la PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg⁷; sin embargo, los criterios diagnósticos de esta patología pueden variar según distintas sociedades⁸. Cabe mencionar que el desarrollo natural de la HTA se debe a la compleja interacción entre factores de riesgo cardiovasculares modificables y no modificables⁹⁻²¹, es decir, esta enfermedad posee un origen poligénico que es modulado por factores ambientales y asociados al estilo de vida de los individuos⁵⁻⁹. De tal manera, la deficiencia de vitamina D, el estrés, los hábitos alimenticios, el tabaquismo, la inactividad física, obesidad y otras enfermedades metabólicas, destacan como los factores más influyentes en el desarrollo de la HTA¹⁰⁻¹².

A su vez, la HTA es una enfermedad que figura como uno de los factores de riesgo cardiovascular más influyentes hasta el momento²⁶. De hecho, existe gran cantidad de evidencia clínica que soporta la relación entre la HTA y el desarrollo de otras complicaciones cardiovasculares y neurovasculares graves²⁷. En vista de ello, el objetivo del presente artículo de revisión es describir brevemente los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y progresión de la HTA, así como presentar la evidencia clínico-epidemiológica que permite clasificar a esta enfermedad como un factor de riesgo para un amplio abanico de patologías y eventos cardiovasculares (EC).

Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial

A pesar de haber múltiples factores e hipótesis asociadas a la patogénesis de la HTA, esta se basa, esencialmente, en la disrupción de los mecanismos reguladores de la PA. En este contexto, la PA se encuentra condicionada por el gasto cardíaco (GC) y la resistencia vascular periférica (RVP), ambos factores que tienden a mantenerse en equilibrio^{7,6}. Por su parte, el GC es el volumen de sangre eyectada por el corazón por minuto, y depende de la contractilidad

miocárdica y el volumen sanguíneo circulante; mientras que la RVP se apoya en el control del tono vascular mediante mecanismos neurohumorales relacionados al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los péptidos natriuréticos (PN), el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema inmunitario y el endotelio⁶⁻¹⁵. Por lo tanto, la alteración de alguno de estos factores puede conllevar a cambios drásticos y sostenidos de la PA, y con ello dar inicio (directa o indirectamente) a los procesos patogénicos de la HTA y a las complicaciones de la enfermedad²⁹.

Uno de los principales implicados en el desarrollo de la HTA es el SRAA. En esta línea, la renina es una enzima secretada por el aparato yuxtglomerular del riñón en situaciones hipovolémicas, de intraperfusión glomerular y/o estimulación simpática^{17,18}. La renina es la encargada de descomponer al angiotensinógeno en angiotensina I, una molécula inactiva que es transformada en angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ubicada en los pulmones³². Particularmente, la Ang II es un péptido que posee propiedades vasoconstrictoras potentes, por lo que es capaz de aumentar de manera significativa la RVP³³. Además, la Ang II posee efectos directos en la retención de sodio por la regulación positiva de canales intercambiadores Na⁺/H⁺ y de la Na⁺/K⁺ ATPasa en el túbulo proximal y otras zonas renales²¹⁻²³. También, puede estimular la liberación de la aldosterona por la glándula suprarrenal, ocasionando un aumento en la reabsorción de sal y agua y, por ende, un incremento del volumen sanguíneo³⁷.

En sumatoria, se ha descrito que altos niveles de Ang II ocasionan la remodelación del músculo cardíaco y de vasos arteriales³⁸, y contribuyen a la desregulación de otros sistemas reguladores de la PA, agravando de esta manera el cuadro clínico de pacientes con HTA³⁹. Si bien no todos estos pacientes exhiben niveles circulantes elevados de renina (ancianos o individuos de raza negra), se ha demostrado la presencia de sistemas locales de renina en el riñón que podrían explicar el aumento de la PA⁴⁰. Entonces, la desregulación del SRAA puede llevar a un incremento tanto del GC como de la RVP, promoviendo así la instauración de niveles de PA elevados.

Por otra parte, el SNS tiene un rol clave en el establecimiento de la HTA. De hecho, un incremento de la actividad simpática está directamente relacionado con un aumento de la PA^{28,29}. Las fibras nerviosas simpáticas se distribuyen por toda la vasculatura del cuerpo y el corazón, por lo que la hiperactividad del SNS se refleja en un aumento de la RVP por vasoconstricción arteriolar de la capacidad de bombeo cardíaco y de la frecuencia cardíaca (FC)^{30,31}. Aunado a ello, gran cantidad de fibras simpáticas inervan la vasculatura del riñón, el aparato yuxtglomerular y los túbulos renales, por lo tanto, un incremento en la actividad simpática produce la vasoconstricción de los vasos renales, la retención de sodio y, primordialmente, promueve la actividad del SRAA⁶⁻³².

Cabe mencionar que, aunque los mecanismos de la hiperactividad del SNS implicados en la HTA no estén dilucida-

dos por completo, estudios experimentales y clínicos han evidenciado que la resección de la inervación simpática renal mejora las cifras de PA en pacientes con HTA^{33,34}. En concordancia, el incremento de la actividad simpática puede observarse en pacientes con estrés (emocional o físico), o con enfermedades crónicas asociadas a la HTA (obesidad, diabetes, enfermedad renal), estableciendo así cierta relación causal entre estas patologías⁴⁸. De esta forma, la hiperactividad simpática ocasiona, principalmente, un aumento de la RVP y de la actividad del SRAA, lo que influye de manera directa en la PA. No obstante, se considera que el efecto del SNS en la patogénesis de la HTA no es individual, sino que acompaña a la alteración de otros de los factores reguladores de la PA⁴⁰.

Ahora bien, el endotelio es una estructura vascular biológicamente activa capaz de regular la PA mediante la liberación de óxido nítrico (ON) y la endotelina, siendo estas moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras respectivamente⁴⁹. Existen diversos factores de riesgo cardiovascular como el hábito tabáquico, la obesidad y otras enfermedades metabólicas que pueden instaurar procesos patológicos relacionados a la disfunción endotelial (DE)^{11,37,38}. Por ejemplo, el estado proinflamatorio sistémico característico de pacientes obesos ocasiona DE, ya sea por mecanismos asociados al estrés oxidativo en las células vasculares o a la señalización intracelular defectuosa mediada por factores inflamatorios⁵². Por consiguiente, la DE produce alteraciones en la modulación del tono vascular, puesto que aumenta la liberación de la endotelina y disminuye la actividad vasodilatadora mediada por el ON⁵³. Adicionalmente, la DE es considerada como el factor inicial de procesos isquémicos, protrombóticos, proaterogénicos y proateroscleróticos, lo que detalla la relación entre la HTA y otras enfermedades cardiovasculares (ECV)^{41,42}.

Al mismo tiempo, los PN cardíacos son hormonas relacionadas al control de la PA y otras actividades cardio-renales fisiológicas, las cuales tienden a ser liberadas por el tejido miocárdico en situaciones de estrés celular⁴³⁻⁴⁵. Los PN poseen mecanismos de acción paracrino/autocrino en la vasculatura, actuando como vasodilatador, inhibidor de la proliferación celular vascular y con un posible rol en la homeostasis del sodio y el agua en el riñón (natriuresis)^{46,47}. En este sentido, se ha evidenciado que pacientes obesos tienen bajos niveles de PN, así como presentan un aumento de la actividad simpática y del SRAA. De esta forma, la deficiencia de PN, uno de los principales contrarreguladores del SRAA, podría ser considerada como el punto de partida de la patogénesis de la HTA en pacientes obesos y otras enfermedades metabólicas⁶¹. Asimismo, existen mecanismos fisiopatológicos renales asociados a anomalías del funcionamiento tubular capaces de suscitar el desarrollo de la HTA^{49,50}.

Evidencia clínica: hipertensión y riesgo cardiovascular

En los últimos años, la comunidad científica se ha encargado de establecer la relación inequívoca entre la HTA y el desarrollo de otras ECV y EC graves. En el séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detec-

ción, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial realizado por el Programa Nacional de Educación sobre la Hipertensión Arterial se estableció que, en comparación a la PAD, niveles elevados de PAS ≥ 140 mm Hg en personas ≥ 50 años era un factor de riesgo de ECV de alta gravedad. A su vez, describieron que por cada incremento de 20/10 mm Hg luego de 115/75 mm Hg, el riesgo de ECV se duplica⁶⁴.

En este sentido, Lewington y col.⁶⁵ determinaron mediante un metaanálisis que un aumento de 20 mm Hg de la PAS habitual (o 10 mm Hg de la PAD habitual) en individuos entre 40-69 años, se asocia con una diferencia de más del doble en la tasa de mortalidad por ictus, cardiopatía isquémica y otras causas vasculares. Además, se observó que el riesgo absoluto de mortalidad vascular asociada a la PA es mucho mayor en individuos entre 80-89 años. En concordancia, un estudio prospectivo con una muestra de 77389 adultos ≥ 65 años demostró un riesgo de mortalidad asociado a ECV elevado en los individuos con HTA en estadio 2-3 (HR: 1.31; CI 95%: 1.05-1.64); sin embargo, los riesgos de mortalidad cardiovascular y cardiovascular expandida eran más bajos cuando la PAS era de 120-129 mm Hg, y aumentaban significativamente cuando eran ≥ 160 mm Hg, o cuando la PAD era ≥ 90 mm Hg⁶⁶.

Si bien la edad avanzada en pacientes con HTA figura como un factor de riesgo importante de morbimortalidad cardiovascular, Yano y col.⁶⁷ evidenciaron mediante un estudio prospectivo de 31 años que los adultos jóvenes y de edad media con HTA sistólica aislada (PAS ≥ 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg) presentaban un mayor riesgo de mortalidad por ECV y cardiopatía isquémica, en comparación a aquellos con PA normal. Similarmente, un metaanálisis de 17 estudios observacionales prospectivos que incluyó a 4.5 millones de adultos jóvenes demostró que en los individuos con PA elevada había un mayor riesgo de EC. Conjuntamente, evidenciaron que dicho riesgo aumentaba a medida que las cifras tensionales avanzaban en la categoría de la PA. Cabe mencionar que, de la muestra de estudio, el 23.8 % de los individuos presentó EC asociados a la PA elevada⁶⁸. Similarmente, otros estudios observacionales han obtenido resultados parecidos⁶⁹.

En adición, Rapsomaniki y col.⁷⁰ llevaron a cabo un estudio en 83.098 individuos con ECV, en el que se reportó que la PAS elevada se asoció fuertemente con la hemorragia intracerebral (HR 1.44; IC 95%: 1.32-1.58), la hemorragia subaracnoidea (HR 1.43; IC 95%: 1.25-1.63), la angina estable (HR 1.41; IC 95%: 1.6 -1.46) y el aneurisma aórtico abdominal (HR 1.08; IC 95%: 1.00-1.17). Aunado a ello, se evidenció que el incremento de la PAS presentaba un mayor efecto sobre la angina, infarto agudo al miocardio y la enfermedad arterial periférica; mientras que, en el caso de la PAD, el aumento en sus niveles exhibía mayor efecto sobre el aneurisma aórtico abdominal. También, los autores evidenciaron que los individuos diagnosticados con HTA (PA $\geq 140/90$ mm Hg) o que estaban siendo tratados con farmacoterapia antihipertensiva, poseían un riesgo de ECV general de un 63.3% (IC 95%: 62.9-63.8),

en contraste con el 46-1% (IC 95%: 45.5-46.8) de las personas con PA normal. Por el contrario, se observó que los individuos con PAS de 90-114 mm Hg y PAD de 60-74 mm Hg tenían el riesgo más bajo de padecer ECV.

Del mismo modo, un estudio observacional prospectivo de 10 años, el cual englobó a 280 pacientes con HTA esencial y sin ECV preexistente, probó que el 27% de estos (253 individuos) desarrolló hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (masa ventricular ≥ 125 g/m²). Además, este grupo de pacientes presentaba una mayor proporción de EC en comparación con aquellos individuos sin HVI (26% vs 12%; $p=0,006$). Igualmente, los pacientes con HVI exhibían mayores tasas de riesgo de mortalidad asociada a EC (14% vs 0.5%; $p<0,001$)⁷¹. De manera similar, otros estudios clínico-observacionales en grandes muestras han determinado a la HTA como un factor de riesgo para la insuficiencia cardíaca (ya sea con fracción de eyección preservada o reducida)⁷², fibrilación atrial⁷³, estenosis y regurgitación de la válvula aórtica⁷⁴, regurgitación de la válvula mitral⁷⁵ y enfermedad renal crónica⁷⁶.

Conclusions

La HTA es una patología multifactorial, grave y silenciosa que figura como una de las principales ECV a nivel mundial. Los mecanismos fisiopatológicos de la HTA comprenden, principalmente, a las alteraciones del control de la PA asociadas al SNS, el SRAA, los PN y la DE. Estos cambios de la regulación de la PA acarrearán consecuencias morfofuncionales cardíacas, vasculares y de otros órganos dianas como el cerebro y los riñones. Aunado a ello, la comunidad científica ha comprobado el rol de la HTA como factor de riesgo para el desarrollo de otras ECV, EC y mortalidad cardiovascular, siendo los niveles elevados de la PAS y la edad componentes importantes en la determinación de esta asociación. En vista de esta problemática, es recomendable realizar jornadas de despistaje de HTA en poblaciones de alto riesgo como en zonas de ingresos bajos y medios, pacientes obesos y diabéticos, fumadores, entre otros, con el fin de realizar el diagnóstico y abordaje apropiado a tiempo de los individuos que presenten esta enfermedad y, con ello, disminuir las complicaciones asociadas a la HTA.

References

1. World Health Organization. Hypertension [Internet]. 2021 [citado 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 9 de agosto de 2016;134(6):441-50.
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. abril de 2020;16(4):223-37.
4. Meador M, Lewis JH, Bay RC, Wall HK, Jackson C. Who Are the Undiagnosed? Disparities in Hypertension Diagnoses in Vulnerable Populations. *Fam Community Health*. enero de 2020;43(1):35-45.
5. Eslami A, Naghibi Irvani SS, Ramezankhani A, Fekri N, Asadi K, Azizi F, et al. Incidence and associated risk factors for premature death in the Tehran Lipid and Glucose Study cohort, Iran. *BMC Public Health*. 10 de junio de 2019;19(1):719.
6. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinioni J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. octubre de 2012;2(4):2393-442.
7. Tagle R. Diagnóstico de hipertensión arterial. *Revista Médica Clínica Las Condes*. enero de 2018;29(1):12-20.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Facts About Hypertension [Internet]. 2021 [citado 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>
9. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2009;4(2):39-43.
10. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores atí de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(2):121-8.
11. Contreras F, Lares M, Magaldi L, Velasco M. Acido úrico: Diabetes e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2010;2(4):76-89.
12. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):12-7.
13. Contreras F, Rivera M, Vásquez F. J, Yáñez B. CJ, De la Parte MA, Velasco M. Diabetes e Hipertensión Aspectos Clínicos y Terapéuticos. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(1):11-6.
14. Espinoza Díaz CI, Culqui Barrionuevo MA, Amaguaya Maroto GE, Laura Laura LL, Rosero Padilla PA, Rodríguez Toapanta LE. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario. *Síndrome Cardiometabólico*. 2019;9(1):1-5.
15. Espinoza Díaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, Valencia Naranjo AL, Shiguango Shiguango NN, Morales Carrasco AP, Córdova Córdova HS, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2018;10(1):8-13.
16. Garcés Ortega JP, Bermúdez V, Ortiz R, Velecela Abambari JV, Yunga Brito MB, Ludizaca González DP, et al. Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en la población adulta de Cumbe, Ecuador. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(4):135-40.

17. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):21-6.
18. Ortiz Benavides R, Ortiz Benavides A, Villalobos M, Rojas J, Torres Valdez M, Singuencia Cruz W, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en individuos adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Síndrome Cardiometabólico*. 2014;4(1):10-21.
19. Ortiz R, Romero Toro EG, Rivera Vega EV, Hurtado Benavides JJ, Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Variación en la prevalencia de hipertensión arterial al emplear los criterios AHA-2017 en adultos de 2 poblaciones rurales de Ecuador. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2018;37(3):289-92.
20. Urina-Triana M, Urina-Jassir D, Urina-Jassir M, Urina-Triana M. Consideraciones especiales de la hipertensión arterial sistémica en afrodescendientes de América latina. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(5):151-60.
21. Vargas MÁ, Rosas ME. Impacto de un programa de actividad física aeróbica en adultos mayores con hipertensión arterial. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2019;14(2):142-9.
22. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 25 de enero de 2000;101(3):329-35.
23. Chen S. Essential hypertension: perspectives and future directions. *Journal of Hypertension*. enero de 2012;30(1):42-5.
24. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. mayo de 2018;34(5):575-84.
25. Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep*. octubre de 2015;17(10):77.
26. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. marzo de 2018;129:95-9.
27. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. febrero de 2020;75(2):285-92.
28. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 7 de junio de 2018;4(1):18014.
29. Hall ME, Hall JE. Pathogenesis of Hypertension. En: *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 21 de septiembre de 2021]. p. 33-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323429733000056>
30. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Experimental Eye Research*. septiembre de 2019;186:107680.
31. Cody RJ. The Sympathetic Nervous System and the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. noviembre de 1997;80(9B):9J-14J.
32. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, Arterial Pressure Regulation. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 21 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538509/>
33. Kanaide H, Ichiki T, Nishimura J, Hirano K. Cellular mechanism of vasoconstriction induced by angiotensin II: it remains to be determined. *Circ Res*. 28 de noviembre de 2003;93(11):1015-7.
34. Burns KD, Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Current Science Inc*. abril de 2003;5(2):165-71.
35. Rangel LAB, Caruso-Neves C, Lara LS, Lopes AG. Angiotensin II stimulates renal proximal tubule Na⁺-ATPase activity through the activation of protein kinase C. *Biochimica et Biophysica*. 2002;1564(2):310-6.
36. Geibel J, Giebisch G, Boron WF. Angiotensin II stimulates both Na⁽⁺⁾-H⁺ exchange and Na⁺/HCO₃⁻ cotransport in the rabbit proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A*. octubre de 1990;87(20):7917-20.
37. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 23 de junio de 2016;17(7):E797.
38. Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension*. junio de 2011;57(6):1034-8.
39. Wagner-Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial. *Anales de la Facultad de Medicina*. diciembre de 2010;71(4):225-9.
40. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 14 de abril de 2001;322(7291):912-6.
41. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. marzo de 1993;2(2):265-73.
42. Fisher JP, Paton JFR. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens*. agosto de 2012;26(8):463-75.
43. Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc*. septiembre de 2009;84(9):822-30.
44. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. junio de 2011;13(3):237-43.
45. DiBona GF. Neural Control of the Kidney: Past, Present, and Future. *Hypertension*. marzo de 2003;41(3):621-4.
46. Sánchez-Álvarez C, González-Vélez M, Stilp E, Ward C, Mena-Hurtado C. Renal Sympathetic Denervation in the Treatment of Resistant Hypertension. *Yale J Biol Med*. 12 de diciembre de 2014;87(4):527-35.
47. Prochnau D, Lucas N, Kuehnert H, Figulla HR, Surber R. Catheter-based renal denervation for drug-resistant hypertension by using a standard electrophysiology catheter. *EuroIntervention*. enero de 2012;7(9):1077-80.
48. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. diciembre de 2018;16(12):879-87.
49. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 15 de mayo de 1998;91(10):3527-61.
50. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. noviembre de 2009;32(Suppl 2):S314-321.
51. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vasc Health Risk Manag*. septiembre de 2005;1(3):183-98.
52. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 13 de febrero de 2020;10(2):E291.
53. Virdis A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. junio de 2016;23(2):83-5.

54. Chávez-Castillo M, Ortega Á, Duran P, Pirela D, Marquina M, Cano C, et al. Phytotherapy for Cardiovascular Disease: A Bench-to-Bedside Approach. *Curr Pharm Des.* 2020;26(35):4410-29.
55. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol.* 2019;10:1568.
56. Bonow RO. New Insights into the Cardiac Natriuretic Peptides. *Circulation.* junio de 1996;93(11):1946-50.
57. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 20 de octubre de 2014;176(3):630-9.
58. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. *World J Cardiol.* 26 de enero de 2014;6(1):4-7.
59. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, Cocci G, Bordicchia M. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017;24(2):115-26.
60. Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* enero de 2013;17(1):83-90.
61. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension.* agosto de 2018;72(2):270-6.
62. Sternlicht H, Bakris GL. The Kidney in Hypertension. *Med Clin North Am.* enero de 2017;101(1):207-17.
63. Fox MOB, Gutiérrez EB. Role of the glomerular-tubular imbalance with tubular predominance in the arterial hypertension pathophysiology. *Med Hypotheses.* septiembre de 2013;81(3):397-9.
64. 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.* diciembre de 2003;42(6):1206-52.
65. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 14 de diciembre de 2002;360(9349):1903-13.
66. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, Huang N, Chou YC, Li CP. High Blood Pressure and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortalities in Community-Dwelling Older Adults. *Medicine (Baltimore).* noviembre de 2015;94(47):e2160.
67. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol.* 3 de febrero de 2015;65(4):327-35.
68. Luo D, Cheng Y, Zhang H, Ba M, Chen P, Li H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 9 de septiembre de 2020;370:m3222.
69. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA.* 6 de noviembre de 2018;320(17):1774-82.
70. 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.* 31 de mayo de 2014;383(9932):1899-911.
71. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1 de marzo de 1991;114(5):345-52.
72. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail.* junio de 2016;9(6):e003116.
73. Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol.* 1 de febrero de 2017;46(1):162-72.
74. Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, Tran J, Nazarzadeh M, Rahimian F, et al. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J.* 14 de octubre de 2018;39(39):3596-603.
75. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, Nazarzadeh M, et al. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLoS Med.* octubre de 2017;14(10):e1002404.
76. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 4 de enero de 1996;334(1):13-8.