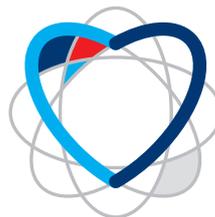


Oltan[®]
OLMESARTAN MEDOXOMILO



3. Hipertensión Arterial

Objetivos:

Luego de Revisar este manual el Representante deberá saber:

- Etiología de la Hipertensión Arterial esencial
- Patogenia de la Hipertensión Arterial
- Factores que determinan la Hipertensión Arterial
- Pautas para el manejo de la Hipertensión Arterial
- Fármacos antihipertensivos: Debilidades y Fortalezas

1. Introducción.

La presión arterial es la fuerza o tensión que ejerce la sangre contra las paredes de sus vasos. Esta fuerza es generada por el corazón en su función de bombeo y puede ser modificada por diversos factores, produciendo una subida de tensión. La hipertensión arterial, clínicamente se define como la elevación persistente de la presión arterial por encima de los límites considerados como normales. Es la manifestación de un proceso multifactorial, en cuya fisiopatología están implicados numerosos factores genéticos y ambientales que determinan cambios estructurales del sistema cardiovascular, produciendo estímulo hipertensivo e iniciando el daño cardiovascular.

El 95% de las hipertensiones que se observan en la clínica no tienen una etiología definida, constituyendo la llamada Hipertensión Arterial Esencial o Primaria, mientras que el 5% son secundarias, es decir de origen variado, entre las que destacan por su frecuencia las inducidas por drogas o fármacos, enfermedad renovascular, y falla renal.

2. Etiología de la Hipertensión Arterial: Interacción Genética-ambiente.

La interacción entre variaciones genéticas y factores ambientales tales como el stress, la dieta y la actividad física, contribuyen al desarrollo de la hipertensión esencial o primaria. Esta interacción origina los denominados fenotipos intermedios, que determinan el fenotipo final de la hipertensión arterial a través del gasto cardíaco y la resistencia vascular total. En una población con un factor que predispone a la hipertensión, como el aumento de la masa corporal, la curva de distribución normal se desplaza a la derecha. Si al aumento de masa corporal se agrega otro factor, como el consumo de alcohol, la curva se desplazará aún más hacia la derecha, aumentará la varianza y habrá más individuos considerados hipertensos. (Figura 1).

Hay muchos genes que pueden participar en el desarrollo de la hipertensión. La mayoría de ellos están involucrados directa o indirectamente, en la reabsorción renal de sodio.

Factores etiológicos de la hipertensión esencial. Se han descrito los siguientes factores que inducen a la hipertensión:

Obesidad.

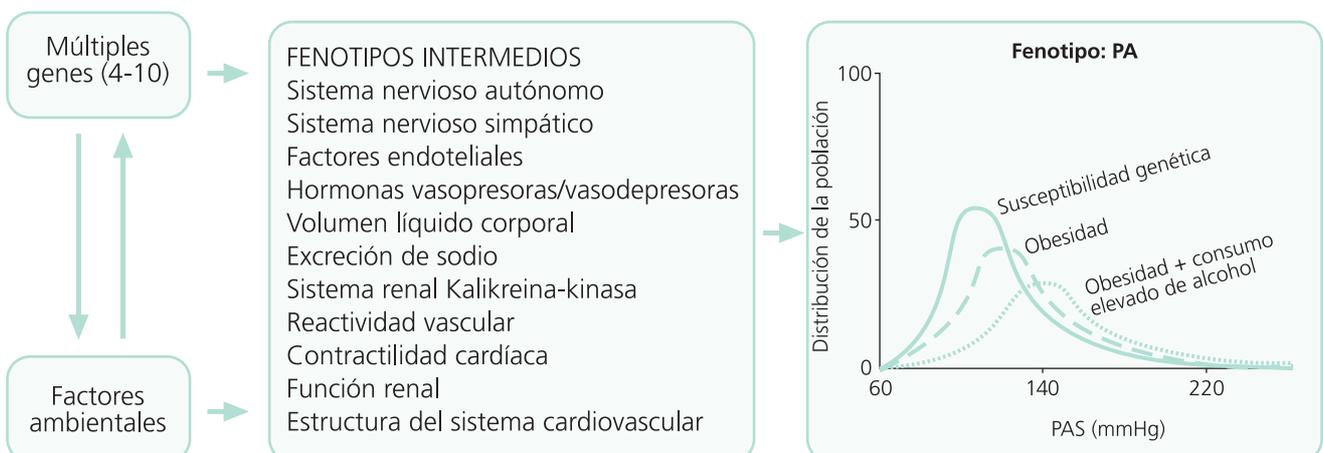
La obesidad ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de la HTA. Es común en todas las sociedades desarrolladas, siendo observada con una alta frecuencia en niños. Es sabido que el aumento de la grasa abdominal se asocia con peores consecuencias metabólicas y se ha relacionado con la dislipidemia, la diabetes mellitus tipo II y con HTA.

Resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina es un trastorno metabólico que se manifiesta por una disminución en la utilización de la glucosa en el músculo esquelético periférico. No todos los individuos que presentan resistencia a la insulina son hipertensos y la mayoría de los hipertensos no obesos no presentan resistencia a ella. Sin embargo, ambas alteraciones se presentan juntas con una frecuencia mucho mayor de lo que se esperaría por azar.

La insulina favorece la retención de sodio renal, con el consecuente aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del Sistema Nervioso Simpático, aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, favorece la proliferación de las células musculares lisas, facilitando la aterogénesis. Existe un mecanismo que podría explicar la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial, una asociación que habitualmente se acompaña de un grado mayor o menor de obesidad, que es el sedentarismo. Se ha demostrado que el ejercicio físico regular mejora todas las alteraciones metabólicas y hemostáticas que sufren los pacientes con resistencia a la insulina. (Figura 2).

Figura1. Interacción génica-ambiente.



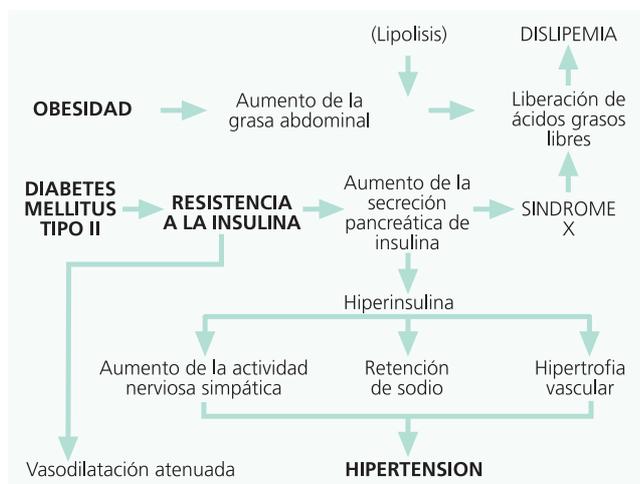


Figura 2. mecanismos por los que la obesidad conduce a hipertensión, diabetes y dislipidemia.

Alcohol.

Los últimos estudios epidemiológicos han establecido una relación entre el consumo de alcohol y la HTA, en ambos sexos y para todo tipo de bebida alcohólica. Estudios randomizados muestran que la reducción del consumo de alcohol disminuye los niveles de presión arterial en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico, como en aquellos que no reciben tratamiento. El consumo de alcohol excesivo debe ser considerado como un posible factor de riesgo para la HTA.

Ingesta de sal.

El aporte excesivo de sodio induce hipertensión por aumento del volumen sanguíneo y de la precarga, lo cual eleva el gasto cardíaco. Variantes en los genes que codifican una de las proteínas relacionadas con la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y el angiotensinógeno se han asociado con incremento

de la presión arterial y sensibilidad a la sal.

Edad y sexo.

La prevalencia de la HTA en el varón aumenta progresivamente hasta los 70 años, en que se mantiene o se reduce ligeramente. En mujeres el incremento mayor se produce alrededor de los 50 años, aumentando progresivamente. La prevalencia es muy elevada para ambos sexos entre los 70 y 80 años debido especialmente al componente sistólico.

Sedentarismo.

Varios estudios han demostrado que el ejercicio regular y la actividad física se asocian con niveles menores de presión arterial y menor prevalencia de HTA. El ejercicio físico previene y reestablece las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio que aparecen con la edad.

Estrés.

El estrés es un estimulante evidente del sistema nervioso simpático. Los individuos hipertensos y los que probablemente presentarán hipertensión sufren mayor estrés o responden a él de una manera diferente.

Tabaquismo.

El tabaco puede elevar de forma transitoria la presión arterial en aproximadamente 5-10mmHg. El tabaco se debe evitar en la población en general, y en hipertensos en particular ya que aumenta marcadamente el riesgo de enfermedad coronaria.

3. Patogenia de la hipertensión arterial esencial.

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Cada uno de ellos dependen de diferentes factores como son la volemia, la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca para el gasto cardíaco. La vasoconstricción funcional y/o estructural de las arterias de mediano calibre determinan el incremento de la resistencia periférica.

Tabla 1. Sistemas reguladores de la Presión Arterial
Modificado de Hypertension Secrets. Pathophysiology of essential hypertension

Sistemas Presores	Sistemas Depresores
Mediadores de la resistencia vascular periférica	
Aumento de la resistencia Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Vasopresina (ADH) Endotelina Eicosanoides: Tromboxano A2 Neuropeptido Y	Disminución de la resistencia Bradicina Oxido Nítrico Péptido atrial natriurético Prostaglandinas Prostaciclina
Mediadores del gasto cardíaco	
Aumento del gasto cardíaco Aldosterona/ mineralcorticoides Vasopresina Aumento de volumen intravascular Aumento de la actividad del S.N. Simpático	Disminución del gasto cardíaco Hemorragia Pérdida de sal y agua Disminución del volumen intravascular

4. Factores determinantes de la hipertensión arterial esencial.

Las dos fuerzas fisiológicas que determinan la presión arterial son el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica, donde:

$$\text{Presión arterial} = \text{Gasto Cardíaco} \times \text{Resistencia Vascular Sistémica.}$$

El gasto cardíaco depende del volumen sistólico y de frecuencia cardíaca. A su vez, el volumen sistólico varía según la contractilidad cardíaca y el retorno venoso. Por su parte, la resistencia vascular sistémica está regulada por factores nerviosos, humorales y locales. Los cambios en el gasto cardíaco y resistencia periféricas dependen de la interacción de diversos sistemas que actúan interrelacionados entre sí. Mientras unos tienden a elevar los niveles de presión arterial (actividad adrenérgica, sistema renina angiotensina, prostaglandinas vasoconstrictoras, endotelinas y factor atrial natriurético) otros tienden a disminuirlos (óxido nítrico, prostaglandinas vasodilatadoras, bradikininas). (Tabla 1)

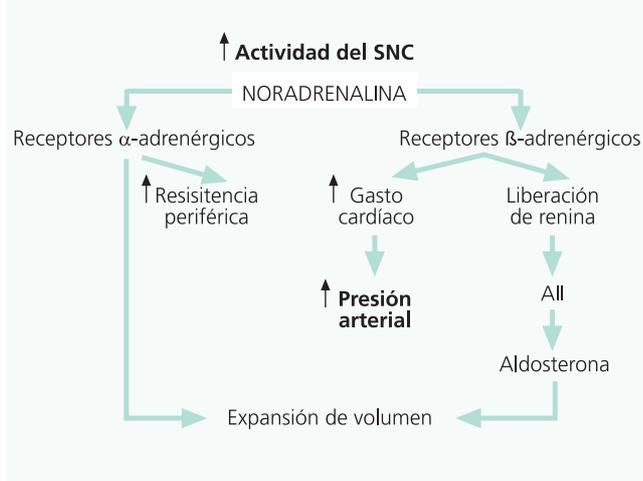
Actividad del sistema nervioso central.

El sistema nervioso central es un mediador clave de los cambios agudos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca y también puede contribuir de forma importante en la iniciación y mantenimiento de la hipertensión primaria y secundaria.

Dos arcos reflejos principales participan en la regulación de la presión arterial: los baroreceptores de alta y baja presión, estos envían sus señales hasta el centro vasomotor que a su vez, a través de los nervios parasimpáticos y simpáticos actúa sobre el corazón y el árbol vascular. El baroreflejo arterial amortigua rápidamente los cambios bruscos en la presión arterial. En la HTA sostenida se reajusta la actividad de los baroreceptores aunque sin perder su sensibilidad.

La rigidez aterosclerótica de las grandes arterias que contienen los receptores origina disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Si la pérdida es grave, además de generar presión arterial permanentemente elevada, se genera hipotensión

Figura 3. Actividad del Sistema Nervioso en relación a la Presión Arterial



ortostática (hipotensión al ponerse de pie).

La mayor liberación de adrenalina y noradrenalina en individuos con hipertensión arterial esencial provoca de forma secuencial aumento de la secreción de renina, luego disminuye la excreción de sodio urinario al aumentar la reabsorción tubular y finalmente disminuye la tasa de filtrado glomerular. Hay una retroalimentación positiva entre Sistema Nervioso Central y el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; la Angiotensina II actúa periféricamente y centralmente para aumentar la carga simpática. (Figura 3).

Los niveles de adrenalina comienzan a aumentar al despertar y los de noradrenalina aumentan bruscamente con la bipedestación (ponerse de pie). La participación del Sistema Nervioso Central en la patogenia de la Hipertensión es aún mayor cuando coexiste con la obesidad.

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

El SRAA juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y es un mediador clave del daño de órganos, eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal.

El SRAA consiste en:

a) Renina.

Enzima sintetizada en los riñones por las células yuxtaglomerulares localizadas en la pared de la arteriola aferente contigua a la mácula densa. Los cambios de presión arterial (disminución de la presión arteriolar renal) y de la concentración de sodio (disminución de sodio y de la señal de la mácula densa), así como el aumento de estimulación nerviosa renal aumentan su secreción.

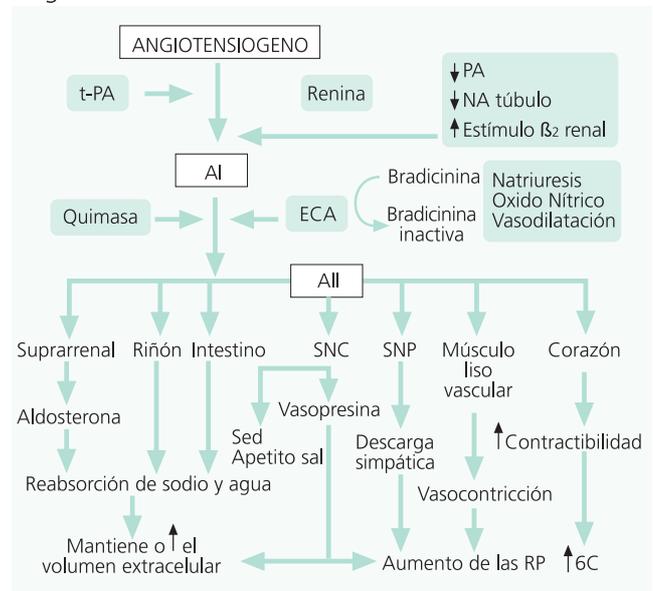
b) Angiotensinógeno (sustrato de la renina).

Glucoproteína circulante sintetizada en el hígado, la cual la renina tiene acción sobre ella convirtiéndola en Angiotensina I.

c) Enzima convertidora de Angiotensina (ECA).

Transforma la Angiotensina I en angiotensina II. Localizada fundamentalmente en los pulmones y en menor grado en los vasos sanguíneos.

Figura 4. Componentes y efectos del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.



d) Quimasas.

Son otros sistemas enzimáticos diferentes a ECA, distribuidos ampliamente en otros tejidos humanos, incluyendo el corazón y el árbol vascular, también promueven la formación de angiotensina II independientemente de la ECA.

e) Angiotensina II.

Hormona peptídica sintetizada a partir de la Angiotensina I, en su mayor parte por la ECA, en la circulación pulmonar y en los tejidos. Esta hormona induce una amplia variedad de efectos vasculares, incluyendo vasoconstricción, inflamación y remodelado vascular. Por otra parte, el estrés oxidativo es un mecanismo común para el estímulo de los receptores de angiotensina I, provocando la síntesis de otras moléculas como endotelina que también inducen a la vasoconstricción.

f) Funciones de los receptores de Angiotensina Tipo 1 y 2.

La angiotensina II actúa por medio de dos receptores, denominados tipo 1 y tipo 2. Los receptores del tipo 1 son los mediadores de los efectos mejor conocidos de la Angiotensina II, como son:

- Vasoconstricción
- Aumento de la retención de sodio
- Aumento de la secreción de endotelina
- Aumento de la producción de vasopresina
- Activación del sistema simpático, promoción a la hipertrofia de miocitos.
- Estimulación de la fibrosis vascular y cardíaca
- Estimulación del inhibidor del activador del Plasminógeno 1
- Estimulación de la formación de aniones superóxido

Estos receptores se localizan fundamentalmente en riñón, vasos, corazón, suprarrenales, hígado. Los receptores AT2, se expresan principalmente en el período fetal y en adulto, en glándulas suprarrenales, útero y ovario. Sus funciones están menos definidas. La estimulación de estos puede incrementar la diferenciación celular, estimular la apoptosis, e inhibir la proliferación celular y la respuesta inflamatoria. Por lo tanto los receptores tipo 2, ejercen acciones que equilibran a los receptores AT1. La estimulación de los receptores AT2 no bloqueados, como consecuencia del aumento reactivo de la Angiotensina II circulante asociado al bloqueo de los receptores tipo 1, puede contribuir a las acciones beneficiosas de estos.

Endotelio Vascular.

Considerado un verdadero órgano de regulación vascular, implicado en procesos vasoactivos, metabólicos e inmunes a través de la síntesis y liberación de una gran variedad de moléculas.

Las células endoteliales son sensibles a cambio en las condiciones físicas y químicas del ambiente que las rodea. La hipertensión arterial provoca un estrés hemodinámico que induce a cambios en la función y estructura del endotelio. Existen dos tipos de fuerzas que actúan sobre las células endoteliales que están magnificadas en la hipertensión arterial: la fuerza circunferencial, que depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, del radio de este y del grosor de la pared; la fuerza tangencial depende del

radio del vaso, de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo. A mayor elevación de la presión arterial, mayor es la magnitud de estas fuerzas y la capacidad de deformar a las células. Se han descrito modificaciones en la expresión génica de las células endoteliales debido a estas condiciones hemodinámicas.

Las principales sustancias vasoactivas derivadas del endotelio que actúan como mecanismo de regulación de la presión arterial son:

a) Oxido Nítrico. Vasodilatador producido por el endotelio en respuesta a hormonas vasoconstrictoras, siendo fundamental su contribución en el mantenimiento de la presión arterial. Se ha observado que en condiciones basales, la producción de Oxido Nítrico es menor en pacientes hipertensos. Además los descendientes de individuos hipertensos tienen una menor respuesta a acetilcolina (que actúa mediante la liberación de ON) pero no al nitroprusiato (que es Oxido Nítrico independiente). En ratones, se ha observado que la sobreexpresión del gen del Oxido Nítrico sintasa produce significativamente hipotensión.

b) Ión Superóxido. Se ha estudiado el papel de este anión en relación a la disfunción endotelial. El ON al combinarse con el ión Superóxido forma el peroxinitrilo, potente agente oxidante que reduce la biodisponibilidad del ON.

c) Endotelina. Proteínas que poseen un amplio rango de acciones biológicas. La endotelina 1 es la isoforma predominante derivada del endotelio y su principal acción vascular es la vasoconstricción y la proliferación celular. Además de los efectos que produce en la célula muscular lisa, la endotelina estimula la liberación de I péptido natriurético auricular en el corazón y la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal.

5. Pautas para el manejo de la Hipertensión arterial (americanas y europeas).

El JNC VII, fue el último reporte (Joint National Committee) publicado el año 2003, siendo esta clasificación dirigida a adultos mayores de 18 años. Esta clasificación está basada en la media de dos o más medidas de presión arterial correctas en posición sentado en cada una de dos o más visitas en consulta. En contraste con la clasificación del Sexto Informe (JNC VI), se añade una nueva categoría denominada prehipertensión y los estadios 2 y 3 han sido unificados. Los pacientes con prehipertensión tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de hipertensión arterial; los situados en cifras de 130-139/80-89 mmHg tienen doble riesgo de presentar hipertensión arterial que los que tienen cifras menores.

Clasificación de la Presión Arterial según JNC VII

Clasificación de la Presión Arterial	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80/89
Hipertensión Arterial Estadio 1	140-159	90/99
Hipertensión Arterial Estadio 2	> 160	> 100

Por otro lado, la sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología han elaborado

Guías de Manejo de Hipertensión Arterial que se diferencian de las americanas en una serie de la sangre contra las paredes de sus vasos. Esta fuerza

Clasificación de la Presión Arterial según Sociedad Europea de Hipertensión y Cardiología

CATEGORÍA	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Optima	< 120	< 80
Normal	120-129	80/84
Normal Alta	130-139	85/89
Hipertensión Grado 1 (media)	140-159	90/99
Hipertensión Grado 2 (moderada)	160-179	100/109
Hipertensión Grado 3 (severa)	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

Hoy en día, el concepto de Hipertensión debe verse como un fenómeno integral que está compuesto de una serie de fenómenos y patologías anexas que lo definen como un síndrome, es así que la Hipertensión se relaciona con:

- Obesidad
- Con una disminución de la distensibilidad arterial
- Disfunción endotelial
- Metabolismo anormal de la glucosa
- Disfunción neurohormonal
- Cambios funcionales renales
- Metabolismo insulínico anormal
- Metabolismo lipídico anormal
- Condición protrombótica
- Acelerada aterogénesis

6. Medicamentos Antihipertensivos: Debilidades y Fortalezas.

Los medicamentos antihipertensivos constituyen un grupo amplio, sin embargo es importante tener claridad de las debilidades y fortalezas de cada una de estas alternativas de tratamiento para que la elección sea la más adecuada posible tomando en cuenta además las características del paciente.

Diuréticos. Esta familia de medicamentos ha sido clave para el tratamiento de la Hipertensión Arterial. En la actualidad sigue siendo uno de los grupos terapéuticos de primera elección. A continuación se citan tanto las fortalezas y debilidades de estos medicamentos:

FORTALEZAS	DEBILIDADES
1. Eficacia demostrada en reducción de la PA y morbimortalidad (Estudios a 4-5 años).	1. Activación neurohormonal (SRAA y Catecolaminas).
2. Buen sinergismo con otros antihipertensivos.	2. Riesgo de Hipopotasemia.
3. Buena tolerancia a bajas dosis.	3. Riesgo de Hipomagnesemia.
4. Dosis única diaria.	4. Aumento de Acido Úrico.
5. bajo costo.	5. Reduce potencia sexual.

Betabloqueadores. Este tipo de medicamento constituye, junto a los diuréticos, fármacos de primera línea en el tratamiento de la Hipertensión Arterial. Dentro de la clasificación farmacológica de los betabloqueadores se encuentran los de:

1. Primera Generación: No selectivos β_1 , β_2 adrenérgicos.
2. Segunda Generación: Cardioselectivos $\beta_1 \geq \beta_2$
3. Tercera Generación: No β_1 selectivo con vasodilatación complementaria β_1 Selectividad con vasodilatación complementaria.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
1. Demostrada eficacia en reducción de la presión arterial y morbimortalidad en estudio a 4-5 años.	1. Posibilidad de reducción de la libido y potencia sexual.
2. Indicado en pacientes con frecuentes patologías cardiovasculares asociadas a Hipertensión Arterial (cardiopatías coronarias, taquiarritmias, miocardiopatía hipertrófica, estenosis mitral).	2. Induce resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de Diabetes Mellitus.
3. Previene o reduce la jaqueca (formas liposolubles).	3. Reduce colesterol HDL.
4. Reduce la actividad de SRAA.	4. En ancianos, con Bradicardia, especialmente nocturna, debe monitorearse el tratamiento con BB.

Antagonistas del Calcio. Los calcioantagonistas son un grupo farmacológico con amplias aplicaciones en la Hipertensión Arterial.

Por sus acciones específicas inducen vasodilatación y por tanto reducción de las cifras de Presión Arterial.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
1. Eficacia antihipertensiva adecuada.	1. Riesgo con presentaciones de acción corta, efecto intenso.
2. Reducción de morbimortalidad.	2. Activación neurohormonal con dihidropiridinas dosis dependientes.
3. Sinergismo satisfactorio con otras terapias antihipertensivas.	3. Edema de extremidades (dihidropiridinas).

Inhibidores de la Enzima convertidora a Angiotensina II (IECA). Han sido incorporados en forma progresiva al tratamiento de la Hipertensión Arterial como fármacos de primera línea, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
1. Reduce producción de Angiotensina II, disminuye actividad del tono simpático y aumenta la bradiquinina.	1. Reducción de filtración glomerular. Precaución en pacientes con insuficiencia renal.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
2. Efecto cardio vasculo y nefroprotector.	2. Existe producción de Angiotensina II por otras vías (Quimasa y Catepsina).
3. Demostrada eficacia antihipertensiva y reducción de morbimortalidad.	3. Tos frecuente.
4. Indicaciones óptimas. Hipertensos Diabéticos, con Proteinuria, Hipertensos Insuficientes Cardíacos, Hipertensos Post Infarto Agudo al Miocardio.	4. Interacciones con: retenedores de Potasio, sales de Litio y AINES.

Inhibidores de Receptores Específicos de Angiotensina II (ARA-II). Los antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II, se muestran como agentes antihipertensivos de eficacia similar a los IECA, con pocos efectos secundarios.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
Bloqueo del efecto Angiotensina II a nivel de Receptores AT1, sin provocar tos a diferencia de los IECAS.	Costo para el paciente.

*Estos agentes serán tratados en el próximo módulo.

Preguntas:

1. Describa brevemente los factores etiológicos de la Hipertensión Arterial esencial.
2. Relacione los siguientes conceptos: Sistema Nervioso, Hipertensión, Gasto Cardíaco, Resistencia periférica y Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.
3. Describa brevemente las pautas de manejo de la Hipertensión Arterial que existen hoy en día.
4. Enumere y describa, brevemente, los medicamentos antihipertensivos que existen hoy en día.
5. Fortalezas de las nuevas generaciones de Betabloqueadores.