

Archivos de Cardiología de México

Volumen **72**
Volume

Suplemento **1**
Supplement




Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:

Impacto del tratamiento antihipertensivo sobre los órganos blanco

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Impacto del tratamiento antihipertensivo sobre los órganos blanco

Jorge Fregoso Padilla*

Resumen

Se analizan los mecanismos por los cuales la hipertensión arterial produce lesiones sobre los órganos blanco, específicamente sobre el corazón, riñón y el endotelio vascular, traducido como hipertrofia ventricular, proteinuria e insuficiencia renal, y disfunción endotelial, así como el efecto que sobre éstas tiene el tratamiento antihipertensivo. Los estudios experimentales y clínicos al respecto parecen establecer que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II son más efectivos que los demás tipos de antihipertensivos en revertir la hipertrofia ventricular izquierda, la proteinuria, retardar el daño en la función renal y reestablecer la función endotelial normal.

Summary

IMPACT OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT ON TARGET ORGANS

We review the mechanisms by which arterial hypertension induces target organs damage, particularly the heart, kidney, and vascular endothelium, which is manifested as ventricular hypertrophy, proteinuria, and renal failure and endothelial dysfunction. Furthermore, the effect of antihypertensive treatment in these situations is analyzed. Experimental and clinical studies show that angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor antagonist drugs are more efficient than other antihypertensive treatments in the reversal of left ventricular hypertrophy and proteinuria, in delaying kidney damage and improving of endothelial function.

Palabras clave: Hipertensión. Órganos blanco. Hipertrofia ventricular. Proteinuria. Endotelio. Antihipertensivos.
Key words: Hypertension. Target organs. Ventricular hypertrophy. Proteinuria. Endothelium. Antihypertensives.

La hipertensión arterial, como enfermedad sistémica, afecta la mayoría de los órganos, sin embargo reconocemos un daño específico sobre algunos, como en el ojo, el cerebro, el corazón, el riñón y con las consideraciones al respecto de la funcionalidad del endotelio vascular como órgano, la repercusión de la hipertensión sobre el mismo.

Hay una relación entre las cifras más elevadas de hipertensión arterial y la probabilidad de que varias enfermedades cardiovasculares se presenten prematuramente a través de la aceleración de la aterosclerosis, como evidencia de una hipertensión descontrolada, seguramente no diagnosticada oportunamente o con un tratamiento insuficiente.

Un paciente hipertenso no tratado tiene una probabilidad elevada de morir de enfermedad coro-

naria o de insuficiencia cardíaca (50%), de enfermedad cerebrovascular (33%) o de insuficiencia renal (10 a 15%). El tratamiento de la hipertensión arterial tiene conocidos efectos sobre la modificación de la historia natural del padecimiento, en particular en la reducción de la morbilidad debida a causas cerebrovasculares y cardiovasculares.¹ La razón por la cual el tratamiento antihipertensivo es capaz de mejorar la evolución de los pacientes hipertenso está en la interrupción del proceso fisiopatológico del daño del órgano blanco y en algunos casos reversión de los cambios.

En general las complicaciones de la hipertensión se consideran como las relacionadas directamente al nivel del incremento de la tensión arterial propiamente ("hipertensivas") y aquellas que pue-

* Médico Adjunto Consulta Externa.

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).

den tener múltiples causas en las que la hipertensión juega un papel determinante (“ateroscleróticas”).

Los mecanismos involucrados que interactúan en el daño vascular debido a la tensión arterial crónicamente elevada son: el flujo pulsátil con lesión mecánica directa, afectación de las células endoteliales y la remodelación y el crecimiento de las células musculares lisas (*Fig. 1*). La patogénesis de la hipertensión induce cambios estructurales bajo los términos de remodelación e hipertrofia sobre las arteriolas, lo que traduce un incremento en las resistencias. El proceso de remodelación involucra cambios en uno o más de los siguientes eventos: crecimiento celular, muerte celular, migración celular y producción o degradación de la matriz extracelular; esto es dependiente de la interacción dinámica entre factores de crecimiento generados localmente, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. Estudios experimentales en ratas y ratones genéticamente hipertensos en el que se evaluó el grado de apoptosis en los órganos afectados por la hipertensión (corazón, riñón y cerebro) evidenciaron un incremento en la apoptosis en dichos órganos. En el corazón las células del miocardio ventricular, en el riñón la corteza interna y médula, y en el cerebro la corteza, hipocampo y tá-

lamo, mostraron un más alto efecto de inductores apoptóticos en cultivo de células musculares lisas, comparado con especímenes normotensos de la misma edad. Esto enfatiza la importancia de una regulación anormal de muerte celular programada que ocurre en la hipertensión, distinta de la que ocurre con lesión celular o necrosis y distinta de la que ocurre con las células endoteliales normales. En la hipertensión, los cambios estructurales de los tejidos vasculares pueden conducir a rarefacción de la microvasculatura y se postula que la remodelación de los tejidos cardiovasculares representa un desbalance entre la proliferación celular y la muerte celular programada, por lo que la rarefacción puede ser consecuencia de ese desbalance.^{2,3} En los pacientes hipertensos la aterosclerosis suele ser de aparición más prematura que en los no hipertensos y es posible que el mecanismo involucrado sea una apoptosis mal regulada o acelerada. La arquitectura de la pared de los vasos puede estar marcadamente alterada en respuesta a la lesión vascular generada por la hipertensión.

Entre los factores que regulan la apoptosis vascular la angiotensina II ejerce una influencia mayor sobre el corazón y los vasos sanguíneos mediante los efectos sobre la hemodinámica sistémica y el volumen sanguíneo. Recientes datos sugieren que este péptido puede también ejercer efectos estructurales a largo plazo a través de sus acciones directas sobre el crecimiento. Estas premisas son importantes al considerar el impacto del tratamiento antihipertensivo con fármacos que bloquean la conversión de la angiotensina y sus receptores.

Para fines de este manuscrito nos enfocaremos a los mecanismos que en la hipertensión arterial inducen hipertrofia ventricular izquierda, daño renal y proteinuria y la disfunción endotelial, así como el efecto que produce el tratamiento antihipertensivo sobre ellos.

Hipertrofia ventricular

La hipertrofia ventricular izquierda es la más común anomalía cardíaca en la hipertensión arterial; ocurre como respuesta al incremento de la postcarga que imponen las resistencias vasculares periféricas elevadas e inicialmente se considera como un mecanismo de compensación o de protección hasta cierto punto, más allá del cual, la presencia de la hipertrofia ventricular izquierda representa un poderoso predictor de serias secuelas cardiovasculares. La presencia de

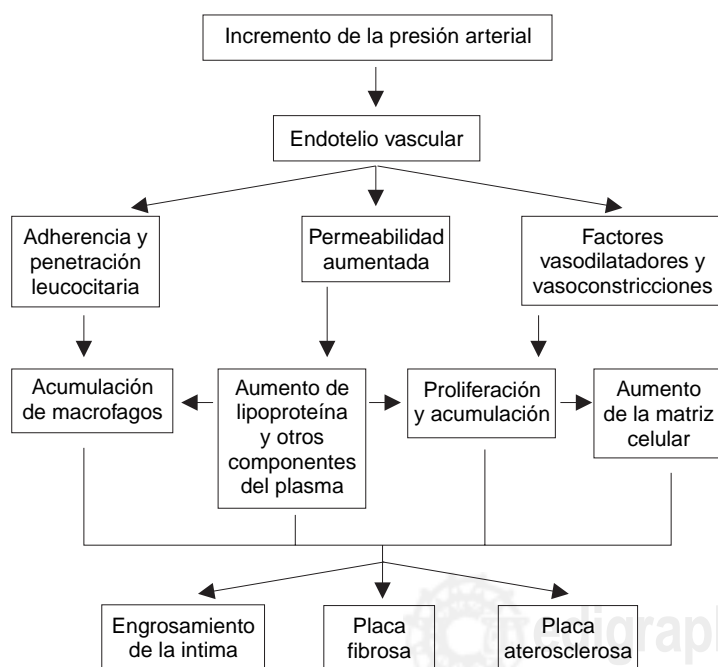


Fig. 1. Mecanismo patogénico de la hipertensión arterial sobre la arquitectura vascular.

hipertrofia ventricular en enfermos normotensos está directamente relacionado con la probabilidad elevada de desarrollar hipertensión por lo que puede estar involucrada en la patogénesis de la enfermedad o más probablemente comparten los mecanismos fisiopatológicos. La fibrosis miocárdica es una característica patológica asociada con la hipertensión y la hipertrofia cardíaca; la angiotensina II circulante y la aldosterona están involucradas en el incremento, en la fibrosis y la resultante heterogeneidad en la estructura tisular. La progresiva fibrosis intersticial y perivascular contribuyen a un incremento en la rigidez del músculo cardíaco y desarrollo de la disfunción diastólica. La angiotensina II está involucrada, en el desarrollo de hipertrofia de las células miocárdicas, la fibrosis cardíaca y la modulación del crecimiento de fibroblastos cardíacos y de la síntesis de colágeno tanto en humanos como en modelos animales. Estudios experimentales recientes⁴ han evidenciado el papel de los receptores específicos de la angiotensina II; es generalmente aceptado que la mayoría de las funciones tradicionales de la angiotensina II en el sistema cardiovascular son atribuibles a receptores AT_1 , mientras que los receptores AT_2 juegan un significativo papel en la hipertrofia y fibrosis ventricular en la hipertensión experimentalmente inducida con angiotensina II.⁴

Los mecanismos en los cuales la hipertrofia ventricular juega un papel patogénico son: deterioro de la reserva coronaria, aumento en la prevalencia y severidad de las arritmias ventriculares, deterioro de la contractilidad miocárdica y deterioro de la relajación con disfunción diastólica. Una de las metas del tratamiento antihipertensivo es el de revertir la hipertrofia ventricular izquierda para disminuir el riesgo cardiovascular. Existen dificultades para evaluar el impacto del tratamiento antihipertensivo sobre la hipertrofia ventricular a causa de que simplemente la modificación en el estilo de vida, como la disminución en la ingesta de sal y la corrección del sobrepeso, incremento en la actividad física, independientemente del nivel de hipertensión arterial, pueden modular la hipertrofia ventricular izquierda.

Los factores determinantes de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda según se ha documentado en la literatura a través de las últimas décadas son: duración del tratamiento, relación directa al adecuado control de la tensión arterial e índice de masa ventricular izquierda pretrata-

miento, es decir a mayor índice de masa, más marcada es la disminución asociada con la farmacoterapia.

Cuando se compararon las diferentes clases de agentes antihipertensivos al respecto de su eficacia para inducir regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, medida por ecocardiografía, se ajustaron a un promedio de 25 semanas de tratamiento las múltiples publicaciones en la literatura para hacerlas comparables. Los resultados de dichas comparaciones mostraron que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) indujeron una reducción en el índice de masa ventricular izquierda en un promedio de 13.3%, los bloqueadores de los canales del calcio lo redujeron en un 9% los β bloqueadores lo hicieron en un 5.5% y los diuréticos en un 6.8%.⁵ Estudios experimentales más recientes tanto en modelos animales como en estudios clínicos, han mostrado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II inducen una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, en proporción similar a la de los IECA, si bien no está del todo claro si este efecto es debido a la reducción de la tensión arterial solamente o también a la interferencia de los efectos proliferativos de la angiotensina II, lo cual es bastante probable. El papel de la apoptosis en la hipertrofia ventricular izquierda puede ser terapéuticamente modificado por el bloqueo selectivo de los receptores de la angiotensina II (receptores AT_2), con lo cual se restablece o normaliza el proceso de apoptosis acelerada inducido por la hipertensión, tanto en las células miocárdicas como en las del músculo liso vascular, en las cuales la angiotensina II induce hipertrofia y fibrosis.⁶

Parece ser que las modificaciones en el estilo de vida indicadas en el tratamiento de la hipertensión así como todos los agentes antihipertensivos que son recomendados para la terapia inicial, son efectivos en reducir la masa ventricular izquierda. Los datos de los metaanálisis han sugerido que los agentes que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona reducen la masa ventricular izquierda en mayor proporción que los otros agentes antihipertensivos. Otros estudios como el Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS) y el Veterans Administration Trial of Monotherapy, mostraron que todos los agentes antihipertensivos fueron efectivos en reducir la masa ventricular izquierda, sorprendentemente los diuréticos tiazídicos fueron más efectivos.

Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la función renal y la proteinuria

La disfunción renal estructural y funcional, ocurre en aquellos pacientes aún con ligeras elevaciones de la tensión arterial. Los principales cambios estructurales en moderados grados de hipertensión son la hialinización y esclerosis de las paredes de las arteriolas aferentes, denominada nefroesclerosis hipertensiva. El daño renal usualmente es asintomático, la nicturia ocurre como un síntoma precoz de la pérdida de la capacidad de concentración por el riñón. El primer signo objetivo es la microalbuminuria la cual sirve como un marcador del deterioro de la respuesta vasodilatadora intrarrenal y como un probable factor en el inicio y progresión del daño tubulointersticial, aumento de la permeabilidad glomerular relacionado con el incremento en la presión arterial, disfunción del endotelio vascular y factores hormonales; aunque ocasionalmente la función renal declina en ausencia de albuminuria. Una evaluación del daño renal puede ser efectuada por la medición de la relación albúmina:creatinina en una muestra simple de orina. La microalbuminuria es un predictor no sólo del daño renal, sino también de la morbilidad cardiovascular. La incidencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión limítrofe es de 12 a 15%, en aquéllos con hipertensión moderada es de 15 a 30% y en pacientes con hipertensión severa excede 30%; la albuminuria correlaciona positivamente con el nivel de tensión arterial, y el monitoreo de la excreción urinaria de albúmina es una herramienta útil para evaluar la eficacia de un tratamiento antihipertensivo y de su eficacia para prevenir el daño renal.⁷ La glomeruloesclerosis progresiva es consecuencia de la transmisión directa de la tensión arterial elevada; la disminución de la tensión arterial enlentece la progresión de la nefropatía hipertensiva.

Aunque la proteinuria puede ser reducida por cualquier fármaco que reduzca la tensión arterial, ha sido difícil demostrar un efecto protector a largo plazo de la terapia antihipertensiva sobre la función renal, excepto en pacientes con nefropatía diabética en los cuales los IECA pueden extender su beneficio más allá de la reducción de la tensión arterial. Los IECA enlentecen la progresión de la enfermedad renal, disminuyen la proteinuria y parecen ser superiores a los demás fármacos en cuanto a la protección contra el

deterioro de la función renal tanto en los diabéticos como en no diabéticos. Los IECA tienen un favorable impacto sobre la función renal debido a que reducen la proteinuria. Los estudios clínicos sugieren que los fármacos IECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina tienen similares efectos sobre el riñón, en cuanto al mejoramiento de la depuración de creatinina, prevención del incremento de la proteinuria, disminución de la proliferación mesangial y disminución de la esclerosis glomerular.

El diltiazem y el verapamil pero no otros calcio-antagonistas del tipo de las dihidropiridinas de larga acción (con excepción tal vez del lacidipino) pueden reducir la excreción urinaria de albúmina y disminuir la progresión del deterioro de la filtración glomerular con una efectiva disminución de la tensión arterial, pero los datos parecen ser menos concluyentes, comparados con los efectos de los IECA.⁸ En pacientes diabéticos con hipertensión, el tratamiento farmacológico tiene implicaciones sobre la prevención de la nefropatía y la insuficiencia renal crónica terminal; en este grupo de pacientes la intervención terapéutica del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han enfocado sobre la utilidad de los IECA; la mayoría de los resultados obtenidos a lo largo de los diversos estudios sugieren que el más grande beneficio terapéutico puede ser alcanzado por el bloqueo de los efectos deletéreos de la angiotensina II en el sitio de su receptor, para lo cual se considera que los bloqueadores de los receptores de la angiotensina tengan un prometedor potencial como nefroprotectores en el tratamiento de la hipertensión arterial; de estos fármacos se han estudiado con similares resultados el valsartan, eprosartan, candesartan, y losartan, este último tiene la propiedad además de aumentar la excreción urinaria de ácido úrico.

Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la disfunción endotelial

El endotelio vascular, más que funcionar como un simple tejido, ha sido evaluado en las últimas décadas, en cuanto a sus complejas funciones que lo han considerado como un órgano. Estas funciones se pueden resumir en tres principales en los cuales interviene regulando: a) la contractilidad de la pared de los vasos sanguíneos en respuesta a hormonas o factores circulantes y locales; b) la interacción vaso-plaqueta y la producción local de factores coagulantes y la producción de trombos, y fi-

nalmente, c) la proliferación y/o migración de células musculares lisas hacia la íntima, que conducirán al estrechamiento vascular.

Las funciones del endotelio, en condiciones fisiológicas, se mantienen en un delicado equilibrio que puede ser modificado por diversas patologías, entre ellas la hipertensión arterial. La disfunción endotelial ocurre con prevalencia similar a la de la hipertrofia ventricular izquierda.⁹

El endotelio controla la respuesta vascular mediante la liberación de varias sustancias, incluidos factores relajantes (óxido nítrico, prostaciclina, PGI₂, péptido natriurético tipo C) y factores contráctiles (tromboxano A₂, prostaglandinas H₂, angiotensina I, con varias isoformas, endotelina 1), que intervienen en la patogénesis de la hipertensión arterial, debido a un desbalance entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras y lleva implícito un daño inicialmente mecánico sobre la pared del vaso y como consecuencia una remodelación con cambios en la estructura vascular. Se presume que los pacientes hipertensos tienen una bioactividad disminuida del óxido nítrico y por ello una menor respuesta vasodilatadora y un aumento en la permeabilidad endotelial mediada por endotelina.

Los fármacos inhibidores de la ECA mejoran la función endotelial con dilatación a través de la inhibición de la conversión de la angiotensina I tisular, la cual disminuye en óxido nítrico. Este efecto benéfico sobre el endotelio ocurre incluso en pacientes normotensos, como se ha estudiado con quinapril y en menor cuantía con captopril. El efecto de fármacos bloqueadores de los receptores de la angiotensina tienen efectos similares a los IECA, al aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico y aumentar la actividad de la superóxido dismutasa, la principal enzima antioxidante de la pared arterial.¹⁰ Los agentes β bloqueadores interfieren con la producción endotelial de sustancias protrombóticas por interacción con el sistema simpático. Los calcioantagonistas mejoran la función endotelial a consecuencia de disminuir los niveles de endotelina y los radicales libres de oxígeno.

Los demás agentes antihipertensivos ejercen su efecto benéfico sobre la función endotelial, básicamente en reducir el daño mecánico sobre el endotelio al disminuir la tensión arterial.

Conclusiones

La hipertensión arterial afecta diversos órganos en forma específica, en el corazón y en el riñón los cambios inducidos por la hipertensión pueden ser potencialmente reversibles. Los mecanismos del daño a órganos parecen ser mediados por la lesión endotelial que produce la hipertensión considerando al endotelio vascular como un órgano, cuya función sufre un desequilibrio. Otro de los mecanismos involucrados es la apoptosis acelerada que se ha documentado ocurre experimentalmente. La hipertrofia ventricular izquierda, consecuencia de la hipertensión, es un poderoso factor de riesgo que eleva la morbilidad y uno de los objetivos del tratamiento antihipertensivo es el de revertir la hipertrofia, lo cual es posible a través de intervenciones terapéuticas, tanto la modificación en el estilo de vida como con fármacos antihipertensivos. La nefroesclerosis hipertensiva resultado de la lesión que produce el efecto mecánico de la hipertensión es posible identificarla y monitorizarla con determinaciones de albuminuria, aunque la práctica de esto es poco extendida, el tratamiento antihipertensivo es capaz de retrasar e incluso detener la progresión del daño renal. De acuerdo con los resultados de los diversos estudios, los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, son más eficaces que los demás tipos de fármacos en revertir la hipertrofia ventricular, disminuir la proteinuria, retardar o detener la progresión del daño renal y reestablecer la función endotelial, así como el de normalizar el proceso de apoptosis alteradas por la hipertensión. Esto sugiere que probablemente la angiotensina y los efectos que produce sobre los órganos y los vasos sean los principales responsables de la lesión ocasionada por la hipertensión arterial.

Referencias

1. KAPLAN NM: *Clinical Hypertension*; 1998, 7a. ed. Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
2. HAMET P: *Apoptosis in target organs of Hypertension*. Hypertension 1995; 26: 642-648.
3. STEFANEC T: *Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease?* Chest 2000; 117(3): 841-54.
4. ICHIHARA S, SENBONMATSU T, PRICE E, ICHIKI T, GAFNEY A, INAGAMI T: *Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension*. Circulation 2001; 104: 346-351.
5. SCHMIEDER RE: *Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies*. JAMA 1996; 275(19): 1507-13.
6. HAMET P, DEBLOIS D: *Endothelial and myocyte apoptosis- role of angiotensin II*. Can J Cardiol 2001; 17(suppl A): 26A-8A.
7. HORNYCH A, ASMAR R: *Microalbuminuria and arterial hypertension*. Presse Med 1999; 28(11): 597-604.
8. MAKI DD, MA JZ, LOUIS TA, KASISKE BL: *Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function*. Arch Intern Med 1995; 155: 1073-80.
9. SCHIFFRIN EL: *Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they predictor outcome in response to antihypertensive therapy?* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001; 10(5): 617-24.
10. Horning B, Landmesser U, Kohler C, Ahlersmann D, Spiekermann S, Christoph A, Tatge H, Drexler H: *Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase*. Circulation 2001; 103(6): 799-805.