Capítulo 99

ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

José Alfie

Palabras clave

Volumen minuto, resistencia periférica, volumen plasmático, renina, aldosterona.

Abreviaturas utilizadas

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II
BB: betabloqueantes
BCC: bloqueantes de los canales de calcio
HSA: hipertensión sistólica aislada
HTA: hipertensión arterial
IECA: inhibidores de la enzima de conversión
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
RP: resistencia periférica
VM: volumen minuto

Síntesis Inicial

La hipertensión arterial es una condición de origen multifactorial en la cual diferentes factores iniciadores convergen en mecanismos presores comunes: aumento de la resistencia periférica y/o aumento del volumen minuto. Clásicamente, el enfoque de tratamiento antihipertensivo es empírico. Sin embargo, la evaluación fisiopatológica no invasiva permite inferir la contribución relativa de cada uno de los mecanismos presores y, de esta manera, personalizar el tratamiento.

IMPLICANCIAS DEL AUMENTO DE LA RESISTENCIA EN LA REGULACIÓN DEL FLUJO

El aumento de la RP, la característica distintiva de la HTA, es la expresión hemodinámica de alteraciones funcionales y estructurales de los vasos de resistencia (tabla 99-1). Los vasos de resistencia regulan tanto la PA como el flujo sanguíneo tisular, adecuando el tono arteriolar y el reclutamiento capilar a la demanda metabólica de cada tejido. La ley de Poiseuille (véase fórmula adjunta) indica que las variaciones en el radio (r) se relacionan de manera exponencial con el flujo (Q).

$$Q = \frac{\pi r^4 P}{8 \eta L}$$

Ley de Poiseuille

Esto significa que pequeñas variaciones del radio de la microvasculatura se traducen en grandes cambios del flujo sanguíneo, y que en un contexto de alta resistencia el flujo se mantiene a expensas de aumento de la presión (P).

La adaptación del tono arteriolar a los cambios de la PA (vasodilatación en respuesta a la hipotensión y vasoconstricción en respuesta a la HTA) permite que el flujo a los órganos nobles (cerebro y miocardio) y el filtrado glomerular se mantengan constantes ("autorregulación"). El remodelado estructural de los vasos de resistencia limita la capacidad de "autorregulación", lo que torna al flujo más dependiente de la PA.

DESAJUSTE ENTRE RESISTENCIA Y VOLUMEN COMO MECANISMO DE HIPERTENSIÓN

Normalmente, la RP y el VM mantienen una relación inversa: el aumento de uno condiciona la disminución del otro,

Tabla 99-1 Efecto hemodinámico y hormonal de los fármacos antihipertensivos ↑aumento; ↓ disminución; ↔ sin cambio; ↑o⊥aumento o sin cambio; ↓o⊥ disminución o sin cambio.

Grupo de fármaco	Frecuencia cardíaca	Volumen minuto	Resistencia periférica	Volumen plasmático	Actividad renina plasmática
Diuréticos	↔	↔	↓	↓ o ⊥	↑
β-Bloqueantes	↓	↓	↓ o ⊥	↑ o ⊥	↓
α-Bloqueantes	↑ o ⊥	↑ o ⊥	↓	↑ o ⊥	↔
Bloqueantes cálcicos	↑ o ↓	↑ o ↓	↓	↔	↑ o ⊥
Inhibidores ECA	↔	↔	↓	↔	↑
Vasodilatadores directos	↑	↑	↓	↑	↑

manteniendo la PA constante. Por ejemplo, al aumentar la ingesta de sal, la RP disminuye para acomodar al aumento del VM. La pérdida de esta reciprocidad entre ambas fuerzas hemodinámicas resulta en HTA.

La fig. 99-1 ilustra la secuencia de alteraciones hemodinámicas de dos modelos hemodinámicamente opuestos de HTA secundaria, la estenosis renovascular y el aldosteronismo primario. En el primer ejemplo, la caída de la presión distal a la estenosis de una de las arterias renales estimula la secreción de renina y la cascada de reacciones enzimáticas que finalmente convierten al angiotensinógeno en angiotensina II. La vasoconstricción sistémica resultante causa HTA, que intenta restablecer la perfusión del riñón isquémico. El riñón contralateral responde a la HTA con aumento de la natriuresis, con la consiguiente contracción del volumen plasmático. Este tipo de HTA responde a los fármacos que inhiben la renina (BB, inhibidores directos de renina) o la angiotensina II (IECA, ARA). Por el contrario, los diuréticos exageran la contracción de volumen plasmático y la secreción de renina.

En el aldosteronismo primario, la máxima expresión de HTA dependiente de exceso de volumen, la secreción autónoma de aldosterona reduce la secreción de renina hasta niveles cercanos a cero. La vasoconstricción secundaria a la hipervolemia aumenta la PA y de esta manera intenta contrarrestar el efecto antinatriurético.

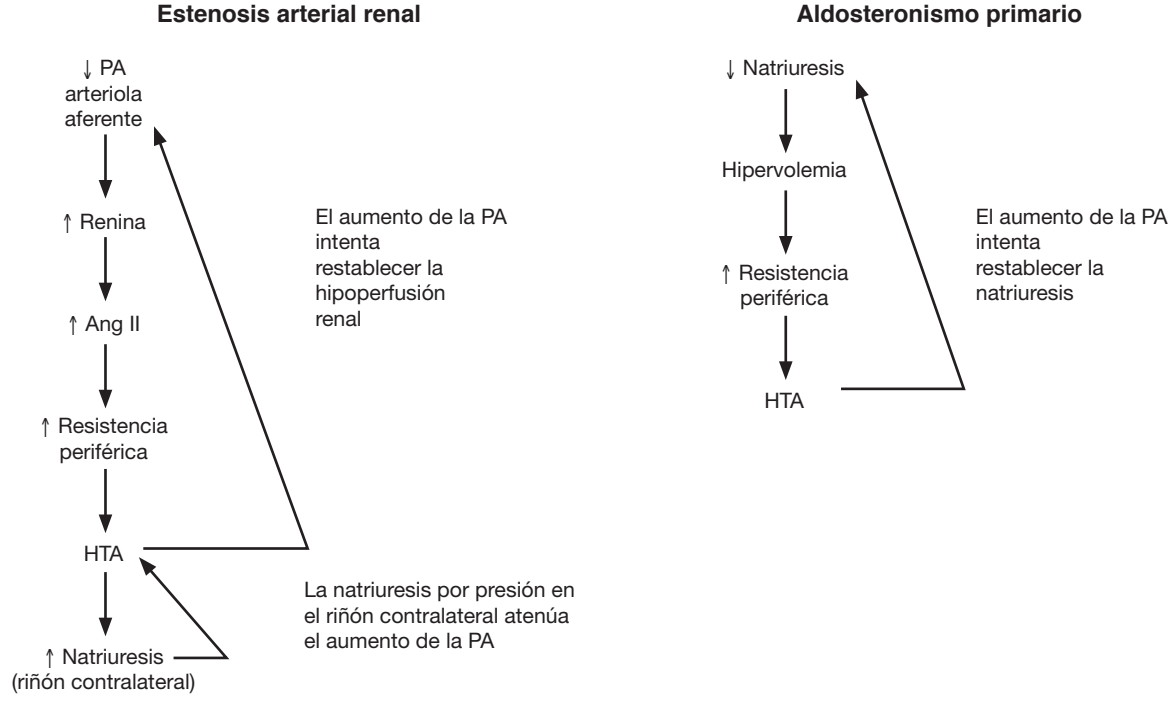

Figura 99-1. Secuencia de cambios hemodinámicos en la hipertensión renovascular y en el aldosteronismo primario. En la hipertensión por estenosis de una arteria renal, el mecanisnmo presor primario es el aumento de la resistencia periférica. Secundariamente, el volumen minuto disminuye por aumento compensador de la natriuresis por presión en el riñón contralateral. En el aldosteronismo primario, el aumento de la resistencia periférica es un fenómeno secundario a la expansión de volumen. La hipertensión normaliza el volumen minuto por el mecanismo de natriuresis por presión.

En analogía a estos ejemplos, podemos diferenciar dos perfiles hemodinámicos de HTA esencial. En un extremo del espectro hemodinámico se encuentra la HTA con alta RP y bajo VM.[1] En ellos, el volumen plasmático está contraído de manera proporcional a la severidad de la HTA[1] (por redistribución del líquido intravascular al intersticial y por aumento de la natriuresis). El correlato humoral es el aumento de la renina y la aldosterona. En este contexto, los diuréticos y los BB exageran la patente de bajo gasto cardíaco y alta RP. En el extremo opuesto se encuentran los hipertensos con aumento del VM y RP normal o aumentada. En este caso, el mecanismo iniciador de la HTA es la hipervolemia, resultante de una limitada capacidad renal para excretar una sobrecarga de sodio. En este caso, el aumento de la resistencia es secundario a la hipervolemia y busca retornar el VM a la normalidad a través del mecanismo de "natriuresis por presión".[2,3] El correlato humoral de la expansión de volumen es la supresión de la renina y la aldosterona circulantes. La manera racional de normalizar la RP y la PA de estos pacientes es corregir el factor que condicionó la retención de volumen (aumentando la capacidad para excretar sodio).

La magnitud de la disminución de la PA en respuesta a la restricción de sal refleja cuán dependiente es el riñón de la PA para aumentar la natriuresis ("sensibilidad a la sal"). En este sentido, la HTA resistente muestra mayor disminución de la PA en respuesta a la restricción de sal, lo que indica un pronunciado defecto de la natriuresis[4] (fig. 99-2). En estos pacientes, la hidroclorotiazida en dosis bajas resulta insuficiente para revertir la retención hidrosalina y la HTA, y puede requerirse la combinación de diuréticos para bloquear la reabsorción de sodio en distintos sitios del nefrón ("bloqueo secuencial del nefrón").[5]

La secreción de renina, el paso limitante que regula la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mantiene una relación recíproca con el volumen extracelular. En circunstancias de restricción de sal, la renina circulante aumenta de manera compensadora para mantener la PA. En la situación opuesta, la expansión de volumen suprime la secreción de renina. Así, una renina suprimida constituye una medida indirecta de exceso de volumen, mientras que un aumento de la renina indica que la PA es dependiente de vasoconstricción mediada por angiotensina II.[6]

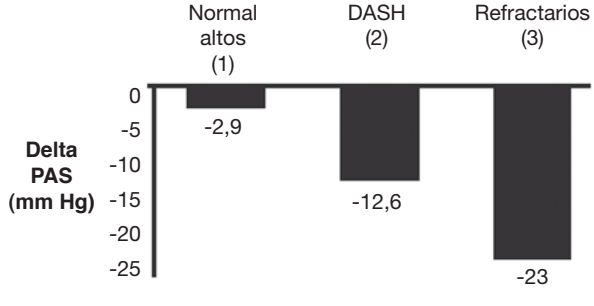

Figura 99-2. El mayor descenso de la presión arterial sistólica (PAS) en respuesta a la dieta hiposódica en los hipertensos refractarios al tratamiento farmacológico indica una mayor sensibilidad a la sal en este grupo de pacientes. 1) JAMA.1992;267:1213-20; 2) NEJM.2001;344:3-1; y 3) Hypertension.2009;54:475-81.

Típicamente, la HTA sensible a la sal es dependiente de volumen y tiene la renina suprimida. En este grupo están incluidas la HTA esencial, que responde a variaciones genéticas de la reabsorción tubular de sodio, disminución de la masa renal o activación de los receptores mineralocorticoideos,[7] y causas secundarias de HTA, como el aldosteronismo primario y las formas monogénicas que afectan la función del nefrón distal (síndromes de Liddle, exceso aparente de mineralocorticoides, Gordon). En estas circunstancias, los diuréticos corrigen la sobrecarga de volumen, la RP y la PA.

Un subtipo de hipertensos sensibles a la sal, los "no moduladores", se distinguen por tener renina normal o aumentada. Estos pacientes no suprimen la renina en respuesta al consumo de sal, y mantienen una alta resistencia vascular sistémica y renal[8,9] que restringe la capacidad natriurética. Estas alteraciones se revierten al inhibir la síntesis o el efecto de la angiotensina II.

EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: HEMODINAMIA Y RENINA

Aunque la meta terapéutica en la HTA es disminuir la PA, esta se debería alcanzar, preferentemente, corrigiendo y no acentuando la alteración hemodinámica subyacente.[10,11] Usando métodos no invasivos (cardiografía por impedancia, ecocardiografía, medicina nuclear) podemos conocer la patente hemodinámica del paciente y elegir el fármaco antihipertensivo de manera acorde (tabla 99-1). Por ejemplo, el efecto antihipertensivo de los BB tradicionales, como el propranolol, es mediado a expensas de la disminución del VM. Este efecto puede ser adecuado cuando el perfil circulatorio es hiperdinámico o para contrarrestar la cardioestimulación que puede cancelar la respuesta hipotensora a un vasodilatador. Aunque el efecto hipotensor inicial de los diuréticos es mediado por disminución de la volemia y del VM, en el largo plazo el descenso de la PA es mantenido a expensas de menor RP. Sin embargo, los BB y los diuréticos no deberían ser la elección adecuada en el paciente con elevada RP y bajo VM (excepto que el mecanismo involucrado sea la insuficiencia cardíaca). En el extremo opuesto, los vasodilatadores no son la opción ideal cuando el defecto hemodinámico subyacente es el aumento del VM. Muchas veces la patente hemodinámica no está polarizada, con RP elevada en relación al VM, aunque normal en términos numéricos.

Con excepción de los BCC no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) y los alfa bloqueantes, el resto de los fármacos antihipertensivos alteran los niveles de renina y aldosterona. Los BB inhiben la secreción de renina dependiente del sistema nervioso simpático. En contraste, el aliskiren (inhibidor directo de la renina) suprime la actividad enzimática, lo que promueve un aumento reactivo de la concentración de renina. Los IECA, los ARA, los diuréticos, los BCC dihidropiridínicos y los vasodilatadores directos aumentan la secreción de renina (tabla 99-1). La ausencia de aumento

reactivo de la renina en un paciente tratado con alguno de estos fármacos puede ser un indicador de hipervolemia.

Es esperable que los niveles de aldosterona, la principal hormona retenedora de sal, disminuyan con fármacos que inhiben la renina, la enzima de conversión, o que bloqueen a los receptores AT1. Una concentración de aldosterona normal bajo tratamiento con inhibidores de la renina o de la angiotensina indica una reactivación de la secreción de aldosterona por mecanismos alternativos.

SITUACIONES "ESPECIALES"

Lo desarrollado hasta aquí nos sirve como punto de partida para inferir la fisiopatología del paciente integrando hallazgos clínicos y hemodinámicos. Sin embargo, muchas veces debemos reelaborar el razonamiento inicial sobre la base de la respuesta obtenida. Algunas situaciones a considerar son las siguientes:

1. La edad, la función cardíaca y la función renal son factores confundidores que modifican el perfil hemodinámico y el nivel de renina. La insuficiencia cardíaca condiciona hipervolemia con disminución del VM y aumento compensador de la RP, la renina y la aldosterona. En contraste, la insuficiencia renal promueve hipervolemia y aumento del VM, que suprime la renina. La edad se asocia a disminución del VM (secundario a disminución de la masa magra), aunque con disminución de la renina (secundaria a disminución de la masa renal). En ambas situaciones, enfermedad renal y edad avanzada, la renina disminuida puede inducir a falso diagnóstico de aldosteronismo primario.[12]
2. El hematocrito y la función tiroidea son variables a tener en cuenta al momento de interpretar la patente hemodinámica.
3. Con el tiempo, la alteración hemodinámica inicial experimenta un fenómeno de transición hacia un creciente aumento de la RP y disminución del VM, lo que dificulta la identificación de dicho mecanismo.[13,14]
4. El tratamiento puede estimular mecanismos contrarreguladores (activación neurohormonal, retención de volumen) y convertir una HTA dependiente de aumento de RP en dependiente de volumen, y viceversa.
5. A veces, el tratamiento farmacológico no consigue revertir el defecto hemodinámico subyacente, ya sea porque el tratamiento no es el correcto, porque la dosis es insuficiente, porque la alteración es perpetuada por factores estructurales (rarefacción vascular, rigidez arterial, pérdida de masa renal, expansión adiposa en el seno renal), por una intensa activación nerviosa simpática o por una causa secundaria de HTA.
6. La actividad de renina plasmática representa una medida indirecta del volumen intravascular. En la preclampsia, una condición caracterizada por contracción del volumen plasmático e intensa vasoconstricción, la actividad y la concentración de renina plasmática y la aldosterona disminuyen respecto del embarazo normal.[15]
7. El aumento de la renina circulante puede indicar HTA neurogénica (activación simpática e inhibición parasimpática).[14] La activación de los receptores beta-1 adrenérgicos ubicados sobre las células yuxtaglomerulares estimulan la secreción de renina. En este caso, la patente circulatoria es de tipo hiperdinámica, al menos en su etapa inicial.[14]

PERFIL HEMODINÁMICO Y PATENTE DE HIPERTENSIÓN

Entre los médicos existe el concepto generalizado de que el nivel de la PAD es proporcional al grado de aumento de la RP. Esto es cierto en sujetos jóvenes, en quienes un aumento desproporcionado de la PAD respecto de la PAS generalmente indica un perfil de alta RP y bajo VM (en ellos existe un paralelismo entre el volumen de los latidos y la amplitud de la presión diferencial). En cambio, en la HSA del anciano la PAD es normal o baja aunque la RP sea alta.[16] Esto se explica porque la rigidez arterial se opone al efecto de la resistencia sobre la PAD. Este fenómeno permite comprender por qué el riesgo cardiovascular se relaciona de manera inversa al nivel de PAD en ancianos con HSA.

Lo opuesto ocurre en individuos con elevada complacencia arterial, ya sea porque sus arterias son elásticas, o porque el diámetro arterial está patológicamente aumentado (por ej., obesidad o aneurisma de la aorta). En la obesidad, el diámetro arterial aumenta como adaptación al aumento del volumen de los latidos. En estos casos, la capacidad de la aorta para amortiguar la PA durante el ciclo cardíaco está aumentada. El resultado es una PAS desproporcionadamente menor al VM y una PAD desproporcionadamente mayor al nivel de RP. Esto permite comprender el predominio de la patente diastólica de HTA de los obesos[17] y de los pacientes con aortas aneurismáticas.

CONCLUSIONES

Idealmente, el tratamiento de la HTA debería reducir la PA preservando el flujo sanguíneo tisular. La elección razonada del tratamiento basado en indicadores fisiopatológicos, en contraposición con el enfoque empírico de "prueba y error", permitiría alcanzar esta meta.

Bibliografía sugerida

1. Tarazi, R.C. Hemodynamic Role of Extracellular Fluid in Hypertension. Circ Res 1976; 38(suppl II):73-83
2. Guyton, A.C. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control--its infinite gain! Hypertension 1990; 16: 725-730
3. Schmidlin, O.; Sebastian, A.F. y Morris, R.C. Jr. What Initiates the Pressor Effect of Salt in Salt-Sensitive Humans? Observations in Normotensive Blacks. Hypertension 2007;49:1032-1039
4. Pimenta, E.; Gaddam, K.K. y col. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009; 54:475-481

5. Bobrie, G.; Frank, M. y col. Sequential nephron blockade versus sequential renin angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded, endpoint study. J Hypertens 2012; 30: 1656-1664
6. Laragh, J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am J Hypertens 2001; 14:397-404
7. Shibata, H. y Itoh, H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. Am J Hypertens 2012; 25:514-523
8. Williams, G.H. y Hollenberg, N.K. Sodium-sensitive essential hypertension: emerging insights into an old entity. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:423-447
9. Sánchez, R.A.; Ramos, F. y col. Parallel Renal and Extremity Blood Supply Abnormalities in Nonmodulation. Responses to ACE Inhibition. Hypertension 2003; 41:919-924
10. Lund-Johansen, P. Effects of antihypertensive therapy on the hemodynamics of hypertension: Clinical implications. Clinical Therapeutics 1986; 8:382-397
11. Julius, S. Are different hemodynamic patterns of antihypertensive drugs clinically important? Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: S125-S128
12. Stowasser, M.; Ahmed, A.H. y col. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res 2012; 44:170-176
13. Omvik, P.; Gerdts, E.; Myking, O. y Lund-Johansen, P. Similar central hemodynamics in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. Blood Press 1999; 8:233-241.
14. Brown, M.A.; Wang, J. y Whitworth, J.A. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. Clin Exp Hypertens1997; 19:713-726.
15. Julius, S.; Schork, N. y Schork, A. Sympathetic hyperactivity in early stages of hypertension: the Ann Arbor data set. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl 3): S121-S129.
16. Galarza, C.R.; Alfie, J. y col. Diastolic pressure underestimates age-related hemodynamic impairment. Hypertension 1997;30:809-816
17. Chirinos, J.A.; Franklin, S.S.; Townsend, R.R. y Raij, L. Body mass index and hypertension hemodynamic subtypes in the adult US population. Arch Intern Med 2009;169:580-586