

En todo el mundo, ha quedado bien establecido que al menos el 33% de los pacientes con HAS no ha sido diagnosticado, por lo que los programas de salud tanto públicos como de organismos privados dedicados a la salud, tuvieron un importante retroceso, con lo que las curvas de mortalidad se aplanaron y detuvieron su tendencia favorable a disminuir y el número global de pacientes con HAS no tratada y complicaciones derivadas de ella, aumentó considerablemente. Estos hechos corren en paralelo con la situación, perfectamente bien definida, de que el 95% de los pacientes con HAS no tienen una etiología conocida y caen bajo el rubro de “causa primaria”, frecuentemente asociada a obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y tabaquismo, situaciones que incrementan el riesgo global total, del que se debe tener un concepto integral. Esto tiene como consecuencia que las complicaciones letales vayan en aumento, por lo que ahora el número de pacientes con cardiopatía isquémica es mayor, el porcentaje de individuos con insuficiencia cardiaca se duplicó desde mediados de los años noventa y ha permanecido en aumento constante y el nivel de pacientes que incumplen con su tratamiento alcanza del 50 al 60%.

Dentro de los aspectos epidemiológicos me parece adecuado precisar algunos aspectos en cuanto a la HAS como factor de riesgo. Hasta fechas muy recientes, se consideraban sinónimos a la elevación de la presión arterial y a la HAS, pero en la actualidad la información sugiere que la enfermedad es mucho más que una presión sanguínea elevada, lo que ha permitido que participe en acuñar el término de riesgo cardiovascular total. Un factor de riesgo se entiende como un elemento o característica biológica, conducta o enfermedad que aumentan, con su presencia, las posibilidades de contraer una enfermedad cardiovascular, que puede llevar al paciente a la muerte, como el infarto del miocardio, la insuficiencia cardiaca y muerte súbita. Este término fue empleado por primera vez en 1961, cuando se inició el estudio epidemiológico en la población de Framingham. Los factores de riesgo se clasifican en: factores mayores los cuales son el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipidemia. Los factores menores predisponentes son los que, estando presentes, denotan mayor riesgo, aunque resultan menos importantes que los mayores e incluyen a la obesidad, la inactividad física, la historia familiar de cardiopatía isquémica, la raza y los factores psicosociales, mientras que los factores menores condicionales son los que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular pero no tienen una evidencia definitiva de un papel causal porque su potencial aterogénico es menor en comparación con los factores mayores y porque su frecuencia en la población puede no ser suficientemente grande dentro de los estudios epidemiológicos. Estos factores son la hipertrigliceridemia, la hiperhomocistinemia, los factores de coagulación alterados tales como el fibrinógeno elevado, el inhibidor de la activación del plasminógeno y la lipoproteína (a). Estos factores menores no se

aplican en fórmulas para reconocer riesgos, sin embargo su amplia distribución mundial incrementará el número de individuos que califican para tratamiento médico. Otra clasificación es sobre la base de si son modificables tales como el tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial o no modificables tales como herencia, género y edad.

La fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) es compleja. En ella intervienen múltiples factores que tienen, en su mayoría, una base genética. Sin embargo, entre todos estos factores ha podido mostrarse que es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) el que tiene mayor importancia puesto que, de algún modo, condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI₂), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del factor ouabaína-sensible o FDE, del tromboxano A₂ (TxA₂) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas.

Por lo dicho, presentaremos una revisión exhaustiva de lo que conocemos hoy acerca del SRAA que, debiera llamarse, sistema renina(s)-angiotensina(s)-aldosterona, pues sabemos que existen más de una renina y también más de una angiotensina, con distintas y específicas actividades biológicas.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

La renina es una enzima peptídica de la superfamilia de las aspartil-proteasas, con un PM de 37 000 a 40 000. Se forma a partir de la prorenina, almacenada en gránulos secretores en el interior de las células, de donde puede salir a la circulación en forma intacta o procesada como renina, secretada de una manera regulada.

La prorenina circulante permanece intacta y, aunque su papel en la homeostasis permanece desconocido, se ha sugerido que sirve como reservorio para la generación de renina en los tejidos periféricos.

La primera producción, a partir de angiotensinógeno o sustrato de la renina (una alfa 2 globulina de origen hepático), es la angiotensina I (decapéptido relativamente inactivo). La AI se convierte en el octapéptido angiotensina II (A II), pero también puede formarse una angiotensina 1-7 (A1-7) de actividad vasodepresora, identificada principalmente en la gestación normal.

La AII es convertida luego en el heptapéptido angiotensina III (AIII). En los seres humanos, la AIII posee solo 15 a 30% de la actividad de la AII, está presente en

pequeñas concentraciones y su significado fisiológico es incierto. Se ha postulado que intervendría principalmente en la liberación de aldosterona a partir de la células de la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal. También ha sido detectado un hexapéptido, angiotensina IV (AIV), cuyo receptor AT4 ha sido identificado en los túbulos renales y que intervendría en el transporte tubular de sodio y de agua.

La reacción de AI a AII es catalizada por una enzima, la enzima convertidora o ECA, localizada en los capilares pulmonares, la membrana luminal de las células endoteliales, el glomérulo y otros órganos.

El sitio más importante de expresión del gen de la renina está constituido por las células yuxtglomerulares del riñón, aunque es también expresado, en menor cantidad, en otros tejidos tales como las suprarrenales, el músculo liso vascular, los testículos y los ovarios.

La secreción de renina por las células yuxtglomerulares está controlada por señales intrarrenales tales como la presión de perfusión renal y la composición del líquido tubular y extrarrenales, debidas a cambios en la ingesta de sodio, potasio o calcio y por el sistema nervioso simpático. La secreción de renina refleja la influencia de estas numerosas señales, integradas por las células yuxtglomerulares a través de diversos mensajeros secundarios intracelulares, tales como el AMP cíclico y el calcio citosólico. Las células yuxtglomerulares están localizadas en la arteriola aferente del glomérulo y captan los cambios o variaciones de la presión de perfusión: ante una presión reducida se aumenta la secreción y ante un aumento de la presión de perfusión se inhibe la secreción de la renina.

Existen otros factores circulantes susceptibles de modificar la secreción de renina; así por ejemplo, la AII inhibe la secreción de renina independientemente de sus efectos constrictores sobre los vasos renales. Cuando se reducen los niveles circulantes de AII, la secreción de renina aumenta en forma importante. La hormona natriurética auricular (FAN) y la arginina-vasopresina (AVP) inhiben la secreción de renina. La ACTH estimula su secreción, lo que es capaz de explicar la variación diurna del nivel de renina, que es mayor en la mañana y disminuye a lo largo del día (ritmo circadiano), lo mismo que el ritmo de secreción de la ACTH y el cortisol.

Esta variación es susceptible de tener implicaciones clínicas, en el sentido de que el nivel de renina constituye un factor de riesgo para el infarto del miocardio en los

pacientes hipertensos, siendo este (el infarto) más frecuente en las horas de la mañana.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es conocido desde hace más de un siglo, pero nuestra comprensión de sus complejos mecanismos, es aún incompleta. El papel del sistema reninaangiotensina-aldosterona en la regulación de la presión sanguínea es fundamental para la homeostasis, pero esta función puede verse contrarrestada por un conjunto de efectos patogénicos en el sentido de provocar injuria arterial. Ejerciendo su acción mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y vías de señalización molecular, la angiotensina II desempeña papeles claves en el remodelamiento vascular y la inflamación. Estos son los procesos que llevan al daño de los órganos-blanco y a la mortalidad cardiovascular; las pequeñas arterias de resistencia son aparentemente tan vulnerables como las arterias más grandes de conducción. Los diversos agentes farmacológicos que bloquean al sistema reninaangiotensina-aldosterona, en diversos puntos a lo largo de su eje han reducido de modo significativo la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal. Estos agentes farmacológicos, algunos de los cuales antagonizan o revierten el proceso de remodelamiento y la inflamación, más allá de sus efectos de reducción de las cifras tensionales, son susceptibles de conferir beneficios adicionales en la prevención de la enfermedad vascular precoz, como lo analizaremos detalladamente en un próximo artículo.

Los nuevos valores para presión arterial normal, establecidos por el JNC8, se fundamentan en el mejor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial. La importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y de los sistemas relacionados con él, aparece tener así fundamental valor. El SRAA es un sistema de gran importancia fisiológica, pues es vital para la salud vascular y la función renal normal, regulando la homeostasis hidroelectrolítica, la filtración glomerular, la actividad túbulo-intestinal, el balance córtico-medular, la reabsorción y la secreción de aniones, entre otras acciones. Su estimulación excesiva es causa de graves e importantes efectos negativos sobre la dinámica vascular y las relaciones vásculo-tisulares, elementos pivotaes en la patogenia de la hipertensión arterial.

Las nuevas cifras de presión arterial normal, establecidas y recomendadas por el JNC8 reflejan así la actividad fisiológica del sistema en cuestión y de los otros sistemas ligados a este, actividad que señala que, con estas cifras tensionales, se asegura que todas las acciones propias de este sistema modulador se hallan perfectamente reguladas.

La meta del tratamiento es evitar la elevación de la tensión arterial para prevenir el daño de los órganos diana sin causar efectos indeseables ni cambios inaceptables al estilo de vida. Este aspecto es crucial y depende de una buena relación médico-paciente. No es admisible que el cardiólogo tratante deje de informar a sus pacientes de las expectativas del manejo y que no lo apoye de modo firme para que los cambios se logren, para lo cual debe “predicar con el ejemplo”.⁸ Entre las medidas que el médico debe implementar en todo paciente con HAS se encuentran: 1. Control de peso: Se sugiere llevar al paciente a un índice de masa corporal menor a 30. Está demostrado que por cada 10 kg de reducción en el peso se llegan a disminuir de 5 a 20 mm/Hg las cifras sistólicas de presión. 2. La dieta rica en frutas y vegetales y con pocas grasas saturadas puede incidir en una reducción de las cifras sistólicas hasta de 8 mm/Hg. 3. La dieta baja en sal con 2 g de sodio al día puede disminuir las cifras sistólicas de 8 a 10 mm/Hg. 4. La actividad física aeróbica durante 30 minutos continuos por lo menos 4 veces a la semana ayuda a controlar el peso y puede disminuir las cifras de TA en 4 a 9 mm/Hg además de ofrecer una gran cantidad de beneficios ya conocidos. La reducción en el consumo de alcohol es de gran importancia en el paciente hipertenso. Los pacientes que reducen en forma significativa su consumo pueden disminuir sus cifras sistólicas de 4 a 6 mm/Hg. La prescripción de un programa aeróbico, una dieta adecuada e individualizada, el abandono del tabaquismo y reducir el consumo de etanol, tienen un gran beneficio en todas las personas, por lo que los médicos debemos preocuparnos por informar a los pacientes de este cambio en su estilo de vida, antes de prescribir medicamentos. En cuanto al tratamiento farmacológico, conviene mencionar que en las últimas 4 décadas han sido desarrollados múltiples medicamentos para el manejo de la HAS, aunque es de llamar la atención que hasta fechas muy recientes aparece un nuevo fármaco después de 10 años sin que hubiera innovaciones. En la HAS, más que en otras enfermedades cardiovasculares, la individualización guiada por la evaluación de cada caso y la experiencia del cardiólogo tratante, definen los fármacos que habrán de emplearse en el tratamiento.

Tradicionalmente, el diagnóstico de HTA se basa en la medición de la PA en la consulta médica. Así entonces, se considera a un paciente como hipertenso cuando presenta repetidamente cifras mayores o iguales a 140/90mmHg.

Universalmente no hay un número aceptado de mediciones ni de visitas necesarias para el diagnóstico de HTA. Las guías internacionales no son muy específicas y todas recomiendan varias mediciones en la consulta en días diferentes, en otras palabras luego de varias “visitas”. Así por ejemplo: el informe norteamericano JNC VI establece que el diagnóstico de HTA debe estar basado en el promedio de 2 o más visitas después de una inicial de tamizaje y que lecturas adicionales deberían ser tomadas en cada visita si las 2 primeras difieren en $>5\text{mmHg}$. A su vez, las guías de la OMS/ISH recomiendan que el diagnóstico de la HTA esté basado en múltiples mediciones de la PA, efectuadas en varias visitas en días distintos, pero sin especificar en cuántas visitas. En cambio, las guías británicas NICE son más precisas y recomienda realizar dos o más mediciones en cada visita en hasta cuatro ocasiones diferentes. Esta última recomendación se basa en que modelos matemáticos sugieren que la mayor sensibilidad y especificidad se logra con dos determinaciones cada vez en 4 visitas en diferentes días.

Las guías chilenas GES de HTA, señalan que: “hipertensión arterial corresponde a la elevación persistente de la presión arterial sobre límites normales, que por convención se ha definido en $\text{PAS} \geq 140\text{mmHg}$ y $\text{PAD} \geq 90\text{mmHg}$ ”. Además, las guías chilenas GES proponen para confirmar el diagnóstico de HTA utilizar el perfil de PA, que consiste en realizar al menos dos mediciones adicionales de PA en cada brazo, separados al menos de 30 segundos, en días distintos y en un lapso no mayor a 15 días. Si los valores difieren por más de 5mmHg , se debe tomar lecturas adicionales hasta estabilizar los valores. Se clasificará como hipertenso a personas cuyo promedio de mediciones sea mayor o igual a $140/90\text{mmHg}$.

En todas las guías se enfatiza la importancia de varias mediciones de la PA y en diferentes ocasiones, debido a: la disminución de las cifras de PA con las sucesivas mediciones, lo que está relacionado con el fenómeno de alerta que

presentan muchos pacientes, con el fenómeno estadístico de regresión a la media, y a la variabilidad intrínseca de la PA como toda variable biológica.

La AHA señala que es bien reconocido que el poder predictivo de múltiples mediciones de la PA es mucho mayor que una sola medición en la consulta, y que cuando se toma una serie de mediciones, la primera es típicamente la más alta. La AHA recomienda un mínimo de 2 mediciones que deben realizarse a intervalos de al menos 1 minuto, y el promedio de esas lecturas debe ser usado para representar la PA del paciente. Si hay diferencia entre la primera y la segunda medición mayor a 5mmHg, deben ser obtenidas 1 o 2 mediciones adicionales, y a continuación, se utiliza el promedio de estas lecturas múltiples.

Los estudios clínicos randomizados en pacientes hipertensos utilizan dos o más determinaciones en dos o más visitas. En la mayoría de estos estudios se rigen por las recomendaciones de la AHA. Estudios clínicos más recientes como el estudio SPRINT (*The Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) utilizaron equipos automáticos que efectúan 3 mediciones de la PA, dando como valor final el promedio de la segunda y tercera medición de la PA.