

Antihipertensivos en el síndrome metabólico

Anti-hypertensive drugs in metabolic syndrome

DORA INÉS MOLINA DE SALAZAR • MANIZALES

Resumen

El síndrome metabólico tiene dos aspectos básicos que son la base fisiopatológica de las múltiples manifestaciones del mismo: la resistencia a la insulina y el adipocito de la grasa visceral. Los adipocitos resistentes a la insulina poseen todos los elementos del sistema renina –angiotensina. Estas interacciones metabólicas entre el sistema renina-angiotensina del adipocito, la acción de la insulina y la resistencia a la insulina, explican en parte los hallazgos en cuanto a la reducción del riesgo de progresión a diabetes y mejoría en parámetros de resistencia a la insulina de los estudios realizados con IECA y ARA II (UKPDS, HOPE y MICROHOPE, meta análisis del ABCD, CAPPP, FACET Y UKPDS, LIFE y

VALUE). Los ARA II pueden actuar en dos vías diferentes, Vía PPAR-gama disminuyendo la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la inflamación, y vía angiotensina II disminuyendo la proliferación celular, la hipertensión y la oxidación. (**Acta Med Colomb 2005; 30: 170-173**)

Palabras clave: *adipocitos, obesidad, angiotensina II, inhibición de los receptores AT 1, síndrome metabólico.*

Dra. Dora Inés Molina de Salazar: Médico Internista M.D FACP (Hon), Profesora Asociada de la Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Ex presidente ACMI. Manizales

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

Summary

There are two basic aspects to metabolic syndrome which constitute the pathophysiological basis for its multiple manifestations: insulin resistance and visceral fat adipocytes. Insulin-resistant adipocytes possess all the elements of the renin-angiotensin system. These metabolic interactions between the adipocyte's renin-angiotensin system, insulin action and insulin resistance, explain in part the findings relating to a reduced risk of progression to diabetes and the improvement of the insulin-resistance parameters in trials using ACE inhibitors and ARA II (UKPDS, HOPE and MICROHOPE, meta-analyses of ABCD, CAPPP, FACET and UKPDS, LIFE and VALUE). The ARA II may act along two different pathways: via the PPAR-gamma by reducing insulin resistance, dislipidemia and inflammation, and via the angiotensin II pathway by diminishing cell proliferation, hypertension and oxidation. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 170-173*)

Key words: *adipocytes, obesity, angiotensin II, AT I-receptor inhibition, metabolic syndrome.*

Introducción

La resistencia a la insulina es el eje de las diversas alteraciones que configuran el síndrome plurimetabólico y forman un conjunto de factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la resistencia a la insulina es un factor de riesgo que casi nunca se da solo y se convierte en el común denominador del síndrome plurimetabólico. Hoy sabemos que hay factores genéticos importantes que favorecen la aparición de la resistencia a la insulina y también conocemos que el endotelio vascular es la estructura donde operan los mecanismos que conducen finalmente al compromiso cardiovascular.

El síndrome metabólico tiene dos aspectos básicos que son la base fisiopatológica de las múltiples manifestaciones del mismo: la resistencia a la insulina y el adipocito de la grasa visceral. La resistencia a la insulina se asocia con intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, C-HDL bajo, LDL pequeñas y densas, hipertensión, disfunción endotelial y estado procoagulante. Es importante resaltar que la disfunción endotelial se produce no sólo por la presencia de cualquiera de estas alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome, sino también por efecto directo de la resistencia a la insulina sobre el endotelio. En estudios experimentales se ha mostrado que el endotelio de vasos de pacientes resistentes a la insulina produce menos óxido nítrico, más superóxido, endotelina, y además, el metabolismo del ácido araquidónico se dirige más a la producción de tromboxano A2 y prostaglandina H2, dando como resultado menor respuesta dilatadora y mayor contracción vascular. El adipocito de la grasa visceral es la principal célula endocrina y paracrina en el desarrollo y mantenimiento del síndrome metabólico y sus complicaciones cardiovasculares.

Los adipocitos resistentes a la insulina poseen todos los elementos del sistema renina-angiotensina. El adipocito

tiene tanto receptores AT-I como AT-II, y se ha demostrado que la angiotensina II promueve la expresión de TNF- α , resistina, leptina y adiponectina. Esto convertiría a esta vía metabólica del adipocito en un blanco muy interesante para intervenir farmacológicamente, con el fin de disminuir las complicaciones cardiovasculares que se asocian con la resistencia a la insulina. La angiotensina II por medio de la activación del complejo proteico JAK2 es capaz de inhibir la activación del sustrato de insulina IRS-1 y así impedir su unión al receptor de insulina autofosforilado, lo cual en última instancia disminuye la migración de los GLUT 4 a la superficie celular aumentando la resistencia a la insulina.

Se ha demostrado que la angiotensina II inhibe la captación de glucosa inducida por insulina en el músculo y en el adipocito, y reduce la producción de glicógeno, este fenómeno puede ser secundario a la disminución en la traslocación de la GLUT 4.

El síndrome metabólico se ha constituido en una epidemia del mundo occidental y su desarrollo está estrechamente relacionado con la globalización, la modernización, la migración y los cambios en el estilo de vida hacia una vida más sedentaria.

El objetivo principal del tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con síndrome metabólico es la reducción de la morbilidad y de la mortalidad mediante el método menos costoso, riesgoso e incómodo que sea posible. Sin embargo, para poder evaluar la efectividad del tratamiento debe haberse establecido una meta, que actualmente se da en cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica. Si bien se busca evitar las complicaciones, llegar a las cifras propuestas como meta ha mostrado una adecuada relación con la prevención de complicaciones.

La meta en HTA es la cifra máxima que se puede tolerar como resultado terapéutico y por debajo de la cual se ha demostrado una reducción significativa de los principales riesgos asociados con la hipertensión. En hipertensión arterial las cifras meta son 140 mmHg para la presión arterial sistólica y 90 mmHg para la presión arterial diastólica. El objetivo terapéutico es obtener cifras por debajo de estos límites, tan bajo como sea tolerado por el paciente de manera segura y cómoda. Se ha demostrado que llevar la presión por debajo de los límites establecidos de 140/90 mmHg puede ser particularmente útil para evitar eventos cerebrovasculares, para preservar la función renal o evitar su deterioro y para prevenir, detener o controlar la insuficiencia cardíaca.

En pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica la cifra de presión arterial debe ser menor a 130/80 mmHg y en falla renal crónica y proteinuria mayor a 1 gramo, la cifra de presión arterial debe ser menor a 125/75 mmHg.

Por lo tanto una adecuada intervención no farmacológica y farmacológica debe tenerse en cuenta, y analizar porque la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial no llegan a la meta, si es por insuficiente adherencia a los cambios en el estilo de vida, a la medicación o por medica-

mentos, combinaciones o dosis incorrectas. De manera que la decisión correcta debe incluir no solamente el medicamento apropiado sino la dosificación y cantidad adecuada, y las medidas adicionales para control de otros factores. Debe recordarse que la evaluación clínica en la consulta, de la efectividad del tratamiento debe incluir no solamente el control de las cifras sino el control de los factores de riesgo agregados para enfermedades renales, cardíaca, cerebral y vascular. Se ha mostrado por ejemplo que quienes fuman tienen menos protección contra enfermedad cardiovascular cuando se agrega tratamiento farmacológico a la HTA.

Si bien el adecuado manejo en la terapia no farmacológica es importante llevando al paciente a tener estilos de vida saludable, no debe demorarse el inicio de la terapéutica farmacológica en pacientes en riesgo alto.

El tratamiento farmacológico de la presión arterial ha demostrado reducción no sólo de las complicaciones relacionadas con la HTA sino también de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y eventos cerebrovasculares respecto de la mortalidad global. Los efectos benéficos se han podido demostrar tanto en hombres como en mujeres, en todos los rangos de edad (incluso con mejores resultados en aquellos por encima de los 60 años), a través de los diferentes rangos de elevación de las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica y media y virtualmente en todas las agrupaciones étnicas, puras y mezcladas.

Algunos factores que aumentan la severidad de la HTA deben llevar al clínico a iniciar un tratamiento farmacológico más temprano y siempre dirigido al control estricto de la presión, con las metas como objetivo. Tales factores son la historia de enfermedad coronaria previa o actual, la historia de enfermedad cerebrovascular o la agrupación de los factores de riesgo para enfermedad coronaria, cerebrovascular o renal, tales como tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico, historia familiar de enfermedad coronaria prematura o de dislipidemias, historia de enfermedad renal o uso obligado y prolongado de medicamentos que pueden lesionar el riñón o empeorar los factores de riesgo, como corticosteroides o ciclosporina.

En el paciente obeso o con síndrome metabólico la causa de su hipertensión se debe principalmente a aumento del tono adrenérgico y aumento del volumen plasmático, con retención hidrosalina, se benefician principalmente de las medidas de reducción calórica y de peso, ejercicio y restricción de sodio, siendo los medicamentos más útiles en estos pacientes son los IECA y los ARA-II.

Tradicionalmente se contraindicaron los bloqueadores beta en el paciente hipertenso con diabetes, por el riesgo del bloqueo de las manifestaciones de hipoglucemia y por la posibilidad de alteraciones metabólicas. Sin embargo, los resultados del estudio UKPDS no confirmaron estos efectos y mostraron que no hubo diferencias en esos aspectos entre quienes recibieron los bloqueadores beta y los que no los recibieron.

Debe considerarse la posibilidad de que un paciente reciba, en un futuro inmediato, un medicamento con el cual pueda haber interacciones. En el paciente diabético de diagnóstico reciente, el uso de anticálcicos no hidropiridínicos puede interferir con las sulfonilúreas que recibirá en un futuro cercano.

El VII JNC recomienda que todos los pacientes, bien sea prehipertensos o hipertensos, deben adoptar las modificaciones de estilo de vida recomendadas, entre las cuales se incluyen el control de peso (mantener índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9), la ingestión baja de sal, la actividad física frecuente, el consumo moderado de alcohol y la dieta rica en frutas, vegetales y baja en grasas saturadas.

El manejo farmacológico se inicia en los estados I y II de HTA o en HTA con indicaciones imperativas, con diuréticos tiazídicos a dosis bajas y si no hay control adecuado adicionar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), betabloqueadores (B) o calcioantagonistas (CA), según criterio del médico tratante. Si no se logra llegar a la meta planteada se debe usar la combinación de dos o más medicamentos antihipertensivos en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes hipertensos que presentan situaciones especiales como obesidad y síndrome metabólico: la obesidad definida como índice de masa corporal mayor o igual a 30, es un factor de riesgo para el desarrollo de HTA y enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico de acuerdo con NCEP-ATP III y la IDF (Federación Internacional de Diabetes) incluye la presencia de tres o más de los siguientes factores: obesidad abdominal (circunferencia de cintura mayor de 90 cm en hombres y mayor de 80 cm en mujeres), intolerancia a la glucosa (glicemia en ayunas \geq 100 mg/dL), PA mayor de 130/85 mmHg, triglicéridos \geq 150 mg/dL y HDL menor de 40 en hombres o menor de 50 en mujeres.

Los pacientes que pertenecen a este grupo deben hacer modificaciones en el estilo de vida y recibir tratamiento para cada uno de los componentes del síndrome metabólico.

En el ATP III el programa de educación nacional de colesterol (NCEP) resaltó la importancia del síndrome metabólico como factor de riesgo múltiple para enfermedad cardiovascular, y lo definió como objetivo secundario de tratamiento después del colesterol -LDL.

El medicamento antihipertensivo inicial en el paciente con síndrome metabólico debe suministrarse en la dosis más baja útil para hacer aumento a medida que se requiera. Con esto se mantienen los costos en el mínimo, se evitan los efectos adversos y se mantiene la opción de aumento de dosis, sin cambio de medicamento.

Se ha observado mejor adherencia en los medicamentos que pueden administrarse una sola vez al día, lo cual debe constituirse en una meta para la selección de medicamento. Secundariamente, la administración dos veces al día le

sigue en posibilidad de cumplimiento. Cuanto más sencilla sea la toma del medicamento mayor será la posibilidad de que el paciente lo tome regularmente.

También deben preferirse aquellos fármacos con una mejor relación de picos (concentraciones máximas en sangre) y valles (períodos de concentración mínima) que facilitan la cobertura total y cifras controladas durante todo el día.

El estudio MRFIT ha mostrado claramente que la pérdida de 5 a 6 kg de peso produce efectos metabólicos y en la presión arterial significativos, aun si el paciente tiene mucho más sobrepeso. El ideal es, llevar al paciente a un IMC de 25 kg/m² o al menos ayudarlo a perder 10% del peso.

En condiciones de hiperglucemia y de productos de glucosilación avanzada (AGEs), se activa la NADPH oxidasa que en el endotelio es una enzima fundamental para la producción del ion superóxido y para activación de los complejos proteicos JAK y STAT; ésta pareciera ser la vía principal de la interacción entre la angiotensina y la acción de la insulina.

Estas interacciones metabólicas entre el sistema renina-angiotensina del adipocito, la acción de la insulina y la resistencia a la insulina, explican en parte los hallazgos en cuanto a la reducción del riesgo de progresión a diabetes y mejoría en parámetros de resistencia a la insulina de los estudios realizados con IECA y ARA II (UKPDS, ABCD, HOPE y MICROHOPE, metaanálisis del ABCD-CAPPP-FACET y UKPDS; LIFE y VALUE).

En los estudios preclínicos, desde 1995 se demostró que existe una interacción entre la angiotensina II y los sustratos del receptor de insulina - IRS1 e IRS2, así como en la PI-3 kinasa, lo que podría explicar la asociación de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.

Más adelante, varios estudios mostraron cómo la adición de un ARA II aumentó la fosforilación del receptor de insulina, del IRS1 y la traslocación de GLUT 4.

En el estudio clínico Island, recientemente publicado, además se mostró que irbersartán redujo los niveles séricos de marcadores inflamatorios como IL-6, PAI-1 y mejoró la función endotelial en pacientes con síndrome metabólico.

Se ha postulado que el mecanismo por el cual el bloqueo de la angiotensina disminuye estas adipokinas y marcadores, como la PCR, es la disminución de la diferenciación de preadipocitos en adipocitos grandes y resistentes a la insulina.

La adiponectina es la única de las adipokinas producidas por el adipocito que tiene efectos benéficos: disminuye las moléculas de adhesión, la adhesión de monocitos, los concentrados de LDL oxidado subintimal, las células espumo-

sas y la proliferación y migración de células del músculo liso vascular; mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos libres (AGL) y la gluconeogénesis. Los niveles altos de adiponectina se relacionan con un riesgo menor de eventos cardiovasculares.

Se ha encontrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina aumenta los niveles de adiponectina.

También en algunos estudios con irbersartán y telmisartán se ha mostrado que el bloqueo de los receptores de angiotensina II induce la actividad de los receptores PPAR gamma en preadipocitos. Este constituiría otro mecanismo por el cual los ARA II contribuyen a la disminución de la resistencia a la insulina.

En conclusión, los ARA II tendrían una ventaja adicional en el proceso de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular cuando se usan en pacientes hipertensos con síndrome de resistencia a la insulina porque estarían actuando por dos vías diferentes, vía PPAR-gamma disminuyendo la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la inflamación, y vía angiotensina II disminuyendo la proliferación celular, la hipertensión y la oxidación.

Bibliografía

1. **D'Achiardi RE, Garcia PK, Urrego JC.** Hipertensión arterial: diagnóstico, manejo e impacto de las recomendaciones del Séptimo Comité Nacional Conjunto. *Asociación Colombiana de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular* 2003; **1**:13-24.
2. **Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al.** Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation inflammation and genetics. *Circulation* 1995; **91**:2488-96.
3. **Cooke JP, Tsao PS.** Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; **14**:653-55.
4. **Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW.** Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; **74**:1141-48.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
6. **Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A.** Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; **349**:454-57.
7. **Lever AF, Ramsay LE.** Treatment of hypertension in the elderly. *J hypertens* 1995; **13**:571-79.
8. **Luscher TF.** Angiotensin, ACE inhibitors and endothelial control of vasomotor tone. *Basic Res Cardiol* 1993; **88**:S15-S24.
9. **Natali A, Ferrannini E.** Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; **33**:417-29.
10. First International Congress on "Prediabetes" and the metabolic syndrome. Epidemiology, Management and prevention of diabetes and Cardiovascular disease. Berlin, Germany 2005.
11. **Dzau VJ.** Tissue renin-angiotensin system: physiological and pharmacologic implications. *Circulation* 1998; **77** (supl 1): I-1-I-13.
12. **Rozo U, D'Achiardi R, Suárez N, Pineda M, Dennis R, Vélez P.** Hipertensión arterial. 1ra Ed. Bogotá 2002; 613p. **FALTA EDITORIAL**
13. **Pi-Sunyer FX.** Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obesity Research* 2004; **12**:S174-S80.