

# HIPERTENSION ARTERIAL

## INTRODUCCION

J. M. MORA

Aunque los mecanismos productores de la hipertensión arterial esencial (HTAE) no están completamente definidos, sí se conocen suficientemente sus complicaciones a nivel cardíaco, vascular, nervioso y renal, al igual que la disminución constante de la morbilidad y mortalidad con su tratamiento adecuado, existiendo algunas reservas con respecto a la enfermedad coronaria.

Hoy se acepta que la hipertensión ligera (tensiones diastólicas entre 90 y 104 mm Hg), también debe tratarse una vez identificada, ya que constituye un riesgo en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares o de infarto del miocardio. En principio, el tratamiento será higiénico y dietético, con especial énfasis en el control de peso y en la restricción de sodio y de grasas. Se sabe que con dietas en las cuales la relación entre grasas poli-insaturadas y grasas saturadas se lleva a valores superiores a 1,5 en lapsos tan cortos como tres semanas, se han obtenido reducciones importantes de las cifras tensionales.

La HTAE es generalmente asintomática y mal puede confiarse en la aparición de alguno de los supuestos síntomas para su detección y en tal sentido debe informarse a la comunidad; en igual forma hay que proceder con los pacientes hipertensos para que no condicionen los controles médicos y muchísimo menos la toma de medicamentos a tales supuestos síntomas.

Si la HTAE constituye el 90% de todas las hipertensiones y si del 10% restante por lo menos la mitad no es curable, la realidad es que el 95% de los casos no requieren exámenes complementarios complicados y costosos y que solamente ante la sospecha de una hipertensión potencialmente curable, fundamentada en una historia clínica muy cuidadosa, hay que recurrir a procedimientos más elaborados, esta vez con las mínimas restricciones posibles.

Pecando de simplistas, los exámenes para un paciente con HTAE se limitan a: nitrógeno ureico o creatinina, colesterol y glucosa en sangre y un examen parcial de orina muy bien hecho tanto en las determinaciones químicas como en el examen del sedimento. En nuestro medio quedan excluidos el electrocardiograma, la radiografía de tórax y la potasemia, los cuales en otros medios pueden considerarse indispensables pero que no es aplicable entre nosotros mientras no se modifiquen las condiciones presupuestales que permitan efectuarlos sin menoscabo de realizaciones prioritarias.

El calcio en la capa muscular media de las arterias condiciona en forma importante su contractilidad y el aumento permanente en tal sitio conlleva a su hiperplasia e hipertrofia y este hecho, al perpetuarse, permite la transformación fibroblástica con la consiguiente fibrosis y aumento permanente de las resistencias periféricas. Actualmente se dispone de sustancias que modifican el transporte transmembranoso de los iones  $Ca^{++}$  extracelulares a las células del músculo liso que se muestran muy promisorias para el tratamiento de la HTAE. Hablando de transporte iónico transmembranoso, el grupo del doctor Garay del Hospital Necker de París ha detectado que el flujo neto del  $Na^+$  y del  $K^+$  en los eritrocitos de hipertensos secundarios no difiere del de las personas normales y que en los hipertensos esenciales la relación del flujo neto  $Na^+/K^+$  es inferior, siendo esta disminución debida a un mayor ingreso del potasio en los hipertensos benignos y a una disminución en el egreso del sodio en la hipertensión acelerada. En un 50% de los hijos de familias en que uno de los progenitores es hipertenso, se encuentra alteración de la relación en el flujo transmembranoso  $Na^+/K^+$  y en la totalidad de las familias en las que ambos padres eran hipertensos. Esta anorma-

lidad se presenta en pacientes con insuficiencia renal terminal, sean o no hipertensos. Esta experiencia, en caso de confirmarse, sería de gran interés para identificar a hipertensos potenciales y verificar si ciertas medidas higiénicas, ambientales o aun medicamentosas, pudieran modificar su evolución o prevenir su aparición.

En relación con la prostaciclina (PG12), que de acuerdo con la excelente exposición que nos hará el doctor Moncada no tiene mayores indicaciones en el tratamiento de la HTAE, debe tenerse en cuenta que en el síndrome de Bartter que para algunos está íntimamente relacionado con un aumento en la PG12, la ausencia de hipertensión se atribuye a cierta resistencia vascular a los efectos

presores de la angiotensina II y de la norepinefrina.

Dada la interrelación entre la tensión arterial, la contractilidad vascular (pre y post-carga) y el gasto cardíaco, no es de extrañar que drogas inicialmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión tengan indicaciones diferentes y muy importantes, como ha sucedido con los vasodilatadores y con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I que han demostrado su utilidad en diversos tipos de insuficiencia cardíaca.

---

Dr. José María Mora: Profesor Titular, Escuela Militar de Medicina; Internista, Hospital Santa clara, Bogotá, D. E.

---

## PROSTACICLINA: FISILOGIA Y USOS CLINICOS

E. A. HIGGS, S. MONCADA

**Prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub>.** La prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (para las estructuras ver Figura 1) son ambos derivados del ácido araquidónico, un ácido graso presente en los fosfolípidos de las membranas celulares. El tromboxano A<sub>2</sub> es un potente agente vasoconstrictor inestable (t 30 sec a 37°C) generado por las plaquetas, en tanto que la prostaciclina, también inestable (t 3 min a 37°C) induce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria. La prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub>, en términos biológicos, representan los polos opuestos del mismo mecanismo hemostático para la regulación de la agregabilidad plaquetaria *in vivo*. La manipulación de este mecanismo de control afectará la formación de trombos y coágulos hemostáticos.

La generación del tromboxano A<sub>2</sub> en las plaquetas es inhibida por la aspirina y otras drogas tipo aspirina, y por ello antes del descubrimiento de la prostaciclina, la aspirina era ampliamente promovida como droga antitrombótica. Sin embargo, ahora es evidente que estas drogas también inhiben la formación de prostaciclina en la pared vascular

y, por consiguiente, tienden a neutralizar las influencias de control tanto del tromboxano A<sub>2</sub> como de la prostaciclina. Aun así, la utilización de la aspirina como instrumento farmacológico para investigar la interacción entre la prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub> ha sido fructífera. La aspirina es altamente activa contra la ciclo-oxigenasa plaquetaria *in vivo* e *in vitro*. Además, este efecto es de larga duración puesto que la aspirina acetila el sitio activo de la enzima produciendo una inhibición irreversible. Las plaquetas no pueden sintetizar nuevas proteínas y tampoco pueden reemplazar la ciclo-oxigenasa. Por lo tanto, la inhibición sólo será superada por las nuevas plaquetas que entran en la circulación después de que el bloqueo de la ciclo-oxigenasa en los megacariocitos haya desaparecido.

**Generación de la prostaciclina por la pared vascular.** La prostaciclina es el principal producto del ácido araquidónico en todas las arterias y venas hasta ahora investigadas. Es un potente agente hipotensor y vasodilatador de todos los lechos vasculares probados para éstas y otras acciones de la

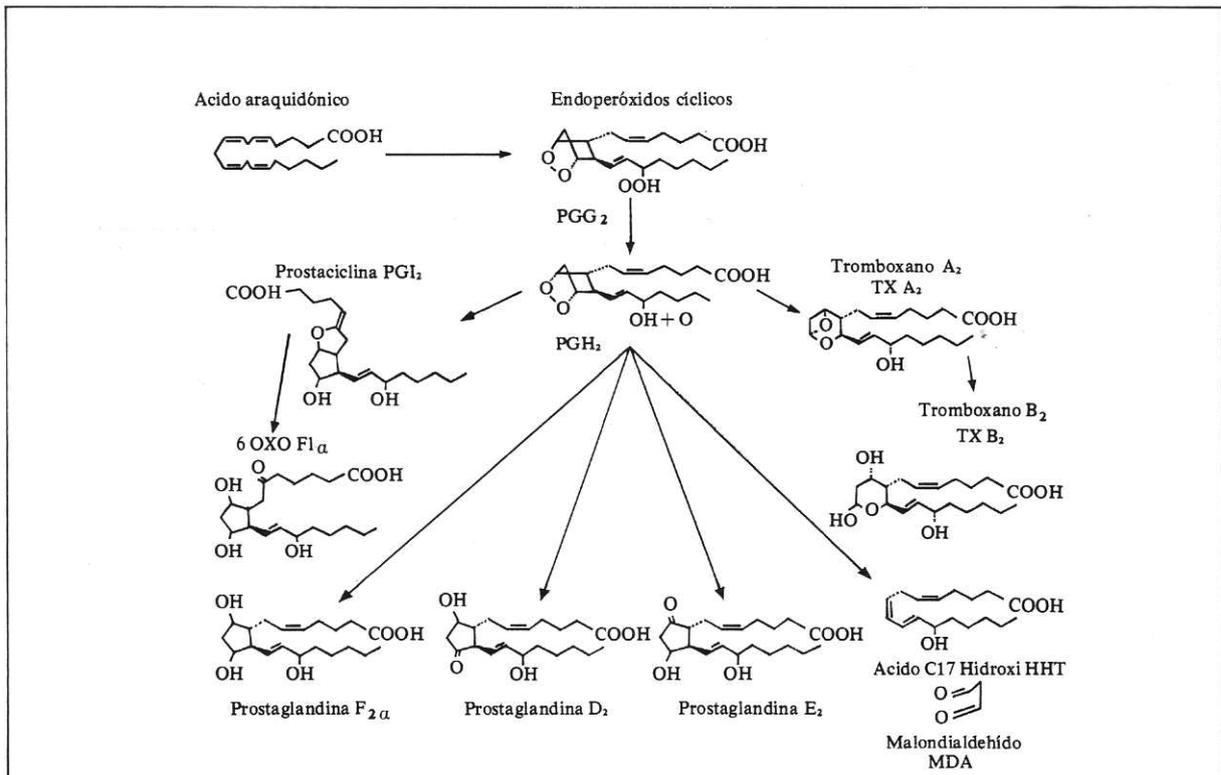


Figura 1. Vía de la ciclo-oxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico.

prostaciclina sobre el sistema cardiovascular, ver ref. (1). No se sabe mucho acerca de la microcirculación pero los microvasos, en particular los capilares, aislados del cerebro de rata generan predominantemente prostaciclina. La habilidad de la pared de los grandes vasos para sintetizar la prostaciclina es mayor en la superficie de la íntima y disminuye progresivamente hacia la adventicia. La producción de prostaciclina en cultivos de células de paredes vasculares también muestra que las células endoteliales son las más activas productoras de prostaciclina.

Inicialmente, se demostró que los microsomas de los vasos, en ausencia de los cofactores, podían utilizar los endoperóxidos de las prostaglandinas, pero no el ácido araquidónico, para sintetizar prostaciclina. Posteriormente, se demostró que el tejido vascular fresco podía utilizar ambos precursores aunque los endoperóxidos eran mejores substratos. Además, los microsomas de los vasos, los anillos vasculares frescos o las células endoteliales tratadas con indometacina cuando se incubaban con plaquetas, podían generar una actividad anti-agregante

tipo prostaciclina. La liberación de esta sustancia era inhibida por el ácido 15-hidroperoxi-araquidónico (15-HPAA) y otros hidroperóxidos de ácidos grasos conocidos como inhibidores selectivos de la formación de prostaciclina. De estos y otros datos concluimos que la pared vascular puede sintetizar prostaciclina no sólo a partir de sus propios precursores endógenos sino también de los endoperóxidos de prostaglandinas liberados por las plaquetas, sugiriendo así una cooperación bioquímica entre las plaquetas y la pared vascular (1). La adherencia de la plaqueta a la pared vascular, conocida como una de las primeras respuestas al daño, podría facilitar la aproximación necesaria para tal cooperación. Se debe aún verificar esta propuesta *in vivo* y el desarrollo de compuestos antitrombóticos basados en la inhibición selectiva de la TXA<sub>2</sub> sintetasa podría tener éxito sólo si se realiza este mecanismo de transferencia de los endoperóxidos de la plaqueta a la pared vascular.

Es también posible que los elementos formes de la sangre como los leucocitos, productores de endoperóxidos y TXA<sub>2</sub>, puedan

interactuar con la pared vascular para promover la formación de prostaciclina. Además, los leucocitos mismos producen prostaciclina en la sangre completa, especialmente en presencia de los inhibidores de la tromboxano sintetasa (2). Así, la prostaciclina podría regular el comportamiento de los leucocitos y ayudar a controlar su actividad durante la respuesta inflamatoria.

Al usar tejido vascular humano fresco, no encontramos ninguna diferencia con la producción *in vitro* de prostaciclina por venas y arterias. No se había detectado previamente ninguna diferencia en la producción de prostaglandina por venas y arterias en los vasos de bovinos. Sin embargo, se ha demostrado que en conejos, ratas y perros las arterias producen más prostaciclina que las venas. Además, las células de cultivos de arterias pulmonares humanas producen más prostaciclina que aquéllas obtenidas de venas pulmonares. En los injertos venosos "arterializados" (de la carótida a la yugular) implantados en perros hasta por seis semanas, el tejido venoso, si bien se ha arterializado desde el punto de vista estructural, mantuvo una producción menor de prostaciclina que la arteria carótida (3). Estas observaciones sugieren que efectivamente puede haber una diferencia bioquímica en las células de los dos sistemas.

La prostaciclina es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria hasta ahora descubierto; es 30 a 40 veces más potente que la  $PGE_1$  y más de 1.000 veces más activa que la adenosina. *In vivo*, la prostaciclina aplicada localmente en bajas concentraciones inhibe la formación del trombo debido al ADP en la microcirculación de la bolsa de la mejilla del hámster y administrada sistemáticamente al conejo previene la formación del trombo inducido eléctricamente en la arteria carótida y prolonga el tiempo de sangría. La duración de estos efectos *in vivo* es corta; desaparecen 30 minutos después de su administración. La prostaciclina desagrega las plaquetas *in vitro*, en circuitos extracorpóreos en donde se han formado agrupaciones plaquetarias en las fibras de colágeno y en la circulación del hombre. Además, inhibe la formación del trombo en un modelo de arteria coronaria en el perro cuando se ad-

ministra local o sistemáticamente y protege contra la muerte súbita (se piensa que es debida a la agrupación plaquetaria) inducida por el ácido araquidónico intravenoso en los conejos (4).

En la sangre a  $37^\circ C$ , la actividad de la prostaciclina (medida por bioanálisis en músculo liso vascular) tiene una vida media de 3 minutos. Recientemente, se ha informado que la prostaciclina tiene una estabilidad prolongada en el plasma y en la sangre (5) y que esto puede asociarse con la unión a la albúmina o con su metabolismo a 6 oxo- $PGE_1$ . Lo pertinente de estas observaciones con la actividad biológica real sigue siendo poco claro. El pH alcalino aumenta la estabilidad de la prostaciclina (6) de tal modo que a un pH de 10,5 a  $25^\circ C$ , tiene una vida media de 100 horas. Se estabiliza como preparación farmacéutica de secado por congelación y puede reconstituirse para su uso en el hombre en una solución amortiguadora de glicina alcalina.

**Mecanismo de acción.** La prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria estimulando la adenil-ciclasa, originando un aumento de los niveles del AMPc en las plaquetas. Al respecto, la prostaciclina es  $\mu Gho$  más potente que la  $PGE_1$  o la  $PGD_2$  y el aumento persiste por un tiempo mayor. La prostaciclina también es un fuerte estimulante directo de la adenil-ciclasa en preparaciones aisladas de membrana. La prostaciclina, la  $PGE_1$  y la  $PGD_2$  aumentan la actividad de la adenil-ciclasa al actuar sobre dos receptores diferentes en la membrana plaquetaria. La  $PGE_1$  y la prostaciclina actúan en uno, mientras que la  $PGD_2$  actúa en el otro. Estos y otros resultados sugieren que el receptor de  $PGE_1$  previamente reconocido en las plaquetas, es de hecho el receptor de la prostaciclina.

No existen muchos estudios detallados sobre el mecanismo de acción de la prostaciclina. Al contrario del  $TXA_2$ , la prostaciclina facilita el secuestro del  $Ca^{++}$  (7). Además, se han descrito efectos inhibitorios sobre la fosfolipasa plaquetaria (8, 9) y la ciclo-oxigenasa plaquetaria (10). Todos estos efectos se relacionan con su habilidad de aumentar el AMPc en las plaquetas. La prostaciclina inhibe la agregación inducida por endoperoxidos sugiriendo sitios adicionales de

acción, aún no definidos, pero dependientes del efecto del AMPc (9). La prostaciclina, al inhibir varias etapas en la activación de la cascada metabólica del ácido araquidónico, ejerce un control general de la agregabilidad plaquetaria *in vivo*.

La prostaciclina aumenta los niveles del AMPc en otras células diferentes a las plaquetas. Estas incluyen fibroblastos humanos cultivados, fantasmas de células grasas humanas, homogenados de pulmón del cobayo y leucocitos polimorfonucleares. Así, existe la posibilidad que en estas células una interacción con el sistema tromboxano pueda llevar a una regulación del comportamiento celular similar a la observada en las plaquetas, sugiriendo que el sistema PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> tiene un significado biológico más amplio. Efectivamente, la prostaciclina inhibe la adherencia de leucocitos a la pared vascular, a las fibras de nylon y a las monocapas endoteliales *in vitro*. Recientemente, se ha demostrado que la prostaciclina aumenta el AMPc en la célula endotelial misma y los autores han sugerido que esto podría actuar como un control de retroalimentación negativa para la producción de prostaciclina por el endotelio (11).

**Prostaciclina e interacciones plaquetovasculares.** La actividad anti-agregante de la pared vascular está principalmente relacionada con la liberación de prostaciclina, ya que el ácido 15-HPAA o 13-hidroperoxilinoico (13-HPLA), dos inhibidores de la formación de prostaciclina que no tienen actividad en el sistema ADPasa, anulan la mayoría por no decir que toda la actividad anti-agregante de las células endoteliales vasculares. Resultados similares fueron obtenidos con un antisuero que tenía una reacción cruzada con la prostaciclina y la neutraliza *in vitro*. Las células endoteliales pretratadas con este antisuero pierden la habilidad de inhibir la agregación inducida por el ADP.

Sin embargo, no se sabe aún hasta qué punto la generación de la PGI<sub>2</sub> es responsable de las propiedades tromborresistentes del endotelio vascular. Dejama y col. estudiaron el efecto de la inhibición de la síntesis de PGI<sub>2</sub> por la aspirina en la adhesión plaquetaria al endotelio de revestimiento de la aorta del conejo *in vivo* e *in vitro*. Concluyeron que la

inhibición de la producción de prostaciclina no promueve la adhesión plaquetaria (12).

Curwen y col. obtuvieron resultados similares utilizando una preparación diferente (13). En su experiencia, ni el tratamiento del endotelio vascular con aspirina o indometacina, ni el aumento de la producción de PGI<sub>2</sub> por el ácido araquidónico afectaban la adherencia plaquetaria basal. Sin embargo, en las células endoteliales vasculares transformadas (obtenidas después de una infección viral) había muy poca generación de PGI<sub>2</sub> y la adherencia plaquetaria había aumentado sensiblemente. Esto podría revertirse añadiendo PGI<sub>2</sub> exógeno. Por otra parte, Czervionke y col., utilizando preparaciones lavadas de plaquetas humanas marcadas, no observaron efecto alguno en la adhesión plaquetaria a los cultivos endoteliales humanos. Sin embargo, la adherencia plaquetaria en presencia de trombina aumentó del 4% al 44% después de un tratamiento con 1 mM de aspirina. Paralelo a este aumento había una disminución en la formación de 6-oxo-PGF<sub>2α</sub> de 107 nM a > 3 nM y podía ser revertido al añadir 25 nM de PGI<sub>2</sub> exógeno (14). Se ha demostrado *in vivo* e *in vitro* que el tratamiento con aspirina no mejora la adherencia plaquetaria a la pared vascular (15). Sin embargo, después de la remoción del tratamiento con aspirina al endotelio vascular incrementaba tanto la adherencia como la agregación. Es interesante anotar que estos investigadores estudiaron el tejido vascular de las ratas, conejos y cobayos y encontraron una habilidad decreciente para generar la PGI<sub>2</sub> de las ratas a los cobayos. Además, había una correlación negativa entre la habilidad del tejido vascular de una especie para producir PGI<sub>2</sub> y el grado de adherencia-agregación plaquetaria que fue observada después de la interacción del tejido vascular de-endotelizado con la sangre de los animales *in vivo* (15).

El hecho de que la prostaciclina inhiba la agregación plaquetaria (interacción plaqueta-plaqueta) a concentraciones mucho más bajas a aquéllas necesarias para inhibir la adhesión (interacción plaqueta-colágeno) sugiere que la prostaciclina permite que las plaquetas se adhieran al tejido vascular e interactúen con él, mientras que al mismo tiempo previenen o limitan la formación del trombo. Se ha observado algún grado de inhibición de las interac-

dones del subendotelio plaquetario con bajas concentraciones de prostaciclina a altos índices pero en ninguna de las concentraciones se pudo lograr una inhibición total de la adhesión plaquetaria.

Recientemente, se ha demostrado que poco después de la de-endotelización por balón de aortas de conejos, aparece estrechamente adherida una capa de plaquetas dispersas. Una pequeña reducción de las plaquetas adherentes pudo observarse en animales que recibían prostaciclina, 50-100 ng/kg/min. Tan sólo las concentraciones de 650-850 ng/kg/min podían inhibir esta adhesión plaquetaria (16).

Eldor y col. utilizando un nuevo método para medir la prostaciclina generada por la superficie luminal de un vaso, demostraron que el endotelio vascular es la única fuente de PGI<sub>2</sub> generada en la superficie luminal de la aorta de un conejo (17). Además, después de la de-endotelización con catéter de balón, la capacidad de generación de PGI<sub>2</sub> es anulada y sólo se recupera lentamente después de un periodo de 70 días, concomitantemente con la aparición de nuevas células de la íntima en la superficie vascular. Los autores también observaron en las zonas de-endotelizadas un "tapizado de plaquetas" que desapareció lentamente durante el tiempo de re-endotelización.

Todo este trabajo sugiere que la prostaciclina, aunque no es responsable de todas las propiedades tromborresistentes del endotelio vascular, juega un papel importante en el control de la agregabilidad plaquetaria especialmente en aquellas situaciones en las cuales la reactividad plaquetaria pueda estar incrementada debido a un daño tisular local.

**Prostaciclina en el hombre.** La prostaciclina tiene un efecto potente sobre las plaquetas del hombre. Durante una infusión intravenosa de prostaciclina en voluntarios sanos, en dosis que variaban de 2 a 16 ng/kg/min hay una inhibición de la agregación plaquetaria relacionada con la dosis y este efecto persiste hasta 100 minutos después de la suspensión de la infusión (18, 19). La prostaciclina también dispersa los agregados plaquetarios circulantes.

Otras variables hematológicas tales como el recuento de plaquetas, la concentración del factor plaquetario 3, el tiempo acelerado par-

cial de tromboplastina, el tiempo de protrombina, el tiempo de lisis del coágulo de euglobina, la concentración de los productos de degradación del fibrinógeno y la glucosa sanguínea no son alteradas por la prostaciclina. La prostaciclina causa vasodilatación arteriolar, aumento en la temperatura de la piel y provoca rubor facial en dosis de 2-5 ng/kg/min. El rubor facial ocurrió invariablemente en dosis superiores a 4 ng/kg/min cuando se registraba un aumento de más del 10% en la frecuencia cardíaca. Este rubor limita la extensión de los estudios doble ciego con prostaciclina (18, 19).

Los efectos cardiovasculares de la prostaciclina son de más corta duración que aquéllos sobre las plaquetas y desaparecen a los 15 minutos de haberse terminado la infusión. En el hombre, la actividad de la renina plasmática y el flujo sanguíneo renal aumentan durante la infusión de prostaciclina (20).

Varios sujetos informan haber padecido de cefalea cuando recibían dosis mayores de 8 ng/kg/min. El malestar abdominal central de tipo cólico fue menos frecuente, sin embargo, fue reproducible en un sujeto. El mecanismo preciso de estos efectos gastrointestinales no está claro y no se han estudiado los efectos de la prostaciclina en el tejido gastrointestinal humano.

Sensaciones mal definidas de inquietud y desasosiego fueron experimentadas por sujetos que recibían dosis mayores (8-20 ng/kg/min) de prostaciclina. Cuando se administró una dosis relativamente alta de prostaciclina (50 ng/kg/min) a dos sujetos, ambos experimentaron una debilidad repentina con palidez y náusea, las presiones sistólica y diastólica bajaron y presentaron bradicardia (18).

#### **Potencial terapéutico de la prostaciclina.**

La circulación de la sangre a través de sistemas extracorpóreos hace que la sangre entre en contacto con superficies artificiales que no pueden generar prostaciclina. En el curso de tales procedimientos, ocurren trombocitopenia y pérdida de la función hemostática plaquetaria y contribuyen de manera importante a los problemas hemorrágicos subsiguientes a la hemoperfusión en carbón vegetal y en derivaciones cardiopulmonares pron-

gadas en el hombre (21). La formación de microémbolos durante la derivación cardiopulmonar también puede contribuir a las complicaciones cerebrales que a veces siguen a este procedimiento. En animales sometidos a diálisis renal experimental, hemoperfusión en carbón vegetal y con derivaciones cardiopulmonares, la infusión de prostaciclina durante el procedimiento previno este daño plaquetario y la trombocitopenia, aumentando así la biocompatibilidad del procedimiento. Los agregados plaquetarios en la sangre que retornaba a los animales también fueron reducidos con la infusión de prostaciclina.

Estos hallazgos ya se han confirmado en humanos, en pacientes sometidos a derivaciones cardiopulmonares (22), hemoperfusión en carbón vegetal (23) y hemodiálisis (24) con los mismos resultados benéficos.

La evaluación clínica de la prostaciclina está todavía en su infancia con muchas pruebas en progreso. Se han descrito estudios abiertos e informes de casos individuales en los cuales tanto la actividad inhibitoria plaquetaria como las propiedades vasodilatadoras de la prostaciclina han sido utilizadas. Por consiguiente, los resultados en muchos casos son preliminares, sin embargo, señalan las condiciones en las cuales la terapia con prostaciclina puede ser útil.

Sczceklik y col. han informado beneficios sorprendentes y prolongados luego de la infusión intraarterial de prostaciclina en pacientes con enfermedad aterosclerótica vascular periférica avanzada de miembros inferiores. El dolor en reposo desapareció, las úlceras previamente refractarias cicatrizaron y el flujo sanguíneo muscular medido por depuración de xenon<sup>133</sup> había aumentado de manera significativa por lo menos durante 6 semanas después de la infusión de prostaciclina. Este grupo ha informado ahora acerca de 55 pacientes con enfermedad arterial periférica avanzada de las extremidades inferiores (25).

Existen informes de los efectos benéficos de la prostaciclina en condiciones tales como la obstrucción de la vena central de la retina (26), hipertensión pulmonar (27), enfermedad de las arterias coronarias (28), y púrpura trombótica trombocitopénica (29). Es probable que otras condiciones clínicas puedan

responder al tratamiento con prostaciclina y su posición dentro de la terapéutica (o la de análogos estables) se definirá en los próximos años. Algunas de estas condiciones son la toxemia pre-ecláptica, el síndrome urémico hemolítico, la úlcera péptica, las complicaciones trombóticas asociadas con los rechazos de trasplante y, como se ha sugerido recientemente, la prevención de metástasis tumorales. El descubrimiento de la prostaciclina y su desarrollo consecuente en un agente terapéutico para su uso en el hombre, ciertamente nos ayudará a comprender la naturaleza de las enfermedades cardiovasculares y a mejorar su tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— MONCADA S, VANE JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979; 30: 292-331.
- 2.— FLOWER RJ, CARDINAL DC. Use of a novel platelet aggregometer to study the generation by, and actions of prostacyclin in whole blood. En: VANE JR, BERGSTRÖM S: *EDS Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1979: 211-220.
- 3.— ELDOR A, HOOVER EL, PETT SB Jr, GAY WA Jr, ALONSO DR, WEKSLER BB. Prostacyclin production by arterialized autogenous venous grafts in dogs. *Prostaglandins* 1981; 22: 485-498.
- 4.— MONCADA S. Biological importance of prostacyclin. VIII Gaddum Memorial Lecture. *Br J Pharmacol* 1982, en prensa.
- 5.— GIMENO MJ, STERIN-BORDA L, BORDA ES, LAZZARI MA, GIMENO AL. Human plasma transforms prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) into a platelet antiaggregatory substance which contracts isolated bovine coronary arteries. *Prostaglandins* 1980; 19: 907-916.
- 6.— JOHNSON RA, MORTON DR, KINNER JH, GORMAN RR, McGUIRE JC, SUN FF, WHITTAKER N, BUNTING S, SALMON J, MONCADA S, VANE JR. The chemical structure of prostaglandin X (prostacyclin). *Prostaglandins* 1976; 12: 915-928.
- 7.— KAZER-GLANZMAN R, JAKABOVA M, GEORGE J, LUSCHER E. Stimulation of calcium uptake in platelet membrane vesicles by adenosine 3',5'-cyclic monophosphate and protein kinase. *Biochem Biophys Acta* 1977; 466: 429-440.
- 8.— LAPETINA EG, SCHMITGES CJ, CHANDRABOSE K, CUATRECASAS P. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and prostacyclin inhibit membrane phospholipase activity in platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 76: 828-835.
- 9.— MINKES M, STANFORD M, CHI M, ROTH G, RAZ A, NEEDLEMAN P, MAJERUS P. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate inhibits the availability of arachidonate to prostaglandin synthetase in human platelet suspensions. *J Clin Invest* 1977; 59: 449-454.
- 10.— MALMSTEN C, GRANSTROM E, SAMUELSSON B. Cyclic AMP inhibits synthesis of prostaglandin endoperoxide (PGG<sub>2</sub>) in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 68: 569-576.
- 11.— SCHAFER AI, GIMBRONE MA Jr, HANDIN RI. Endothelial cell adenylate cyclase: activation by catecholamines and prostaglandin I<sub>2</sub>. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 96: 1640-1647.
- 12.— DEJANA E, CAZENAVE JP, GROVES HM, KINLOUGH-RATHBONE RL, RICHARDSON M, PACKHAM MA, MUSTARD JF. The effect of aspirin inhibition of PGI<sub>2</sub> production on platelet adherence to normal and damaged rabbit aortae. *Throm Res* 1980; 17: 453.
- 13.— CURWEN KD, GIMBRONE MA Jr, HANDIN RI. In vitro studies of thromboresistance. The role of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in platelet adhesion to cultured normal and virally transformed human vascular endothelial cells. *Lab Invest* 1980; 42: 366-374.
- 14.— CZERVIONKE RL, SMITH JB, FRY GL, HOAK JC. Inhibitor of prostacyclin by treatment of endothelium with aspirin. *J Clin Invest* 1979; 63: 1089-1092.

- 15.— TSCHOPP TB, BAUMGARTNER HR. Platelet adhesion and mural platelet thrombus formation on aortic subendothelium of rats, rabbits, and guinea pigs correlate negatively with the vascular PGI<sub>2</sub> production. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 402-411.
- 16.— ADELMAN B, STEMERMAN MB, MENDELL D, HANDIN RI. The interaction of platelets with aortic subendothelium: inhibition of adhesion and secretion by prostaglandin I<sub>2</sub>. *Blood* 1981; 58: 198-205.
- 17.— ELDOR A, FALCONE DJ, HAJJAR DP, MINICK CR, WEKSLER BB. Recovery of prostacyclin production by deendothelialized rabbit aorta. Critical role of neointimal smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1981; 67: 735-741.
- 18.— SZCZEKLIK A, GRYGLEWSKI RJ, NIZANKOWSKI R, MUSIAL J, PIETON R, MRUK J. Circulatory and antiplatelet effects of intravenous prostacyclin in healthy man. *Pharmacol Res Commun* 1978; 10: 545-556.
- 19.— O'GRADY J, WARRINGTON S, MOTI MJ, BUNTING S, FLOWER RJ, FOWLE ASE, HIGGS EA, MONCADA S. Effects of intravenous prostacyclin infusions in healthy volunteers - some preliminary observations. En: VANE JR, BERGSTRÖM S, eds. *Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1979: 409-417.
- 20.— FITZGERALD GA, FRIEDMAN LA, MIYAMORI I, O'GRADY J, LEWIS PJ. A double blind placebo controlled crossover study of prostacyclin in man. *Life Sci* 1979; 25: 665-672.
- 21.— VANE JR, BUNTING S, MONCADA S. Prostacyclin in physiology and pathophysiology. En: RICHTER GW, EPSTEIN MA, eds. *International Review of Experimental Pathology*. New York: Academic Press, Inc. 1982; 161-207, en prensa.
- 22.— BUNTING S, O'GRADY J, FABIANI JN, TERRIER E, MONCADA S, VANE JR, DUBOST Ch. Cardiopulmonary bypass in man. En: LEWIS PJ, O'GRADY J, eds. *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1981: 181-193.
- 23.— GIMSON AES, CANALESE J, HUGHES RD, LANGALEY PG, MELLON PJ, WILLIAMS R. Treatment of fulminant hepatic failure. En: LEWIS PJ, O'GRADY J, eds. *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1981: 211-218.
- 24.— ZUSMAN RM, RUBIN RH, CATO AE, COCCHETTO DM, CROW JW, TOLKOFF-RUBIN N. Haemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole anti-thrombotic agent. *N Engl J Med* 1981; 304: 934-939.
- 25.— SZCZEKLIK A, GRYGLEWSKI RJ. Treatment of vascular disease with prostacyclin. En: LEWIS PJ, O'GRADY J, eds. *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1981: 159-167.
- 26.— ZYGULSKA-MACH H, KOSTKA-TRABKA E, NITON A, GRYGLEWSKI RJ. Prostacyclin in central retinal vein occlusion. *Lancet* 1980; ii: 1075-1076.
- 27.— WATKINS WD, PETERSON MB, CRONE RK, SHANNON DC, LEVINE I. Prostacyclin and prostaglandin E<sub>1</sub> for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *Lancet* 1980; i: 1083.
- 28.— BERGMAN G, DALY R, ATKINSON L, ROTHMAN M, RICHARDSON PJ, JACKSON G, JEWITT DE. Prostacyclin: haemodynamic and metabolic effects in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1981; i: 569-572.
- 29.— FITZGERALD GA, ROBERTS L J II, MAAS D, BRASH AR, OATES JA. Intravenous prostacyclin in thrombotic thrombocytopenic purpura. En: LEWIS PJ, O'GRADY J, eds. *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*. New York: Raven Press; 1981: 81.

---

Dr. Salvador Moncada: Jefe Departamento de Investigación de Prostaglandinas. Wellcome Research Foundation. Langley Court, Kent, U. K.

Dra. Elizabeth Ann Higgs: Investigadora científica; Wellcome Research Foundation, Langley Court, Kent, U.K.

## PATOGENIA

J. BORRERO

Se analizan: **1) factores genéticos experimentales en ratas:** A) ratas genéticamente hipertensas de Okamoto y Aoki; B) ratas de Dahl, sensibles a la sal, y otras variedades en las que se desarrolla hipertensión severa, enfermedad vascular cerebral y trombogénesis espontánea; los análisis estadísticos demuestran la determinación del rasgo hipertensivo por un gen mayor único, influido por otros genes con un efecto aditivo secundario.

**2) Correlación genético-ambiental en el humano:** existe una incidencia más alta y mayor severidad entre negros que entre blancos; una alta incidencia de enfermedad vascular cerebral entre japoneses hipertensos y mayor, entre americanos y europeos de aterosclerosis e infarto del miocardio. También, hay una baja incidencia de hipertensión entre nuestros indios Cholos, en contraste con el negro del Chocó, a pesar de convivir en el mismo ambiente geográfico.

**3) Alteraciones inmunológicas:** las sugieren la mayor incidencia de hipertensión en mujeres que tuvieron toxemia, la mejoría con plasmaféresis, de casos de hipertensión maligna, la mayor incidencia de autoanticuerpos en la población hipertensa y parecen confirmarla experimentalmente en ratas con hipertensión arterial renal, la participación de reacciones inmunológicas timo-dependientes como mediadoras importantes de la lesión vascular, siendo los linfocitos T determinantes ya como efectores, o bien, como mediadores. Los genes responsables del fenotipo hipertensivo parecen estar estrechamente relacionados con el complejo H<sub>2</sub>. En la hipertensión esencial humana, se ha observado una mayor incidencia de los antígenos HLA BW15, B8 y B12.

**4) Ingestión de sal e hipertensión:** se ha demostrado la existencia de una correlación en africanos, polinesios, esquimales, brasileños y japoneses para sólo citar unos pocos

estudios. La curva de presión-natriuresis de Guyton demuestra que a mayores ingestiones salinas, el hipertenso esencial responde con una natriuresis excesiva y una mayor elevación de la presión arterial, por un mayor volumen líquido correlativo que a su vez eleva la resistencia periférica: quizás una modificación en el intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  a través de la pared celular del músculo liso, ocasione en el paciente genéticamente predispuesto un aumento en el calcio ionizado del músculo liso con incremento en su contractilidad y en su tensión.

**5) Papel del sistema nervioso autónomo:** es probable que la alteración primordial en la hipertensión esencial sea una actividad inapropiada del sistema simpático, en presencia de una hipersensibilidad o hiperactividad arteriolar a agentes presores como la norepinefrina o la angiotensina, que condicionarían el aumento de la resistencia periférica característico de la enfermedad establecida. Dicha hipersensibilidad, condicionada a su vez por alteraciones en el contenido catiónico de la pared arteriolar con variaciones en el potencial de membrana, se asocia posteriormente a cambios orgánicos (hipertrofia-hialinización-arteriosclerosis).

Las alteraciones catiónicas pudieran provenir de una ingestión excesiva de sal en individuos genéticamente predispuestos, de una actividad excesiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona, o bien de alteraciones en la regulación y en el metabolismo de la aldosterona y de la 18-hidroxi-11-deoxicorticosterona.

**6) Concepto de autorregulación:** siendo la presión arterial matemáticamente el producto resultante del débito cardíaco por la resistencia periférica, y como la presión varía en proporción directa con el flujo, al aumentar éste a través de la ley de Starling, aumentará el débito cardíaco, eventos relacionados con un incremento inicial en la presión arterial, el cual será inhibido o aumentado por diversos mecanismos compensatorios agudos o crónicos, que obrarán en último término a través de ajustes en el débito cardíaco o de la resistencia periférica.

**Homeostasis de la presión arterial:** es un proceso complejo donde participan el sistema

nervioso, el corazón, el riñón, el sistema endocrino y el sistema vascular. Desde el punto de vista teleológico, se pueden visualizar como reguladores activos dos sistemas paralelos como servomecanismos íntimamente relacionados: uno, pro-hipertensivo y, otro, anti-hipertensivo, centrándose el primero en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, modulado parcialmente por los impulsos adrenérgicos y por la liberación de norepinefrina, junto con hormonas coadyuvantes: la antidiurética y la prolactina. El segundo constituido por el sistema caliceína-quinina, las prostaglandinas, el lípido renomedular neutro y la hormona o factores natriuréticos. La fina integración funcional de estos órganos y sistemas modula y adapta a las cambiantes necesidades orgánicas el débito cardíaco, la resistencia periférica y el volumen extracelular. La hipertensión arterial puede resultar de un desenfreno en los mecanismos pro-hipertensivos o de un déficit genético o adquirido de los anti-hipertensivos. Parece ser fundamental en la integración total, el papel a nivel molecular de los nucleótidos cíclicos, como receptores o segundos mensajeros de la acción hormonal.

A pesar de que inicialmente se cifraron fundadas esperanzas en el concepto de la existencia de dos tipos esenciales de hipertensión, por volumen y por resistencia periférica incrementada, que permitirían agrupar a groso modo a toda la población de pacientes hipertensos en tres grandes grupos: renina baja-volumen alto, renina normal-equilibrio en el volumen-resistencia periférica y renina elevada-resistencia periférica muy aumentada-volumen extracelular contraído con obvias implicaciones terapéuticas derivadas de una aparentemente lógica patogenia, la evidencia experimental y clínica ha demostrado la poca reproductibilidad del concepto, demostrándose que por la autorregulación local y general, al disminuir la masa funcional renal en un 30% y aumentarse la ingestión de agua y sodio cuatro veces por encima de lo normal, aumenta la presión arterial inicialmente como resultado del incremento del volumen sanguíneo y en correlación directa con el aumento del débito cardíaco, reduciéndose la resistencia periférica en forma paralela como resultado de la actividad refleja de los barorreceptores; sin embargo, pos-

teriormente aumenta ésta progresivamente haciéndose primariamente responsable de la hipertensión, al paso que el débito cardiaco se normaliza y el volumen sanguíneo y extracelular, aumentados inicialmente hasta un 25%, se normalizan hacia la segunda semana a pesar del mantenimiento de las infusiones de suero salino. La teoría de la autorregulación predice que al expandirse el volumen por retención líquida, aumenta inicialmente el débito cardiaco con un incremento consecuente en la perfusión periférica que inicia una respuesta local arteriolar de predominio renal que aumenta progresivamente la resistencia periférica. Subsiguientemente, el débito cardiaco se normaliza al aumentar aquélla, por disminución del retorno venoso y luego del volumen circulante y del LEC (diuresis de presión renal): el resultado final es que con un incremento final del volumen menor del 10%, la hipertensión se perpetúa por un aumento fuera de proporción de la resistencia periférica, que duplica por lo menos los valores de la presión.

La aparición de inhibidores específicos del sistema renina-angiotensina, como la saralasin, inhibidor competitivo de la angiotensina II a nivel de los receptores y más recientemente de inhibidores específicos de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II, el teprotide y el captopril, han convertido en realidad la posibilidad del bloqueo, aún permanente, del sistema renina-angiotensina, pues los segundos carecen del efecto agonista de la primera que puede provocar una respuesta hipertensora secundaria. Estos agentes pueden provocar un efecto antihipertensivo, no sólo cuando la actividad de la renina está elevada, sino normal o aun baja, lo cual sugiere que el sistema renina-angiotensina puede todavía jugar un papel, pues si el efecto del captopril se debe exclusivamente al bloqueo en la producción

de la angiotensina II, aun en presencia de niveles normales o bajos de renina plasmática, aquélla pudiera aumentar la sensibilidad de los receptores arteriolares a su efecto. El principal problema en la especificidad del efecto radica en que la enzima de conversión de la angiotensina es también una de las vías fisiológicas para la degradación de la bradiquinina circulante, cuyos efectos cardiovasculares son complejos: efecto vasodilatador directo, inducción de producción de catecolaminas por la médula suprarrenal y liberación de prostaglandinas. Pudiera así incrementarse el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima de conversión, al acumularse bradiquinina endógena y aumentar en forma refleja las prostaglandinas.

La correlación inversa existente entre la actividad del sistema renina-angiotensina y el balance de sodio, ha permitido modular la magnitud y el efecto del bloqueo del sistema convirtiendo la transformación de un nivel dado de presión arterial donde el factor sodio juega un papel primordial, en una nueva situación al agregar un diurético, de renina-dependencia, por sustracción del factor sodio, efecto confirmado también mediante la hemodiálisis.

Se abre así el más importante interrogante: ¿se puede suprimir impunemente el sistema renina-angiotensina en forma permanente? En otras palabras, ¿es necesario el sistema renina-angiotensina para el mantenimiento, en condiciones normales, de la vida? O, ¿es, por el contrario, un servomecanismo de apoyo, cuya importancia se hace manifiesta en condiciones de estrés conducentes a hipertensión arterial?

---

Dr. Jaime Borrero Ramírez: Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de Antioquia, Medellín.

## TRATAMIENTO

H. OREJARENA

### INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) sistémica es en la actualidad uno de los problemas más grandes de la salud pública en el mundo. En Colombia se presenta en el 15% de la población, proporción semejante a la encontrada en otros países (1). Puede permanecer inadvertida durante 10 a 20 años ya que en sus formas leve y moderada es asintomática o se puede manifestar por síntomas inespecíficos como son cefalea, epistaxis, tinnitus o mareo (2). En 1970, el 85% de los pacientes hipertensos no eran concientes de su enfermedad. Con programas de medición de la tensión arterial ha mejorado el diagnóstico, de manera que en 1979 únicamente el 30% desconocían su enfermedad. El 23% de los hipertensos no estaban adecuadamente controlados (3).

### FISIOPATOLOGIA

Los principales determinantes de la presión arterial son el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Se modifica por aquellos factores que controlan el calibre y la respuesta de los vasos, el volumen de líquidos y el gasto cardiaco (4). En la mayoría de los pacientes con HTA esencial, el gasto cardiaco es normal o ligeramente elevado y las resistencias periféricas son normales. A medida que pasa el tiempo, se van elevando las resistencias y el gasto cardiaco disminuye, con poca modificación de la tensión arterial (5). Algunos pacientes tienen resistencias elevadas desde las fases tempranas de la hipertensión y otros pacientes mantienen el estado hiperdinámico durante muchos años.

El mecanismo primario de la hipertensión esencial es desconocido. Se ha postulado como una posibilidad, un aumento del tono simpático que conlleva un aumento del volumen latido y de la frecuencia cardiaca y una derivación de sangre hacia la circulación central, de manera que se elevan la presión de fin de diástole y el gasto cardiaco (6). Otro posible mecanismo que se ha postulado, es

una retención primaria de sal y agua en los riñones, en los cuales se ha modificado la respuesta esperada a los cambios de presión. En la mayoría de los pacientes hipertensos se pueden demostrar cambios estructurales y funcionales de los riñones (7). El flujo sanguíneo renal se encuentra disminuido aun en hipertensos jóvenes, cuya enfermedad tiene poco tiempo de duración. Esto puede ser explicado por un aumento de la resistencia vascular renal, la cual produce un aumento de la presión oncótica peritubular, aumenta la reabsorción de sodio y se expande el volumen plasmático (7). En presencia de hipertensión, una carga extra de volumen se excreta con mayor rapidez que en el individuo normal y cuando la tensión arterial disminuye por cualquier mecanismo distinto de la adición de un diurético, hay tendencia a retener líquido.

**¿Por qué se debe tratar?** Teniendo en cuenta la progresión de la hipertensión, se debe tratar a todos los pacientes hipertensos, aun aquéllos con hipertensión lábil. La meta del tratamiento debe ser llevar la tensión hasta cifras normales, buscando disminuir la morbi-mortalidad y evitar las complicaciones arterioscleróticas o hipertensivas. Esta meta se debe buscar evitando hasta el máximo los efectos secundarios.

El control adecuado de la HTA disminuye el riesgo de accidentes cerebrovasculares (8), de insuficiencia renal y de insuficiencia cardiaca congestiva. Los efectos del tratamiento sobre las complicaciones arterioscleróticas son discutidos; algunos autores no han encontrado modificación con el tratamiento (3); sin embargo, en otro estudio disminuyó la mortalidad del miocardio en el grupo de pacientes que recibía tratamiento especial para la hipertensión (1).

**Parámetros a considerar en la evolución.** En todo paciente hipertenso se deben tener en cuenta otros factores de riesgo como: edad, sexo, raza negra, historia familiar de enfer-

medad cardiovascular prematura, trastornos en los lípidos, obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus. Se deben controlar los factores modificables, buscando disminuir la posibilidad de complicaciones cardiovasculares (9).

En el seguimiento del hipertenso es importante buscar alteraciones en los órganos blanco como el riñón, el corazón, la retina y el cerebro. La retinopatía hipertensiva puede estar asociada con otras complicaciones arterioscleróticas. El compromiso cardiaco puede manifestarse por cardiomegalia en las radiografías, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma o ecocardiograma, cambios sugestivos de enfermedad coronaria o falla ventricular izquierda. A nivel renal se puede encontrar una mala capacidad de concentración, aparición de albuminuria o disminución en la depuración de creatinina. A medida que la HTA induce nefrosclerosis, hay retención de nitrogenados, llegando en algunos casos a desarrollar uremia (9). El papel de los niveles de renina como valor pronóstico en la hipertensión arterial esencial está discutido. Inicialmente se pensó que en aquellos pacientes con niveles bajos de renina no se desarrollaban las complicaciones arterioscleróticas; sin embargo, se han encontrado en igual proporción en los pacientes con renina baja o alta.

**¿Por qué fracasa el tratamiento antihipertensivo?** (Tabla 1). Uno de los principales obstáculos que se encuentra en el tratamiento antihipertensivo es la poca colaboración de los pacientes, siguiéndolo en forma irregular o abandonándolo. Para muchos pacientes hay poca motivación debido a la ausencia de síntomas; al iniciar el tratamiento no van a sentir mejoría alguna o, por el contrario, pueden sentirse peor debido a los efectos secundarios de los medicamentos (3). Muchos pacientes desconocen la gravedad de la enfermedad. El número excesivo de medicamentos y los horarios difíciles son otros factores que disminuyen el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, de manera que simplificando el esquema terapéutico se pueden obtener mejores resultados (3) (Tabla 2).

El primer paso a seguir en el tratamiento de la hipertensión es fijar las metas de llevar la TA a cifras normales con el menor número de efectos secundarios.

Se debe utilizar el menor número posible de drogas, a las dosis más bajas y aumentando una sola droga cada vez (Tabla 3). Cuando fracasa el tratamiento, se debe buscar la posibilidad de una expansión del volumen extracelular ya que todos los medicamentos antihipertensivos producen retención de sodio y agua. Ante esta posibilidad se debe agregar un diurético. El efecto hipotensor de las tiazidas se bloquea con un contenido elevado de sodio en la dieta; se debe evitar agregar sal a los alimentos y se deben eliminar de la dieta alimentos con alto contenido de sodio como los enlatados, la leche y sus derivados. Si existe alguna duda con respecto a la ingesta diaria de sodio, se debe verificar midiendo el contenido de sodio en la orina de 24 horas.

Otra causa del fracaso en el tratamiento antihipertensivo es la asociación de drogas que retienen sodio, como la fenilbutazona, o

Tabla 1. Fracaso del tratamiento.

Abandono	No respuesta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de síntomas (sin motivación-efectos secundarios).</li> <li>• Falta de conocimientos de las complicaciones.</li> <li>• Exceso de medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla en la selección de la droga ideal y en la dosis.</li> <li>• Factores de riesgo-dieta sal.</li> <li>• Interacción con drogas (fenilbutazona-antigripales-antidepresivos tricíclicos).</li> </ul>

Tabla 2. Enfoque racional para el manejo de la hipertensión arterial.

Paso I	Paso II
Comenzar el tratamiento en pacientes ambulatorios con un diurético hipotensor, preferiblemente una tiazida o similar.	Si después de 4 semanas la respuesta es insuficiente, agregue una de las siguientes drogas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betabloqueador</li> <li>• Metildopa</li> <li>• Clonidina</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prazosin</li> <li>• Inhibidor de calcio</li> <li>• Reserpina</li> </ul>
Paso III	Paso IV
Si la respuesta es insuficiente con estas dos drogas, agregue un vasodilatador (hidralazina-minoxidil)	Si aún no hay respuesta, agregue una de estas drogas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guanetidina</li> <li>• Captopril</li> <li>• ?</li> </ul>

Tabla 3. Drogas usadas en el manejo de la hipertensión arterial.

Diuréticos	Droga	Dosis diaria (mg)	Mecanismo de acción	Efectos colaterales	
Bloqueadores Adrenérgicos	Hidroclorotiazida	50-100	Aumentan la excreción urinaria de sodio.	Hipokalemia	
	Clortalidona	25-100	Disminuyen el volumen plasmático, el volumen extracelular y el gasto cardiaco. Disminución de la resistencia periférica.	Hiperuricemia	
	Furosemida	40-200		Hipercalcemia	
				Hiperglicemia	
		Espironolactona	25-200		Hiperkalemia
		Propranolol	40-320	Inhiben la acción de las catecolaminas	Bradicardia-asma depresión miocárdica
		Metildopa	500-2000	Agonista central	Sedación-problema hematológico. Falsa la determinación de catecolamina urinarias
Vasodilatores	Clonidina	0,1-2,4	Agonista central	Sedación-sequedad Hipertensión de rebote	
	Reserpina	0,10-0,25	Depresión de la norepinefrina	Depresión Congestión nasal	
	Guanetidina	10-200	Inhibe la norepinefrina	Hipotensión postural impotencia	
	Hidralacina	75-300	Relajan el músculo liso en los vasos precapilares	Taquicardia Cefalea-lupus	

drogas que compiten con los antihipertensivos, como los antigripales y los antidepresivos tricíclicos. En algunos casos se dificulta el control de la TA debido a complicaciones cardiovasculares como las arritmias cardiacas o el tromboembolismo pulmonar.

### DROGAS MAS FRECUENTEMENTE USADAS

**Diuréticos.** Los diuréticos son la piedra angular en el tratamiento antihipertensivo. Se usan en todo tipo de hipertensión, bien sea como droga única o como complemento de otros medicamentos (10). Los diuréticos que han demostrado tener mejores efectos en la hipertensión son las benzotiazidas (tiazidas). Su principal acción es bloquear la reabsorción de sodio en la porción cortical de la rama ascendente del asa de Henle (10). La pérdida urinaria de sodio conlleva una reducción en los volúmenes intravascular y extracelular. El gasto cardiaco disminuye. Si persiste la acción diurética se estimula el aparato yuxtaglomerular aumentando los niveles séricos de renina, angiotensina y aldosterona; se estimula la reabsorción de sodio, de manera que con el tiempo el contenido total de sodio y el volumen extracelular regresan a sus valores iniciales. Los efectos hipotensores persisten, posiblemente relacionados con una dismi-

nución en las resistencias periféricas. Su mecanismo no es claro; posiblemente está relacionado con una eliminación del contenido excesivo de sodio y agua de las paredes vasculares y una disminución en la respuesta a estímulos presores.

Existen otros diuréticos distintos de las tiazidas que son útiles en el tratamiento de la hipertensión. Los diuréticos de asa, como la furosemida o el ácido etacrínico, tienen efecto hipotensor dependiente de la dosis. Su principal desventaja es un tiempo corto de acción; además, la hipokalemia se presenta con mayor frecuencia y usualmente es más severa. Su mayor utilidad en el tratamiento de la hipertensión se encuentra en los pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que las tiazidas no actúan con niveles elevados de creatinina.

Recientemente se ha utilizado un diurético uricosúrico, el ticrimafén, cuya potencia antihipertensiva es semejante al de la hidroclorotiazida y se puede utilizar en pacientes hiperuricémicos (11). Fue retirado en los Estados Unidos por su toxicidad.

### DROGAS DE ACCION CENTRAL

**Agonistas de los receptores alfa (clonidina y metildopa).** Actúan estimulando los receptores del núcleo del tracto solitario; la clonidina lo hace en forma directa y la metildopa a través de su metabolito, la alfametilno-

repinefrina; a nivel periférico puede actuar en forma secundaria como falso transmisor o como inhibidor de la dopa-decarboxilasa. El estímulo de los receptores centrales disminuye el número de estímulos eferentes que a nivel periférico se manifiesta como una disminución en el gasto cardiaco y de la frecuencia cardiaca. A nivel de las arteriolas hay disminución en la resistencia, siendo éste su principal mecanismo hipotensor. Su acción no es importante a nivel de las vénulas, de manera que la hipotensión postural no es severa (12).

Los principales efectos secundarios son sedación y sequedad de boca. También pueden producir retención de sodio. En algunos pacientes puede haber inhibición del factor inhibidor de prolactina, desencadenándose galactorrea y ginecomastia. La metildopa puede producir anemia hemolítica, fiebre medicamentosa, granulocitopenia o lesión hepática.

**Alcaloides de la rauwolfia (reserpina).** Tienen acción a nivel central y periférico. A nivel periférico actúan mediante depleción de catecolaminas y serotonina en el miocardio, en los vasos sanguíneos, en el cerebro, en las terminaciones nerviosas adrenérgicas y en la médula suprarrenal. Esta reducción de neurotransmisores ocasiona una disminución en la resistencia periférica total y en el gasto cardiaco. Después de la administración intravenosa de reserpina puede ocurrir una elevación transitoria de la tensión arterial por liberación de catecolaminas.

El efecto secundario más importante es la depresión que se puede originar por la falta de neurotransmisores a nivel cerebral. En algunos pacientes es tan severa que puede llevar al suicidio. La vasodilatación a nivel nasal origina una sensación de obstrucción; a nivel gástrico, aumento de la secreción o secundariamente úlcera péptica o diarrea. A nivel de corazón produce bradicardia y conducción AV prolongada (9).

#### **DROGAS DE ACCION PERIFERICA**

**Alcaloides del veratro.** Alteran la respuesta de las fibras nerviosas aferentes a los barorreceptores, de manera que hay un aumento de los estímulos hacia el cerebro con cualquier nivel de TA; secundariamente, disminuyen los

estímulos simpáticos sobre los vasos sanguíneos. La resistencia periférica total se reduce sin alterarse el gasto cardiaco. Los efectos secundarios son náusea, vómito, salivación, diaforesis, visión borrosa y confusión mental. Tienen el inconveniente de poseer un margen terapéutico-tóxico estrecho.

#### **Bloqueadores ganglionares (trimetafán).**

Evitan que la acetilcolina ganglionar estimule la neurona postganglionar; su acción se debe a la estabilización de la membrana del axón postganglionar, de manera que afecta tanto al simpático como al parasimpático. Hay inhibición de impulsos eferentes hacia el corazón, las arteriolas y vénulas, de manera que disminuyen el gasto, la frecuencia cardiaca y la resistencia periférica total. Los efectos son más notorios en la posición erecta, de manera que producen una hipotensión ortostática severa. Los efectos secundarios son: hipotensión ortostática, retención urinaria, ileo paralítico y retención de líquidos. Estos han limitado su uso únicamente para emergencias.

**Bloqueadores postganglionares (guanetidina, betanidina, bretilio).** Producen depleción de catecolaminas de las terminaciones nerviosas, miocardio y vasos sanguíneos, de manera que interfieren con la transmisión del impulso nervioso hacia la periferia. Tienen poca acción sobre las catecolaminas del SNC y de las suprarrenales. Cuando se administra por vía intravenosa, pueden producir una elevación inicial de la TA y en pacientes con feocromocitoma pueden desencadenar crisis. Producen "hipersensibilidad de denervación" de manera que cualquier dosis de un agente presor, como la norepinefrina o la metoxamina, produce un efecto mayor. Cuando el paciente tiene su volumen contraído, los simpaticolíticos actúan en mayor proporción. Puede presentarse una seudotolerancia debida a la expansión del volumen intravascular.

Los efectos hemodinámicos son la disminución en la resistencia periférica total. Actúan en forma importante en las vénulas, dejando acumular líquido en la circulación periférica. Hay disminución en el retorno venoso produciéndose hipotensión ortos-

tática. Hay disminución de flujo hacia algunos órganos como riñón, cerebro e intestino. El ejercicio produce vasodilatación a nivel muscular, lo cual explica la hipotensión inducida por el ejercicio. Los principales efectos secundarios están relacionados con los cambios hemodinámicos. Hay hipotensión ortostática, debilidad muscular, fatigabilidad, retención de sodio, eyaculación retrógrada y diarrea.

#### ANTAGONISTAS PERIFERICOS

**Antagonistas de receptores alfa adrenérgicos.** Los bloqueadores alfa utilizados inicialmente son la fentolamina y la fenoxibenzamina que actúan inhibiendo los receptores alfa pre y postsinápticos, de manera que previenen la vasoconstricción asociada con el exceso de norepinefrina. Disminuyen la TA bajando la RPT. Hay un gran aumento del gasto cardíaco y pueden desencadenar taquicardias o arritmias. Su uso se ha limitado por sus efectos secundarios, ya que en algunos pacientes pueden producir dolor anginoso o infarto del miocardio. Las indicaciones clínicas para utilizar bloqueadores alfa adrenérgicos son las crisis asociadas con feocromocitoma, supresión de la clonidina, exceso de catecolaminas inducido por la tiramina en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, aumento de catecolaminas circulantes debido a inyección de contraste en la arteria renal y la administración intravenosa de saralasin(9).

El prazosín es un antagonista selectivo de los receptores alfa postsinápticos, de manera que la retroalimentación para la liberación de norepinefrina está intacta con lo cual se explica el efecto hipotensor sin asociarse de taquicardia concomitante. Hay disminución de la resistencia periférica total. Su efecto sobre los receptores venosos produce una pérdida abrupta del tono venoso e hipotensión postural, efecto más notorio con la administración de la primera dosis. Sus efectos secundarios más importantes son la hipotensión con la primera dosis, hipotensión permanente, mareo, debilidad, fatiga y cefalea (13).

**Antagonistas de los receptores beta adrenérgicos.** Los betabloqueadores se han convertido en uno de los medicamentos utilizados con mayor frecuencia en el tratamiento de la hipertensión, después de los

diuréticos. En dosis moderadas son tan efectivos como otros medicamentos como la reserpina, pero tienen la ventaja de la protección contra la enfermedad coronaria, el infarto del miocardio o la muerte súbita (14). Debido a su semejanza estructural, compiten con las catecolaminas endógenas por los receptores beta 1 a nivel de miocardio y beta 2 a nivel de vasos periféricos. El gasto cardíaco disminuye del 15 al 20%; a nivel renal disminuye la liberación de renina y la descarga simpática del sistema nervioso central disminuye. A nivel periférico, el bloqueo beta 2 no interfiere con la estimulación alfa, de manera que la resistencia vascular periférica puede estar elevada. Tardíamente hay una disminución en las resistencias periféricas, posiblemente relacionada con un regreso del engrosamiento estructural de las arteriolas. Como hay bloqueo del sistema nervioso simpático, se reducen las respuestas hemodinámicas al estrés, sin interferir con las actividades ordinarias.

Los efectos secundarios están relacionados con el bloqueo no selectivo de los receptores beta 1 y 2. Pueden aparecer broncoespasmos, vasoespasmo periférico y fatiga. Los efectos directos sobre el sistema nervioso central pueden desencadenar insomnio, pesadillas o alucinaciones, efectos que dependen de la dosis. La disminución en el gasto cardíaco puede precipitar ICC. Cuando se descontinúan en forma brusca, se puede presentar angina de pecho (15). Los betabloqueadores no selectivos, como el propranolol, impiden la aparición de los síntomas sugestivos de hipoglicemia y los cambios hormonales contrarreguladores, de manera que en los diabéticos se recomienda el uso de betabloqueadores selectivos (16). Acentúa los efectos de las tiazidas sobre el ácido úrico y los triglicéridos.

Al comparar el propranolol con otros betabloqueadores, todos son igualmente efectivos como antihipertensivos. El broncoespasmo es menos frecuente si se utilizan betabloqueadores cardiosselectivos a dosis bajas. Estos se pueden utilizar con mayor libertad en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus o de enfermedad vascular periférica. Algunos betabloqueadores tienen un tiempo de acción mayor, de manera que requieren un menor número de dosis (17).

**Antagonistas de receptores alfa y beta.** El labetalol bloquea los receptores alfa y beta adrenérgicos en una proporción de 1:3. Las resistencias periféricas disminuyen sin modificar en forma importante el gasto cardiaco (18). Puede utilizarse por vía intravenosa en el tratamiento de crisis hipertensivas dependientes de catecolaminas. Tiene pocos efectos secundarios, pero algunos pacientes desarrollan anticuerpos antinucleares.

**Vasodilatadores.** En aquellos pacientes en quienes no se ha logrado un control adecuado de la presión arterial con un diurético y un bloqueador adrenérgico, se debe usar un vasodilatador como droga de tercera línea.

**Hidralazina.** Es un derivado de la ftalazina que actúa directamente sobre la musculatura lisa de las arteriolas precapilares sin afectar los vasos de capacitancia venosa. Como resultado disminuye la tensión arterial, aumentan el gasto, la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno miocárdico y produce una intensa retención de sodio y agua. Cuando se usa concomitante con un diurético y con un betabloqueador su acción es más eficaz y prácticamente sin efectos secundarios.

**Minoxidil.** Es un antihipertensivo de reciente investigación no relacionado con otros vasodilatadores. Actúa relajando la musculatura lisa arteriolar. Es más efectivo que la hidralazina y ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de los hipertensos con insuficiencia renal (19). Los efectos secundarios más importantes son taquicardia y retención de sodio y agua, de manera que debe ser usado junto con un diurético y un betabloqueador. Otro efecto secundario es el hirsutismo. En animales de experimentación se produce hipertensión pulmonar, pero este efecto no se ha demostrado en el uso humano.

#### INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

**Saralasin.** Es un octapéptido que compete con la angiotensina II a nivel de los receptores periféricos. Produce vasodilatación con disminución de la tensión arterial en los pacientes con niveles elevados de angiotensina. Actúa a nivel de arteriolas disminuyendo la resistencia periférica. No produce taquicardia ni aumento

del gasto cardiaco. Tiene una acción importante como diagnóstico del estado de los niveles de renina en los pacientes hipertensos. Su uso clínico se ha limitado por los costos elevados y por ser droga de uso intravenoso únicamente.

**Captopril.** Es una droga de reciente investigación que bloquea la conversión de angiotensina I, que es inactiva, hacia angiotensina II. Como resultado, hay disminución en las resistencias periféricas sin afectar el gasto cardiaco (20). Impide la destrucción de la bradiquinina, que es un potente vasodilatador, de manera que éste puede ser en parte su mecanismo de acción; también aumenta los niveles de prostaglandina E y las quininas urinarias, que son vasodilatadores.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— STARUSTA P. Mesa redonda sobre enfermedad coronaria. Consulta 1981; 8: 5-9.
- 2.— Hypertension detection and follow-up program cooperative group. Five year findings of hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 1979; 242: 2562-2571.
- 3.— SYME SL. Psychological and physiological implications of long term drug therapy in hypertension. Cardiovascular Reviews and Reports 1981;2:897-901.
- 4.— Editorial. Catecholamines in essential hypertension. Lancet 1977; 1088-1090.
- 5.— WEISS YA et al. Repeat hemodynamic determinations in borderline hypertension. Am J Med 1978; 64:382-387.
- 6.— LONDON GM et al. Total effective compliance of the vascular bed in essential hypertension. Am Heart J 1978; 95: 325-329.
- 7.— HOLLENBERG NK, BORUCKI U, ADAMS DF. The renal vasculature in essential hypertension: evidence for a pathogenic role. Medicine 1978; 57:167-178.
- 8.— WHISNANT JP, CARTLIDGE NEF, ELVEBACK LR. Carotid vertebral basilar transient ischemic attacks: effects of anticoagulants, hypertension and cardiac disorders on survival and stroke occurrence. A population study. Ann Neurol 1978; 3: 107-115.
- 9.— KAPLAN NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. En: BRAUNWALD E, ed. Heart diseases. A textbook of cardiovascular medicine. Vol. 1. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1980: 852-921.
- 10.— KAPLAN NM. Diuretics in the therapy of hypertension. En: Hypertension update. Volume V. Bloomfield: Health Learning Systems, Inc; 1980: 1-17.
- 11.— DE CARVALHO JGR et al. Ticrynafen: a novel uricosuric antihypertensive natriuretic agent. Arch Intern Med 1978; 138: 53-57.
- 12.— LOWENSTEIN J. Clonidine. Ann Intern Med 1980; 92: 74-77.
- 13.— LOWENSTEIN, J, STEELE JM. Prazosin Am Heart J 1978; 95: 262-265.
- 14.— Multicenter International Study: Reduction of mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. Br Med J 1977;2:419-21.
- 15.— FRISHMAN WH et al. Abrupt propranolol withdrawal in angina pectoris: effects on platelet aggregation and exercise tolerance. Am Heart J 1978; 95: 169-179.
- 16.— LAGER I, BLOHME G, SMITH V. Effect of cardioselective and nonselective B blockade on the hypoglycemic response in insulin-dependent diabetics. Lancet 1979; 1: 458-462.
- 17.— DAVIDSON C et al. Comparison of antihypertensive activity of betablocking drugs chronic treatment. Brit Med J 1976; 2: 7-9.
- 18.— ROSEI EA et al. Labetalol: an alpha and beta adrenergic blocking drug in the treatment of hypertension. Am Heart J 1977; 93: 124-125.

- 19.— MITCHELL HC, PETTINGER WA. Long-term treatment of refractory hypertensive patients with minoxidil. JAMA 1978; 239: 2131-2138.
- 20.— GAVRAS H et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14225 in man. N Engl J Med 1978; 298: 992-995.

---

Dr. Horacio Orejarena G.: Jefe, Sección Cardiología, Hospital Militar Central, Bogotá, D. E.

---

## COMENTARIOS

J. M. MORA

La fisiología y los usos clínicos de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) quedan muy bien determinados según los siguientes conceptos: a) la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y el tromboxano (TXA<sub>2</sub>) tienen una acción antagónica proviniendo la primera de las arterias y venas, especialmente a nivel de la íntima, y la segunda generada en las plaquetas, b) La prostaciclina es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria. c) La prostaciclina se sintetiza no solamente en las paredes vasculares sino también en las plaquetas y posiblemente en los leucocitos, permitiendo en esta forma intervenir en su comportamiento y controlar la actividad leucocitaria en la respuesta inflamatoria. d) Inhibe la agregación plaquetaria en concentraciones menores de las necesarias para inhibir la adhesividad, permitiendo que se adhieran al tejido vascular para controlar el daño local y al mismo tiempo limitando la formación del trombo, e) No se han determinado sus usos clínicos, pero ya se ha comprobado su utilidad en pacientes en hemodiálisis, hemoperfusión en carbón Vegetal y en derivaciones cardiopulmonares. Hay información muy halagadora en la infusión intrarterial en la enfermedad oclusiva arteriosclerótica de miembros inferiores, en la hipertensión pulmonar, en la trombosis de la vena central de la retina, en la púrpura trombótica trombocitopénica y en la enfermedad coronaria. El porvenir de la prostaciclina como agente terapéutico es muy promisorio.

Para grabar los conceptos más importantes de la patogenia de la HTAE basta con recordar los subtítulos enumerados por el doctor Borrero: 1) factores genéticos; 2) correlación genético-ambiental en humanos;

3) alteraciones inmunológicas; 4) ingestión de sal; 5) papel del sistema nervioso autónomo; y 6) autorregulación. Es muy interesante el considerar la existencia de dos sistemas competitivos y antagónicos, uno "anti-hipertensivo" y el otro "pro-hipertensivo" con sus diversos componentes, algunos plenamente identificados y otros no completamente definidos como la hormona o factor natriurético. Sin negar la importancia de la teoría de las hipertensiones renino-dependientes o volumen-dependientes ya se ha llegado a consideraciones más reales y algo que se vislumbraba desde el uso indiscriminado de los diuréticos para el tratamiento inicial de todo tipo de hipertensión, se observó que esto no fue perjudicial, ni aumentó la hipertensión en aquellos pacientes presumiblemente renino-dependientes en quienes una mayor contracción del volumen conllevaría una mayor producción de renina. Con el advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora, se ha llegado a decir que el único tipo de hipertensión que no responde es el del hiperaldosterismo primario y que ante tal resistencia debe investigarse esta posibilidad.

El doctor Orejarena expresa la necesidad y el por qué se debe tratar la HTA, haciendo énfasis en que esto debe hacerse aún en hipertensos lábiles (hipertensión leve?) hasta obtener cifras normales, y estando demostrada la disminución del riesgo de accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y aún la de infarto del miocardio. Es muy importante recordar las causas de fracaso del tratamiento, del cual muchas veces el médico tiene franca responsabilidad al no informar clara y formalmente

al paciente cada uno de los puntos considerados en el cuadro respectivo y en particular que el tratamiento no deberá suspenderse ni modificarse sino por su propia orden. Es doloroso el recibir información de un paciente hipertenso que ha suspendido el tratamiento por orden de algún médico que al examinarlo le encontró cifras normales de tensión y le dijo que por tal motivo ya no necesitaba tomar más drogas. Merece la pena adicionar a la lista de fármacos, los anticálcicos y

pensar que algunas de las drogas mencionadas, tales como las derivadas del veratrum y los bloqueadores ganglionares, han perdido su vigencia bien sea por problemas de toxicidad o efectividad y que han sido mencionados con criterio más que todo académico.

---

Dr. José María Mora: Profesor Titular Escuela Militar de Medicina; Internista, Hospital Santa Clara, Bogotá, D. E.