

# Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un problema mayor en términos de salud pública a nivel mundial. Se calcula que alrededor de 43 millones de personas en los Estados Unidos tienen HTA o están tomando medicación, lo que representa aproximadamente el 24% de la población. En Colombia encontramos que el 24.7% de la población adulta presenta HTA, siendo la quinta causa de discapacidad medida por AVISA (años de vida ajustados por discapacidad) en personas mayores de 45 años. Aunque el número de pacientes hipertensos tratados ha ido en aumento, sólo cerca del 25% tienen los niveles de presión arterial dentro del rango deseado. Además, una cuarta parte muestran evidencia de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico.

La HTA podría definirse como un incremento variable de la carga mecánica y neurohumoral sobre el sistema cardiovascular, responsable de diversos procesos degenerativos agudos y crónicos que afectan el corazón, las arterias y el riñón, entre otros. La diversidad de mecanismos patogénéticos implicados en la enfermedad cardiovascular y renal del hipertenso y la prevalencia persistentemente elevada de morbimortalidad cardiovascular e insuficiencia renal crónica (IRC) pese a la gran cantidad de estudios clínicos que demuestran el beneficio de tratar la hipertensión, hacen que el tratamiento no sólo deba perseguir la normalización tensional, sino además procurar evitar o limitar la patología en diversos órganos blanco, e idealmente hacer regresar sus alteraciones estructurales y funcionales.

Teniendo en cuenta la multiplicidad patogénética de la enfermedad cardiovascular y renal, el futuro de la investigación farmacológica en este campo debe dirigirse hacia la búsqueda de nuevas familias de medicamentos que posean diversos mecanismos de acción, que pueden denominarse fármacos pluripotenciales, alejándose del concepto clásico de búsqueda de sustancias que actúan en forma exclusiva sobre alguno de los mecanismos de la enfermedad. En este sentido, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), introducidos en la práctica clínica hace casi dos décadas, y los inhibidores de receptores de angiotensina (ARA II), disponen de un conjunto de evidencias experimentales y clínicas que hacen que puedan considerarse las primeras familias con verdadera pluripotencialidad, en la que se basa el concepto de protección cardiovascular y renal que ejercen en el paciente hipertenso.

## Cambios en la pared arterial durante la hipertensión arterial

Los vasos de animales de experimentación con HTA presentan cambios morfológicos que afectan tanto al

endotelio como a la íntima y al músculo liso vascular. Las células endoteliales sufren cambios en su tamaño, forma y citoplasma y se ha encontrado un aumento en la replicación de las células endoteliales en modelos experimentales de HTA. La íntima sufre cambios estructurales y bioquímicos al igual que las células musculares lisas que se hipertrofian e hiperplasia, sin que se conozca exactamente el mecanismo.

La descripción de los cambios en la pared arterial asociados con HTA es un conocimiento antiguo, que se asumía eran consecuencia del exceso de trabajo ocasionado por la HTA, por lo que el músculo liso vascular y el músculo cardíaco debían responder hipertrofiándose. Sin embargo, en los últimos años se comenzó a cuestionar el universalizado concepto de que la HTA representa el elemento central en los cambios vasculares asociados con niveles altos de presión arterial, pues se demostró que a pesar de un adecuado control de los niveles de TA con fármacos betabloqueadores no se consiguió controlar el proceso hipertrófico de la pared vascular.

Se conoce que la angiotensina II (AII) bajo ciertas condiciones induce hipertrofia e hiperplasia del músculo liso vascular en células cultivadas y también cuando se infunde a animales en dosis no hipertensoras, observándose un aumento en la relación media-lumen en arterias de resistencia.

El papel del sistema renina-angiotensina (SRA) en los cambios morfológicos de la pared vascular también encuentra sustento con la demostración de que los IECA son capaces de revertir los cambios estructurales de la pared vascular en modelos animales de hipertensión así como también en HTA en humanos. Es importante destacar que los ARAII tienen el mismo efecto que los IECA lo que refuerza más el papel protagónico del SRA, especialmente de la AII producida en corazón, riñón y arterias por acción de la quinasa.

## Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la hipertensión arterial

Si bien se ha aceptado universalmente que el mecanismo por el cual el SRA induce hipertensión está relacionado con los efectos vasoconstrictores directos de la AU y con los efectos de retención de sal y agua de la aldosterona, recientemente se ha sugerido un mecanismo adicional que contempla una relación entre la producción y acción de los radicales libres.

El grupo de Harrison demostró que la hipertensión inducida por la AII en ratas se asocia con una mayor producción vascular de radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el mismo que tiene la capacidad en este modelo, de ocasionar una disminución en

la actividad vasodilatadora del óxido nítrico (ON) derivado del endotelio vascular. Este comportamiento es exclusivo del modelo de hipertensión inducida por All, pues la hipertensión inducida por la infusión de noradrenalina, no ocasiona ninguna alteración en la relación del ON con el radical O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Es importante destacar que a pesar de la significativa disminución en los niveles de TA obtenidos por la administración de superóxido dismutasa (SOD), éstos no se normalizaron completamente, lo que sugiere que la All ejerce un mecanismo presor adicional que no es bloqueado por la restauración de la relación ON/O<sub>2</sub><sup>-</sup> y que posiblemente está relacionado con la acción vasoconstrictora directa del péptido o con sus efectos estimuladores de la liberación de endotelina, prostaglandinas vasoconstrictoras o productos derivados de la lipooxigenasa con actividad presora. La mayor importancia de estos resultados radica en las implicaciones generales que el estrés oxidativo inducido por el SRA tiene en la regulación de la TA y en una amplia variedad de importantes fenómenos biológicos que son relevantes en la fisiopatología vascular. La mayor producción de radical O<sub>2</sub><sup>-</sup>, al interferir con la bioactividad del ON, va a afectar numerosas funciones del mismo, tanto en la pared como en la luz del vaso sanguíneo. Además, la reacción del ON con el radical O<sub>2</sub><sup>-</sup> produce peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), una especie reactiva de oxígeno que está implicada en la iniciación del proceso de peroxidación lipídica y que puede ser tóxico para las células. El ONOO<sup>-</sup> participa además en la oxidación de las lipoproteínas dentro de la pared vascular, etapa importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

Las especies reactivas de oxígeno representan una importante vía de transducción dentro de la célula, participan en la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y en la activación de elementos de respuesta inflamatoria temprana, tales como c-fos y c-jun, los cuales

conocidamente son estimulados por la All. A la luz de estos conocimientos, es posible proponer que la acción de la AU se debe a la capacidad de estimular la producción de radical O<sub>2</sub><sup>-</sup> y por este mecanismo estimular la proliferación e hipertrofia de las células lisas vasculares.

En realidad, la All al estimular la producción de radicales libres de oxígeno dentro de la pared vascular, puede no solamente afectar el tono vascular y la TA, sino participar en la remodelación vascular, en el desarrollo de aterosclerosis, proliferación de la neointima y presencia de trombosis intravascular. Vale la pena recordar que la All a través de su receptor ATI activa a la NAPH oxidasa que es la principal enzima generadora de radical O<sub>2</sub><sup>-</sup> en la vasculatura.

Por lo tanto, podemos concluir que la activación neurohormonal es fundamental no sólo en el desarrollo de HTA sino en el progreso de alteraciones cardiovasculares tales como el remodelamiento miocárdico al igual que en el desarrollo de glomeruloesclerosis, situaciones en las cuales el SRA desempeña un papel fundamental. El producto final de este sistema, la All, ejerce un número de efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, renal y sobre otros tejidos por medio del receptor tipo 1.

Los ARA II mediante el bloqueo de dicho receptor, impiden las acciones nocivas de la All sobre los diferentes tipos de células y aunque su introducción clínica es reciente, ya se dispone de suficientes datos que justifican su utilización como fármacos hipotensores. Del mismo modo, han sido evaluados en la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares y renales a través de investigaciones clínicas.

El objetivo de este consenso es evaluar la evidencia disponible del uso de ARA II como medicamentos hipotensores, protectores de disfunción endotelial, cardíaca y renal.