
Actualización farmacológica de los mecanismos de acción y el manejo de la hipertensión arterial.

Artículo de revisión

Update of the mechanisms of action and Pharmacological management of arterial hypertension. Review article

*Dr. Arturo Arellano-Moya**
*Dr. Francisco Rodríguez-Beita***

Resumen

Como parte del entendimiento del mecanismo de acción y efectividad de los medicamentos hipotensores, se realiza una revisión de la literatura científica, respecto a los diferentes blancos terapéuticos relacionados, así como los receptores involucrados en la respuesta a las terapias anti-hipertensivas.

* Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela, Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos Universidad de Costa Rica, Magister Scientiarum in Health and Care Management. Caribbean International University, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda" Venezuela, Especialista en Farmacología, Diplomado de Docencia en Educación Superior, Docente UACA, Docente de la Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos Universidad de Costa Rica y Gerente Médico Centroamérica y Caribe de Abbott Laboratorios. Correo electrónico: arellanomedicine@gmail.com.

** Licenciatura en Medicina, Universidad de Costa Rica, cursante de la Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos Universidad de Costa Rica, Gerente Médico Centroamérica y Caribe de Novartis Laboratorios. Correo electrónico: francisco.rodriguezbeita@gmail.com

La eficacia demostrada de los fármacos antihipertensivos está probablemente relacionada a sus receptores como blancos terapéuticos (receptoriales) y sus mecanismos de señalización o segundos mensajeros, cuya evidencia clínica se consolida en las recomendaciones de las guías de la práctica clínica más recientes de la Asociación Americana de Cardiología (AHA 2017), Sociedad Europea de Cardiología e Hipertensión (ESC/ESH 2018), las cuales también serán comentadas de forma general en esta revisión.

Palabras claves: HIPERTENSIÓN ARTERIAL - MECANISMOS DE ACCIÓN - BLANCOS TERAPÉUTICOS - GUÍAS CLÍNICAS

Abstract

As part of the understanding of the mechanism of action and effectiveness of hypotensive drugs, a review of the scientific literature is made, regarding the different related therapeutic targets, as well as the receptors involved in the response to antihypertensive therapies.

The demonstrated efficacy of antihypertensive drugs is probably related to their therapeutic targets and their signaling mechanisms or second messengers, whose clinical evidence is consolidated in the recommendations of the most recent clinical practice guidelines American Heart Association (AHA 2017), European Society of Cardiology (ESC) and Hypertension (ESC/ESH 2018), which will also be commented on in this review.

Keywords: ARTERIAL HYPERTENSION - ACTION MECHANISMS - THERAPEUTIC TARGETS - CLINICAL GUIDES

Recibido: 30 de setiembre de 2019

Aceptado: 22 de octubre de 2019

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) - definida como un aumento sostenido de la presión arterial mayor o igual a 130/80 mmHg según las últimas actualizaciones del ACC/AHA (2017) se categoriza dentro de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial y corresponde a la enfermedad cardiovascular más frecuente.

Actualmente se calcula que una de cada cuatro personas dentro de Estados Unidos recibe el diagnóstico de hipertensión arterial en el transcurso de su vida. Esta patología incrementa con la edad y genera alteraciones anatómo-patológicas en los vasos sanguíneos, así como hipertrofia del ventrículo izquierdo, entre otras afecciones. (Ahluwalia, 2017. Davide, 2018. World Health Organization, 2015).

Las cifras elevadas de hipertensión arterial se correlacionan con incrementos en la morbi-mortalidad incluyendo muerte por causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio, accidente cerebro vascular e insuficiencia cardíaca. Así mismo, genera alteraciones renales y contribuye al aneurisma disecante de la aorta. (Ahluwalia, 2017, Whelton, 2018).

En respuesta al alto impacto en calidad y expectativa de vida, se han desarrollado múltiples blancos terapéuticos para el manejo de las presiones arteriales periféricas, muchas de las cuales tienen un amplio periodo de ser utilizadas en el manejo de esta condición. La efectividad en morbi-mortalidad generada por la disminución de las presiones arteriales ha sido corroborada en distintos estudios clínicos, siendo uno de los más importantes el estudio Framingham, el cual, entre otras variables demostró que los efectos adversos de la hipertensión pueden ser reducidos con la utilización de terapias antihipertensivas. (Ahluwalia, 2017. Davide, 2018. World Health Organization, 2015).

A continuación, se realiza una revisión de la literatura, respecto a los diferentes blancos terapéuticos y receptores involucrados en la respuesta a las terapias antihipertensivas, así como las recomendaciones generales de las guías americanas y europeas para el manejo clínico de la hipertensión arterial.

Receptores celulares:

Las células en general se encuentran en constante exposición a señales extracelulares, para lo cual cuentan con mecanismos de comunicación que le permiten reaccionar a diferentes estímulos, interpretándolos y llevando mecanismos de señalización interna que generan respuestas finales. Para lograr generar este flujo de información molecular las células cuentan con distintos receptores tanto a nivel de membrana como internamente que responden a ligando específicos. Los receptores celulares se clasifican en familias, primordialmente basados en como generan señales intracelulares. Dentro de las principales familias a tomar en consideración (Uings, 2000) se encuentran:

1. Receptores asociados a proteínas G:

Esta familia de receptores representa una de las familias más grande. Su característica principal se basa en que se encuentran asociados a una proteína G la cual se encuentra acoplada a siete dominios proteicos transmembrana (GPC). Como familia comparten algunas otras características como lo son; un dominio extracelular N-terminal, siete hélices que se extienden sobre la membrana separadas por regiones de diferentes tamaños, y un dominio C-terminal intracelular. La unión del ligando promueve un intercambio que involucra GTP, con lo cual la proteína G activada abandona el complejo del receptor e inicia la transducción de señales. En contexto general cada receptor puede activar un gran número de proteínas G antes de que la señal termine por la internalización del receptor, lo que garantiza una amplificación sustancial de la señal antes de la terminación (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996. Bazan, 1990).

Desde el punto de vista farmacológico, los receptores son las estructuras moleculares sobre los cuales los fármacos pueden actuar como agonistas o como antagonistas. Los sistemas efectores generadores de segundos y terceros mensajeros, activados por la mediación de su correspondiente proteína G, serán, en definitiva, quienes constituyan la acción final del fármaco (Florez, 1998).

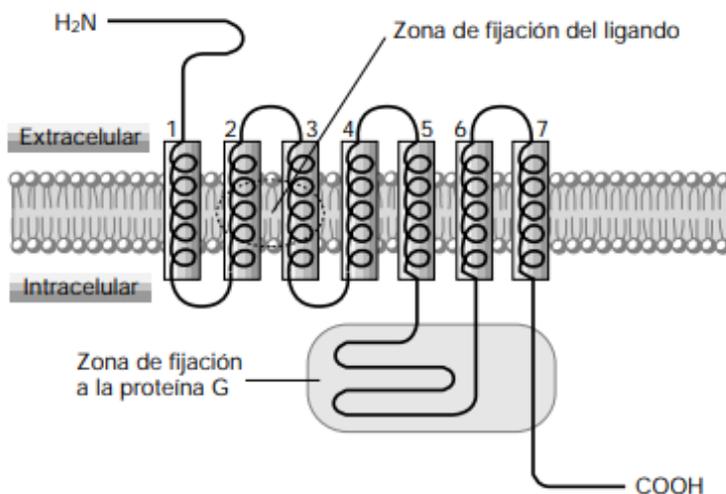


Fig.1. Modelo general de secuencias de aminoácidos en los receptores que se encuentran asociados a proteínas G y contiene siete segmentos transmembrana. Fuente: Florez J. 1998. Farmacología Humana.

Todas las proteínas G poseen una estructura parecida que consiste en tres subunidades proteicas llamadas α , β y γ .

Las proteínas G se denominan de acuerdo con la subunidad a que contengan: Gs o Gas, Gq o Gaq, etc. Las proteínas Gs y Gi activan e inhiben, respectivamente, la adenililciclase; otro miembro de la subfamilia Gs, la Golf que es específica de neuronas olfatorias, también estimula la adenililciclase. La Gq estimula la fosfolipasa C; la Gt o transducina activa la GMPc-fosfodiesterasa en conos y bastones de la retina, y la Go influye de diverso modo sobre canales iónicos. Los principales son los sistemas de la adenililciclase (que cataliza la formación de AMPc), la fosfolipasa C (que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol), la fosfolipasa A2 (que cataliza la hidrólisis por la que se libera el ácido araquidónico), la fosfolipasa D, la fosfodiesterasa (en células retinianas) y ciertos canales iónicos (Florez, 1998).

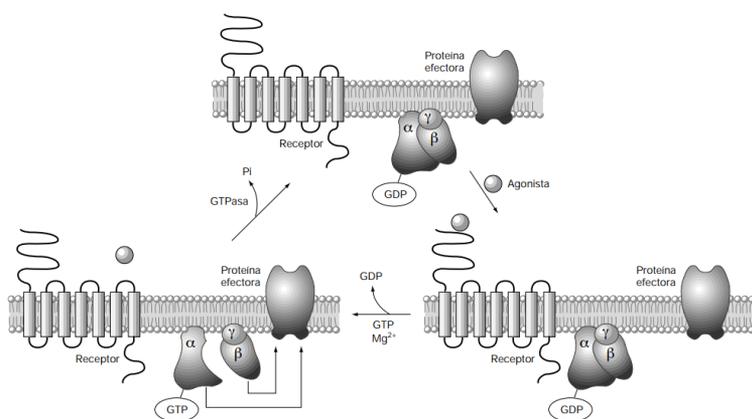


Fig.2. Mecanismo de acoplamiento entre el receptor asociado a proteína G, la proteína G y el sistema efector Fuente: Florez J. 1998. Farmacología Humana.

Algunos ejemplos de fármacos de uso en el tratamiento de la hipertensión arterial, relacionados a los receptores acoplados a proteína G tenemos:

- 1) Los receptores α_1D -adrenérgicos son de los receptores acoplados a proteína G más importantes en el mantenimiento de la tensión arterial, participan en la génesis de hipertensión y en el mantenimiento del tono vascular.
- 2) La mayoría de los bloqueadores β adrenérgicos, incluido el clásico propranolol, son en realidad agonistas inversos. Aún no está claro qué ventajas o desventajas tiene el tratamiento con agonistas inversos β -adrenérgicos comparado con antagonistas clásicos y esto tomará tiempo pues los estudios clínicos serios son de muy largo plazo (Guzmán-Silva & García-Sáinz, 2018).

2. Receptores tirosina cinasa:

Esta familia de receptores ha comprobado su participación en las acciones de ligandos como la insulina, los factores de crecimiento polipéptidicos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las

plaquetas (PDGF), entre otros, los cuales ejercen profundos efectos sobre la proliferación celular y la maduración. Estos receptores tienen una única hélice que abarca la membrana y un dominio de unión a ligando extracelular de estructura diversa. Cuando un factor de crecimiento se une a su receptor, induce la dimerización del receptor y un aumento en la actividad de la quinasa. La región intracelular del receptor activado se autofosforila en gran medida, y estas tirosinas fosforiladas forman sitios de acoplamiento específicos para moléculas intracelulares que contienen dominios SH2. De esta manera, un gran complejo de señalización se ensambla rápidamente alrededor de los receptores activados, de los cuales emana una variedad de cascadas de transducción de señales (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996).

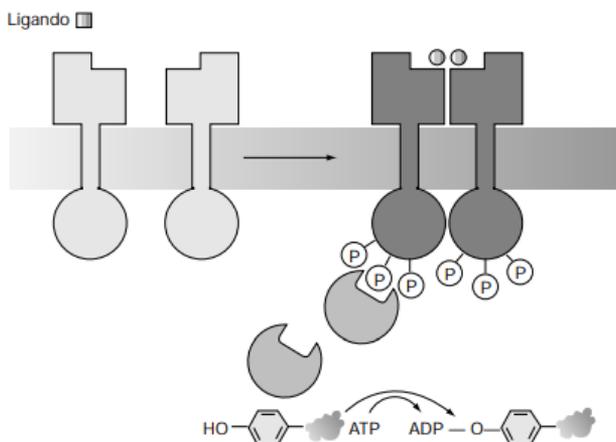


Fig. 3. Receptor con actividad enzimática intrínseca (tirosin-cinasa). Fuente: Florez J. 1998. Farmacología Humana.

3. Receptores ligados a canales iónicos:

Como parte de los mecanismos fisiológicos, el mantenimiento de la membrana celular como barrera para el flujo de iones juega un papel fundamental. A nivel estructural, estos receptores son complejos ensamblados por la unión de diversas subunidades comúnmente similares, las cuales cuentan con una región

extracelular, algunas regiones dentro de la membrana y dominios intracelulares. En el conjunto proteico, las subunidades que forman el canal o conducto, tienen un poro central a través del cual pasan los iones. Al generarse una unión del ligando se induce un cambio conformacional que lleva al receptor de un estado “cerrado”, a un estado “abierto”, permitiendo que los iones fluyan a través del poro central, debido a su gradiente eléctrica o de concentración. (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996).

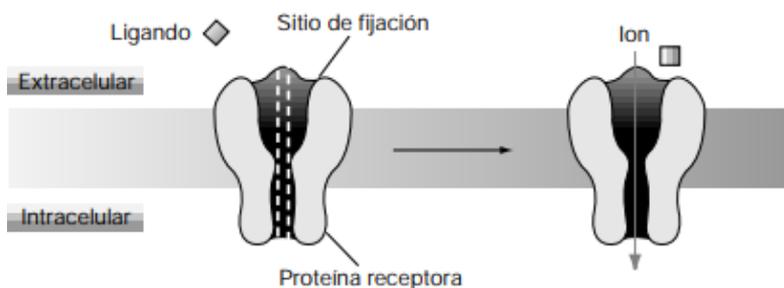


Fig. 4. Receptor asociado a un canal. Fuente: Florez J. 1998. Farmacología Humana.

4. Receptores relacionados a citoquinas:

Las citoquinas pueden generar efectos a diferentes niveles celulares interactuando, inhibiendo o induciendo otras citoquinas (Uings, 2000). Esta familia de receptores se clasifica en 4 clases:

- Tipo 1: Una de las familias más grandes, también llamados receptores de hematopoyetina los cuales responden a distintas citoquinas como la interleucina 2 (IL- 2), IL-4, IL-5 e IL-6, hormona de crecimiento, entre otras. Una de las características principales que comparten estos receptores se basan en dos dominios ubicados en la porción extracelular. Esta región compartida consta de dos estructuras globulares que se pliegan en una estructura en forma de barril, siendo unidos por una región en forma de bisagra entre ellos (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996).

- Tipo 2: Esta clase de receptores muestran similitudes estructurales con el tipo I, sin embargo, difieren mayoritariamente en la presencia de cisteínas característicos que se encuentran ubicados en el dominio extracelular. Dentro de los principales representantes de esta clase se encuentra el receptor del interferón (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996).
- Tipo 3: Con respecto a esta clase, dentro de ella comprende las proteínas relacionadas con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). Esta es una familia amplia y se caracteriza en mayor medida por contar con múltiples dominios extracelulares ricos en cisteína, los cuales van desde dos a seis repeticiones (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996).
- Tipo 4: La última clase de esta familia de receptores es ejemplificada por el receptor de IL-114, las yodotironinas (T3 y T4) y las hormonas esteroidales, los cuales cuentan con un dominio extracelular que contiene tres regiones similares a inmunoglobulinas (Uings, 2000. Fernandez-Botran, 1996).

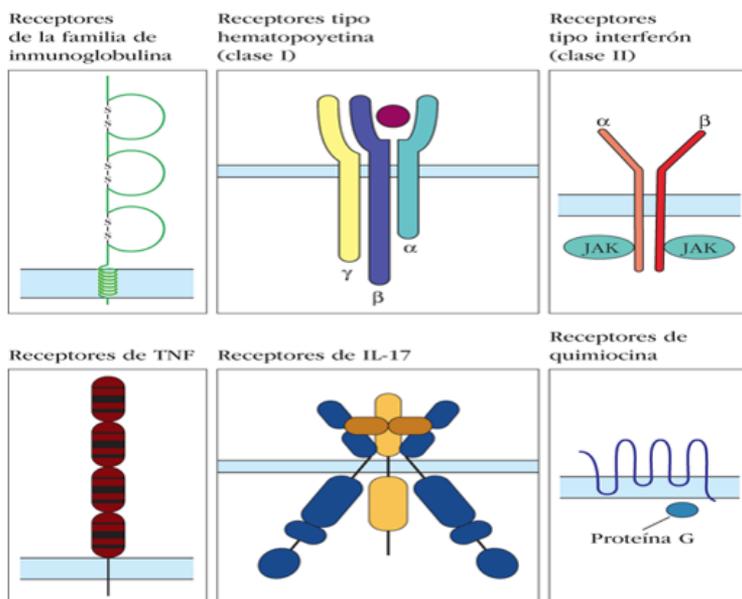


Fig. 5. Receptores relacionados a citoquinas. Fuente: Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Kuby. Inmunología, 7e: www.accessmedicina.com

Bases de la terapia antihipertensiva:

Dentro de las herramientas no farmacológicas con las que se cuenta para el manejo de pacientes hipertensos (Ahluwalia, 2017. Davide, 2018) se denotan los cambios en estilo de vida, incluyendo dentro de estos:

1. Pérdida de peso
2. Restricción del consumo de sodio
3. Aumento de ejercicios aeróbicos
4. Limitación en la ingesta de alcohol
5. Manejo del estrés
6. Alimentación saludable
7. Reducir sedentarismo

Con respecto a la terapia farmacológica, los medicamentos que se utilizan actualmente actúan a nivel de las resistencias vasculares periféricas, el gasto cardiaco o ambas. El uso de combinaciones de medicamentos de diferentes clases resulta en una estrategia eficaz para el control de las cifras de presión arterial de la mano de una reducción en los efectos negativos generados por las dosis utilizadas (Ahluwalia, 2017. Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

A manera de clasificación, existen 6 familias terapéuticas principales que son utilizadas de manera recurrente en el manejo de la HTA. (Ahluwalia, 2017. Whelton, 2017. Goodman, 2018).

1. Diuréticos
2. Bloqueadores adrenérgicos
3. Antagonistas de los canales de calcio
4. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
5. Antagonistas de los receptores de angiotensina II: AT1, (ARA 2)
6. Vasodilatadores

Analizaremos las diferentes terapias existentes, así como los mecanismos y receptores a través de los cuales ejercen su efecto.

1. Diuréticos:

Tiazídicos y fármacos relacionados:

Los diuréticos más utilizados para el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas y su derivado, la clortalidona, y los diuréticos del asa. Aunque su mecanismo exacto de acción no se conoce por completo, estos medicamentos bloquean el simportador Na^+/Cl^- en el túbulo contorneado distal con el consiguiente aumento de la diuresis, lo cual disminuyen el volumen extracelular. Al bloquear el transportador la reducción de la volemia lleva a una disminución del gasto cardiaco con posterior mantenimiento de efecto hipotensor por reducción de la resistencia vascular (Ahluwalia, 2017. Goodman, 2018).

Otros diuréticos:

Otras sub-familias terapéuticas catalogadas como diuréticos incluyen los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrinico) y los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, eplerrenona, triamtereno)

Para estas sub-familias existen distintos mecanismos de acción y receptores involucrados, sin embargo, conservan en común algunas características como lo es el efecto en electrolitos (Na^+ / K^+ mayoritariamente) que los convierte en alternativas terapéuticas para poblaciones especiales y que de igual manera deben utilizarse con precaución en aquellos pacientes que tengan comorbilidades establecidas como lo es la insuficiencia renal. (Goodman, 2018).

Si bien todos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, unos y otros actúan de manera diferente a nivel renal. En lo que se refiere a la acción antihipertensiva, la diferencia principal entre ellos estriba en que las tiazidas precisan de una función renal aceptable para tener efecto (creatinina sérica menor de 2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min), mientras que los diuréticos del asa incluso pueden actuar con función renal disminuida. (Florez, 1998).

2. Bloqueadores adrenérgicos:

Los antagonistas adrenérgicos (alfa y beta) son los medicamentos fundamentales para la terapéutica antihipertensiva (Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

Antagonistas de los receptores adrenérgicos beta:

En el caso de los antagonistas beta, como su nombre lo indica, generan su efecto antihipertensivo mediante el bloqueo del sistema nervioso simpático o adrenérgico, en la unión sináptica con el neuroefector visceral, con lo cual generan, entre otros factores, disminución del gasto cardíaco y reducción de la secreción de renina. Otros mecanismos que se le atribuyen es la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático a nivel del sistema nervioso central, alteración de barorreceptores e incremento de prostaciclina. Dentro de las consideraciones importantes de esta sub-familia escala la variabilidad en su liposolubilidad, selectividad por el subtipo de receptor beta 1, presencia de agonismo parcial o simpaticomimético intrínseco y propiedades estabilizadoras de la membrana. Todas estas propiedades hacen que la efectividad y aplicabilidad de estas terapias varíen de un medicamento a otro, así como entre individuos (Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

Los receptores beta-adrenérgicos corresponden a receptores asociados a proteínas G con lo cual generan una cascada de señalización basada en la activación de sus subunidades (Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1:

Como parte de la terapéutica empleada para el manejo de la hipertensión arterial, el bloqueo selectivo de los receptores alfa 1 (sin afectar el alfa 2) resulta en una herramienta de valor, esto dado por la reducción de la resistencia arteriolar y aumento de la capacitancia venosa. Este mecanismo de acción genera una respuesta refleja simpática que con la cronicidad de la terapia vuelven a su estado basal. Dentro de las principales reacciones que

deben monitorizarse es el desarrollo de hipotensión postural. Por lo general, esta terapia no se utiliza como monoterapia, sino que su papel principal se da como combinación a otras terapias como los beta bloqueantes, diuréticos, IECAs, entre otros (Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

Antagonistas mixtos (alfa 1 y beta adrenérgicos)

Debido a su capacidad de bloquear ambos receptores estas terapias generan reducciones de presión arterial de manera veloz, lo cual los establece como terapias útiles en el manejo de emergencias hipertensivas, siendo los principales representantes el nebivolol, labetalol y el carvedilol. Con respecto al mecanismo de acción y efectos adversos, estos se relacionan según lo esperable para los bloqueos de ambos receptores (anteriormente descritos) (Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

Fármacos de acción central:

La metildopa, a diferencia de las otras terapias simpaticolíticas analizadas, genera su efecto a nivel del sistema nervioso central. Posterior a ser metabolizada, esta se almacena en vesículas neurosecretoras adrenérgicas, con lo cual sustituye la noradrenalina cuando se generan descargas adrenérgicas inhibiendo los estímulos neuronales eferentes del tallo. Adicionalmente se ha propuesto que como parte de su mecanismo de acción actúe en receptores adrenérgicos alfa 2 (Goodman, 2018. Rosendorff, 2015).

Otros fármacos de acción central son; clonidina, guanabenz y guanfacina, los cuales corresponden a agonistas adrenérgicos alfa 2, los cuales estimulan el subtipo alfa 2 a. Mediante su mecanismo de acción generan disminución de las descargas pre y posganglionares en el sistema noradrenérgico, dando lugar a hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardíaco, así como de la resistencia vascular periférica. En este grupo de medicamentos es importante tomar en consideración que su suspensión súbita puede generar síndrome de abstinencia. De manera habitual, estas terapias no son consideradas como monoterapia, siendo su mayor utilidad como co-terapia (Florez, 1998. Rosendorff, 2015).

3. Antagonistas de los canales de calcio:

Como parte de la terapéutica empleada para el manejo de la HTA existen dos clases dentro de esta familia; dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, isradipina, nifedipina) y no dihidropiridinas (verapamilo, diltiazem) (Whelton, 2017).

Ambas clases generan una disminución de la presión arterial secundaria a la inhibición de la entrada de calcio a nivel celular la cual en condiciones fisiológicas se da mediante los canales de calcio tipo L sensibles a voltaje, lo que lleva a una relajación del músculo liso generando una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Con respecto a las diferencias entre ambas clases, una de las principales se relaciona al desarrollo o no de taquicardia (siendo esta frecuente en dihidropiridinas) asociada a una estimulación adrenérgica del nódulo sino auricular (Goodman, 2018. Williamson, 2016).

Una característica importante de esta familia de medicamentos es que por sí solos son eficaces en el manejo de la HTA como monoterapia (cobrando importancia en pacientes adultos mayores y de raza negra), sin embargo, con frecuencia se utilizan como co-terapia con otras familias como los ARA II (Goodman, 2018. Williamson, 2016).

4. Inhibidores de la enzima Convertidora de Angiotensina

Los IECAs representan una de las familias terapéuticas más utilizadas en el manejo de la HTA gracia a su eficacia y perfil de seguridad favorable. Como familia han brindado una ventaja adicional en pacientes diabéticos, retardando el desarrollo de la glomerulopatía diabética. Así mismo, se ha demostrado efectos positivos a nivel cardiovascular (Goodman, 2018. Williamson, 2016. Lonn, 2016).

El mecanismo de acción fundamental de esta familia terapéutica se relaciona al bloqueo de la conversión de angiotensina I a angiotensina II, teniendo perfiles de efectividad y seguridad con poca variación entre ellos (Goodman, 2018. Williamson, 2016. Lonn, 2016).

Como tal, los IECAs no actúan a nivel de un receptor específico, generando su efecto a través de la disminución de producción de angiotensina II, esto dado a que funciona como un sustituto del sustrato original para la enzima convertidora de angiotensina (ECA). De esta manera, la disminución de Angiotensina II a nivel sistémico genera efectos benéficos, dentro de los cuales, y los más establecidos son la reducción de la producción de renina, así como reducción de la vasoconstricción (Goodman, 2018. Williamson, 2016. Lonn, 2016). Como la angiotensina II desde el punto de vista fisiológico, estimula la liberación de aldosterona (reabsorbe sodio y agua) y favorece la liberación de la vasopresina (Hormona antidiurética); al disminuir su disponibilidad sistémica por la acción de los IECAs, provocará polidipsia y disminución de la vasoconstricción, y en consecuencia ambos fenómenos reducirían la volemia y la precarga cardiaca.

5. Antagonistas de los receptores de angiotensina II, AT1:

Los antagonistas no peptídicos del receptor de angiotensina II AT1, han tomado mayor importancia durante la última década, convirtiéndose en los últimos años en una de las familias más estudiadas y utilizadas tanto en el manejo de la HTA como de la insuficiencia cardiaca. Dentro de esta familia se incluyen; losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán y perosartán (Whelton, 2017. Goodman, 2018. Lonn, 2016).

El mecanismo de acción estos medicamentos generan disminución de las resistencias vasculares periféricas mediante antagonización de los efectos de la angiotensina II. Dentro de los beneficios relacionados los que han sido mayormente establecidos son; relajación del músculo liso, aumento en la excreción renal de sodio y agua y disminución de la hipertrofia celular. Dado a que estos medicamentos actúan directamente sobre los receptores AT1, la regulación de la producción de Angiotensina II y renina frecuentemente se ve afectada, lo cual genera niveles mayores de estas hormonas, sin embargo, se desconoce los efectos que puedan generar estos incrementos sin contar con su sitio de acción mayormente establecido. En relación al receptor AT1, este corresponde a un receptor asociado a proteínas Gq vía inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) (Whelton, 2017. Goodman, 2018. Lonn, 2016).

6. Vasodilatadores:

Existe un grupo de medicamentos que con frecuencia se utilizan como co-terapia en pacientes que requieren más de un medicamento antihipertensivo, los cuales cuentan con una característica en su mecanismo de acción, generan vasodilatación. Dentro de esta familia de medicamentos existen dos clases; vasodilatadores arteriales y vasodilatadores mixtos (arteriales y venosos).

Como parte del grupo de los vasodilatadores específicos para las arterias se encuentra la hidralazina como uno de sus principales representantes. Este medicamento genera una disminución de las resistencias vasculares periféricas por un mecanismo, que, aunque no es completamente dilucidado, se relaciona muchas veces a la disminución de concentraciones de calcio intracelular como segundo mensajero. Otros medicamentos como el minoxidilo y el diazóxido, que, si bien también actúan a nivel de arterias, generan su efecto por apertura del canal de K dependiente de ATP, con efecto hiperpolarizante a nivel de la membrana celular, lo cual lo aleja del umbral de activación del músculo liso vascular, lo que lleva a relajación del músculo liso arteriolar. De esta manera se produce una reducción de las resistencias vasculares periféricas (Whelton, 2017. Goodman, 2018).

Con respecto a los vasodilatadores mixtos la terapia mayormente estudiada es el nitroprusiato sódico, el cual se utiliza mayoritariamente en casos de hipertensión arterial grave o resistente. Dentro de su mecanismo de acción, el nitroprusiato genera liberación de óxido nítrico el cual activa la vía de GMPc y lleva a vasodilatación (Whelton, 2017. Goodman, 2018).

Recomendaciones generales de las Guías Internacionales de la Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial (ESC/ESH. 2018, ACC / AHA. 2017)

Tanto las guías americanas y europeas de reciente publicación, redefinen la clasificación y las metas de HTA:



Fig. 6. Clasificación de la HTA según AHA 2017 y ESC 2018.

Fuente: Elaboración propia,

Ambas guías dan mucha importancia a los cambios en el estilo de vida y a considerar los antecedentes cardiovasculares y riesgo cardiovascular antes de indicar el tratamiento antihipertensivo. Recomiendan el uso de terapia combinada para el manejo de la hipertensión arterial, pero con mecanismos de acción y blancos farmacológicos diferentes, descartando prácticamente el uso de la monoterapia y confirmando la eficacia de la terapia doble o triple en el manejo de la hipertensión arterial moderada a severa o refractaria a monoterapia.

Las Guías Europeas para el manejo de la hipertensión arterial fueron publicadas a finales del año 2018. Allí se destaca, entre otras cosas, la importancia de tratar a los pacientes hipertensos inicialmente con combinaciones, ya que la monoterapia queda prácticamente solo para los pacientes hipertensos grado 1 con bajo riesgo cardiovascular (ESC/ESH. 2018).

Fases de la HTA	Otros factores de riesgo, daño orgánico o enfermedades	Grados de PA			
		Normal alta PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	Grado 1 PAS 140-159 mmHg PAD 90-99 mmHg	Grado 2 PAS 160-179 mmHg PAD 100-109 mmHg	Grado 3 PAS \geq 180 mmHg PAD \geq 110 mmHg
Fase 1 (sin complicaciones)	Sin otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
	1 o 2 factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto
	\geq 3 factores de riesgo	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Fase 2 (enfermedad asintomática)	Daño orgánico, ERC de grado 3 o DM sin daño orgánico	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
Fase 3 (enfermedad establecida)	ECV establecida, ERC de grado \geq 4 o DM con daño orgánico	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

ESC/ESH, 2018

Figura 7. Clasificación de las fases de HTA según las cifras de PA, los factores de riesgo CV, el daño orgánico o las comorbilidades. El riesgo CV se refiere a varones de mediana edad. El riesgo CV no se corresponde necesariamente con el riesgo real a distintas edades. Se recomienda la estimación formal del riesgo CV con el sistema SCORE para tomar decisiones sobre el tratamiento. CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica Fuente: ESC/ESH. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 36:1953–2041

Dentro de las principales recomendaciones para el manejo de la hipertensión arterial con combinaciones a dosis fija se encuentra el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina II (ARA II) con un bloqueador de los canales de calcio (BCC) y / o un diurético similar a la tiazida.

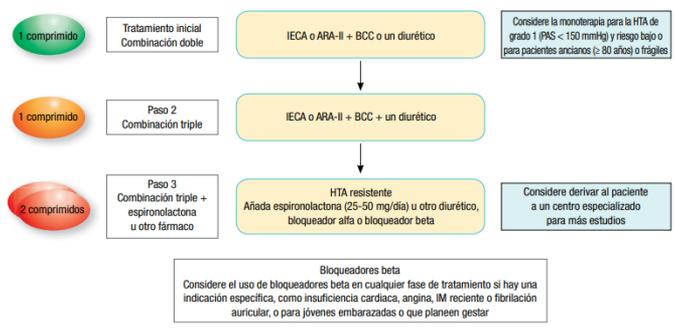


Fig. 8. Estrategia básica de tratamiento farmacológico para la HTA no complicada. Este algoritmo de tratamiento también es adecuado para la mayoría de los pacientes con daño orgánico, enfermedad cerebrovascular o EAP. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; EAP: enfermedad arterial periférica; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio. Fuente: ESC/ESH. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 00: 1–98.

La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la ECA o ARA II con BCC aseguran que el sistema renina angiotensina aldosterona se inhibe como parte de la estrategia de tratamiento, lo cual es una consideración importante para muchos grupos de pacientes (por ejemplo, diabetes, HVI, proteinuria). Nivel de evidencia y recomendación 1A.

Cuadro 1. Estrategia del tratamiento farmacológico para la HTA

Recomendaciones	Clase*	NiveP
Entre todos los fármacos antihipertensivos, los IECA, ARA-II, BB, BCC y diuréticos (tiazidas y análogos tiazídicos, como clortalidona e indapamida) tienen demostrada su eficacia en reducir la PA y los eventos CV en estudios clínicos controlados y, por lo tanto, están indicados como la base de las estrategias de tratamiento antihipertensivo ²	I	A
Se recomienda el tratamiento combinado para la mayoría de los pacientes como tratamiento inicial. Las combinaciones preferidas deben incluir un bloqueador del SRA (IECA o ARA-II) más un BCC o un diurético. Pueden emplearse otras combinaciones de las 5 principales clases de fármacos ^{2,3,10,11,12,13,14,15}	I	A
Se recomienda combinar los BB con cualquier fármaco de las 5 clases principales cuando haya una indicación específica, p. ej., angina, infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca o para el control de la frecuencia cardíaca ^{2,3,10,11,12,13,14}	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos, preferiblemente en una sola pastilla. Las excepciones son los pacientes mayores y pacientes con bajo riesgo y HTA de grado 1 (especialmente si la PAS es < 150 mmHg) ^{2,3,10,11,12,13,14,15}	I	B
Se recomienda que, si la PA no se controla con una combinación de 2 fármacos, se intensifique el tratamiento con una combinación de 3 fármacos, normalmente un bloqueador del SRA con un BCC y una tiazida o análogo tiazídico, preferiblemente combinados en un solo comprimido ^{2,3,10,11,12,13,14,15}	I	A
Se recomienda que, si la PA no se controla con una combinación de 3 fármacos, se intensifique el tratamiento con la adición de espironolactona o, si no se tolera, con otros diuréticos, como amilorida o dosis más altas de otros diuréticos, un BB o un bloqueador alfa ^{2,3,10,11,12,13,14,15}	I	B
No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRA ^{2,3,10,11,12,13,14,15}	III	A

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.
 *Clase de recomendación.
 †Nivel de evidencia.
 ‡Es necesario controlar la adherencia.

Fuente: ESC/ESH. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 36:1953–2041

Las nuevas guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC / AHA) publicadas en el año 2017 ofrecen una nueva clasificación en cuanto a los estadios de hipertensión arterial y nuevos criterios diagnósticos y recomendaciones de alternativas terapéuticas de los diferentes grupos de antihipertensivos, basadas en el nivel de evidencia en cuanto a la disminución del riesgo de muerte o complicaciones por enfermedad cardiovascular (Whelton, 2017).

El uso de terapia de combinación también puede mejorar la adherencia. Se encuentran disponibles varias combinaciones de fármacos de dosis fijas de 2 y 3 dosis de farmacoterapia antihipertensiva, con mecanismos de acción complementarios entre los componentes. Se recomienda el inicio de la terapia farmacológica antihipertensiva con 2 agentes de primera línea de diferentes clases (o 3 agentes en caso de refractaridad), como agentes separados o en una combinación de dosis fija, en adultos con hipertensión en etapa 2 y una presión arterial promedio mayor a 20/10 mm Hg por encima de su objetivo de presión arterial. Nivel de evidencia y recomendación 1C.

Conclusiones:

El manejo de la patología hipertensiva conlleva muchos mecanismos de acción dado a su complejidad en términos fisiopatológicos. El incremento en el número de blancos terapéuticos ha llevado a una reducción tanto en la morbilidad como la mortalidad durante las últimas décadas.

La amplia gama de blancos terapéuticos utilizadas para el manejo de la HTA van de la mano con una variedad de receptores involucrados en los mecanismos de transmisión de señales, tratándose mayoritariamente de receptores asociados a proteínas G y a canales iónicos.

Cuadro 2: Comparación de las diferentes familias terapéuticas utilizadas para el manejo de la HTA, mecanismo de acción y receptores involucrados.

Familia terapéutica	Clase	Mecanismo de acción	Receptor relacionado	Tipo de receptor	Principales medicamentos
Diuréticos	Tiazídicos	Disminución de gasto cardiaco y resistencias periféricas	Bloqueo de Simportador Na ⁺ /Cl ⁻	Relacionados a canales iónicos	Hidroclorotiazida, clortalidona
Diuréticos	Diuréticos de asa	Disminución de gasto cardiaco	Bloqueo del Simportador (NKCC= Natrium, Kalium, Chloride)	Relacionados a canales iónicos	Furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacármico.
Simpaticolíticos	Antagonistas de los receptores beta	Reducción de gastos cardiaco y en menor medida de resistencias periféricas	Receptor adrenérgico beta	Asociados a proteínas G	Metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol
Simpaticolíticos	Antagonistas de los receptores alfa 1	Reducción de resistencia arteriolar e incremento de capacitancia venosa	Receptor adrenérgico alfa 1	Asociados a proteínas G	Prazocina, terazocina, doxazocina, fenoxibenzamina, fentolamina
Simpaticolíticos	Antagonistas adrenérgicos mixtos	Reducción de gastos cardiaco, reducción de resistencias periféricas, incremento de capacitancia venosa.	Receptores alfa 1 y beta 1 adrenérgicos	Asociados a proteínas G	Carvedilol, labetalol
Simpaticolíticos	Fármacos de acción central	Reducción de resistencia vascular, reducción de frecuencia cardiaca	Receptores adrenérgicos alfa 2	Asociados a proteínas G	Metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina
Antagonistas de canales de Calcio	N/A	Reducción de resistencias periféricas	Conductos de calcio tipo L	Relacionados a canales iónicos	Verapamilo, diltazem, nimodipina, felodipina, amlodipina, isradipina, nicaldipina
Inhibidores de la Enzima Convertidora de angiotensina	N/A	Reducción de resistencia periférica, reducción de gasto cardiaco.	Inhibición de la conversión de angiotensina I a angiotensina II	No acción sobre receptores específicos.	Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, perindopril, fosinopril, moexipril, trandolapril
Antagonistas del receptor de angiotensina II	N/A	Reducción de resistencia periférica, natriuresis, reducción de remodelamientos.	Antagonismo de los receptores de angiotensina II, AT1	Asociado a proteínas G	Losartán, valsartán, candesartán, irbesartán, telmisartán, eprosartán.
Vasodilatadores	Vasodilatadores arteriales	Reducción de las resistencias periféricas	Vasodilatación de músculo liso arteriolar	Asociado a proteínas G. / Asociado a canales iónicos.	Hidralazina, minoxidilo, diazoxida, fenoldopam
Vasodilatadores	Vasodilatadores arteriales y venosos	Incremento en capacitancia venosa, reducción de resistencias periféricas	Vasodilatación arteriolar y venosa	Asociadas a proteínas G	Nitroprusiato

Fuente: Elaboración propia

Es por ello que, dentro de las principales recomendaciones de las guías americanas y europeas publicadas recientemente (ESC/ESH. 2018, ACC / Whelton, 2017), se destaca, además de considerar los cambios en el estilo de vida y el riesgo cardiovascular (CVD), el uso de combinaciones fijas con mecanismos de acción farmacológicos diferentes y complementarios para el manejo eficaz y seguro de la hipertensión arterial.

Bibliografía

- Ahluwalia, M. and Bangalore, S. (2017). Management of hypertension in 2017. *Current Opinion in Cardiology*, 32(4), pp.413-421.
- Bazan JF. (1990). Structural design and molecular evolution of acytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 87:6934-8
- Davide L, Kattie M, et al. (2018) Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. (8)12.
- ESC/ESH. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39 (33), 3021-3104. Recuperado de, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Fernandez, R, Chilton PM, Ma Y. (1996). Soluble cytokine receptors: their roles in immunoregulation, disease, and therapy. *Adv Immunol*; 63:269-336
- Goodman, L., Gilman, A., Brunton, L., Hilal-Dandan, R. and Knollmann, B. (2018). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York [etc.]: McGraw Hill Education.
- Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. (2016). Blood pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 374:2009-2020.
- Rosendorff C, Lackland D, Allison M, et al. (2015). Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 65:1998-2038.
- Salud Siglo XXI. (2013, febrero, 19). *Tipos de receptores*. [Mensaje de un blog]. Recuperado de, <http://elmercaderdelasalud.blogspot.com/2013/02/tipos-de-receptores.html>

- Uings, I. (2000). Cell receptors and cell signalling. *Molecular Pathology*, 53(6), pp.295-299.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. (2017). ACC/AHA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 71:1269–324.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. (2016). Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 315:2673–82. 10.1001/jama.2016.7050
- World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

