

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

Tratamiento inicial de la hipertensión arterial esencial. Enfoque clásico versus tratamientos alternativos

J. Díez

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Introducción

Hoy día se vive el «enfrentamiento» entre el tratamiento farmacológico clásico (diuréticos y betabloqueantes) y el tratamiento farmacológico alternativo (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y calcio-antagonistas) de la hipertensión arterial esencial (HA) ligera-moderada. Aunque dicho «enfrentamiento» es artificial, pues lo razonable es utilizar individualizadamente cualquiera de los fármacos referidos¹, lo cierto es que la utilización de los diuréticos y de los betabloqueantes se ha puesto en entredicho con el advenimiento de los nuevos antihipertensivos. Hasta el extremo de que algunos autores afirman que su tiempo en el tratamiento de la HA ya ha pasado². Nada más lejos de la realidad. Y para demostrarlo, en esta revisión se considerarán brevemente aquellos aspectos de los diuréticos y de los betabloqueantes que siguen haciendo de ellos fármacos de elección para el tratamiento inicial de la HA.

A un fármaco antihipertensivo no sólo hay que exigirle que descienda la presión arterial, sino también que atienda al logro de los siguientes objetivos: 1.º, modificar favorablemente la etiopatogenia del proceso hipertensivo. 2.º, prevenir las complicaciones silentes de la HA. 3.º, asegurar una protección cardiovascular global, y 4.º, no menoscabar la calidad de vida del paciente. A la luz de ese cuádruple objetivo: ¿Cuál es la situación real de los diuréticos y de los betabloqueantes en estos momentos?

Etiopatogenia del proceso hipertensivo

Desde el punto de vista hemodinámico la HA establecida es el resultado del incremento de las resistencias periféricas³. En términos esquemáticos, dicho incremento es debido al aumento del contenido de

calcio libre en el citosol de las células del músculo liso arterial. Podría postularse que en la HA fallan los mecanismos que regulan el contenido de calcio de la musculatura arterial. Algunos de esos mecanismos actúan regulando inicialmente el contenido de sodio de esas células⁴, en tanto que otros dependen de la interacción entre la norepinefrina y su receptor en las mismas células⁴.

A tenor de los datos disponibles se puede afirmar que el efecto antihipertensivo, a largo plazo, de los diuréticos y de los betabloqueantes pasa por la normalización de las resistencias periféricas, más que por la disminución del gasto cardíaco^{5, 6}. No están claros los mecanismos de acción responsables de ese efecto vasodilatador. En tanto que para los diuréticos se postula que disminuirían la acumulación de sodio en las células musculares arteriales y secundariamente disminuirían su contenido de calcio⁷, para los betabloqueantes se han avanzado diversas hipótesis no concluyentes⁸.

Por lo tanto, los diuréticos y los betabloqueantes modifican favorablemente la patogenia del proceso hipertensivo. Si bien se desconocen aún las características precisas de esas acciones, lo cierto es que en los últimos años se ha logrado emplazar su efecto antihipertensivo sobre las propias arterias y no sobre el riñón o sobre el corazón.

Complicaciones silentes de la HA

La HA, «per se» y/o favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis, es responsable de distintas complicaciones clínicas cardio-cerebro-vasculares. Pero desde estadios muy iniciales, la HA condiciona una serie de alteraciones anatomofuncionales que conducen a unas complicaciones clínicamente silentes, pero cuya trascendencia empieza a valorarse adecuadamente en la actualidad. Es el caso de la hipertrofia ventricular izquierda, la disregulación del flujo sanguíneo cerebral y la hiperfiltración glomerular.

La hipertrofia miocárdica es la complicación con mayor repercusión fisiopatológica. Hoy se acepta que su origen es hemodinámico, aumento de la post-carga y humoral, factores circulantes que inducen el

Correspondencia: Dr. Javier Díez.
Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina.
Domingo Miral, s/n.
50009 Zaragoza.

crecimiento de las células miocárdicas⁹. No está claro que el simple control de la presión arterial baste para prevenir el incremento ulterior de la hipertrofia y/o para favorecer su regresión. De hecho, no todos los fármacos antihipertensivos detienen o disminuyen la hipertrofia¹⁰. Existe controversia sobre el efecto que los diuréticos y los betabloqueantes pueden ejercer sobre esta complicación. Frente a la idea tradicional de que no modifican la hipertrofia, estudios ecocardiográficos recientes demuestran que ambos fármacos disminuyen la masa ventricular izquierda en los pacientes hipertensos^{11, 12}.

Junto a cambios anatomofuncionales conocidos de la vasculatura cerebral en la HA, hipertrofia parietal y cambios de la distensibilidad, en los últimos años se ha evidenciado un trastorno de la vasodilatación dependiente del endotelio que puede ser responsable de la menor respuesta dilatadora de los vasos cerebrales ante diversos estímulos¹³. Se sabe que tanto los diuréticos como los betabloqueantes estimulan la producción endotelial de prostaciclina vasodilatadora^{14, 15}. Sin embargo, no se dispone todavía de información sobre si dicha acción podría tener un efecto favorable sobre la disminuida capacidad del endotelio cerebral para producir vasodilatadores en la HA.

Aún está por investigar la influencia de esos fármacos sobre la hipertensión-hiperfiltración glomerular. Dicha hipertensión podría ser consecuencia del desequilibrio de los factores neurohormonales reguladores de la hemodinámica glomerular, con el resultado de una vasoconstricción eferente exagerada mediada por la angiotensina II intrarrenal¹⁶. Diuréticos y betabloqueantes modifican la producción renal de hormonas vasoactivas^{17, 18}, pero se desconoce cuál es el efecto final de dichas asociaciones sobre la presión de filtración en la HA.

En resumen, reconociendo que queda mucho por estudiar en este terreno, no parece aventurado afirmar que los diuréticos y los betabloqueantes pueden prevenir el desarrollo de las complicaciones silentes de la HA, mejorando de esta manera la evolución fisiopatológica de la hipertensión.

Protección cardiovascular

Se afirma que la protección cardiovascular que los diuréticos y los betabloqueantes deparan al normalizar la presión arterial está contrarrestada porque favorecen otros factores de riesgo cardiovascular, como por ejemplo la hiperlipidemia. De ahí la idea de que la enfermedad coronaria es una complicación de la HA que no mejora apreciablemente en los hipertensos tratados con esos fármacos.

Sin embargo, el análisis de la literatura permite observar lo siguiente. De los cuatro ensayos clínicos más relevantes en este campo, dos demuestran que

la morbimortalidad coronaria disminuye significativamente en hipertensos tratados con diuréticos y/o con betabloqueantes^{19, 20} y otros dos también encuentran una disminución no significativa^{21, 22}.

Algo parecido sucede cuando se analizan las publicaciones concernientes al efecto hiperlipidemia de dichos fármacos. Así, aunque se acepta que los diuréticos producen hipercolesterolemia, una revisión reciente demuestra que ninguno de los nueve estudios de mayor rigor existentes sobre el tema llega a objetivar un aumento significativo del colesterol sérico en hipertensos tratados durante un período variable entre uno y seis años²³.

Por lo tanto, los datos epidemiológicos no confirman el criterio de que los diuréticos y los betabloqueantes ofrecen poca protección cardiovascular dados sus efectos metabólicos.

Calidad de vida

Está muy extendida la idea de que por la elevada frecuencia de efectos secundarios producidos por los diuréticos o por los betabloqueantes la calidad de vida de los pacientes tratados con estos fármacos está siempre seriamente comprometida.

Junto al hecho admitido de que la calidad de vida individual resulta difícil de valorar objetivamente²⁴, hay que reseñar también que no existe actualmente ningún estudio adecuado sobre la calidad de vida de los pacientes hipertensos tratados crónicamente con diuréticos o con betabloqueantes. Por tanto, el efecto nocivo de estos fármacos sobre la calidad de vida se postula, sin que haya sido correctamente demostrado.

No obstante, es cierto que los diuréticos y los betabloqueantes pueden producir abundantes efectos secundarios. Probablemente porque sus indicaciones y su posología no son las adecuadas. Los diuréticos se están empleando a dosis superiores a las requeridas para el control de la presión arterial, mientras que de los muchos betabloqueantes existentes no siempre se escoge el que cada caso individual requiere²⁵. En este sentido, hay que hacer un esfuerzo por racionalizar el empleo práctico de los diuréticos y de los betabloqueantes en el paciente hipertenso. Sólo así se logrará minimizar la aparición de efectos indeseables y la calidad de vida resultará —presumiblemente— menos afectada.

Conclusión

A tenor de las consideraciones precedentes, el autor cree que el tiempo de los diuréticos y de los betabloqueantes en el tratamiento inicial de la HA ligera-moderada no ha pasado. Más aún, a medida que se investiguen sus acciones se ampliarán sus indicaciones. Como tantas veces sucede en medicina y en biología, el supuesto «enfrentamiento» con los fármacos

antihipertensivos más recientes ha tenido la virtud de someter a consideración aspectos de la actuación de los diuréticos y de los betabloqueantes de los que se desprenden observaciones que permiten contemplar su porvenir con optimismo.

Bibliografía

1. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection: Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 148:1023-1038, 1988.
2. Zusman RM: Alternatives to traditional antihypertensive therapy. *Hypertension* 12:327-331, 1988.
3. Tarazi RC: The hemodynamics of hypertension. En *Hypertension*. Ed. por Genest J, Kuchel O, Hamet P y Cantin M. McGraw-Hill. New York, pp. 15-42, 1983.
4. Friedman SM: Vascular reactivity. En *Hypertension*. Ed. por Genest J, Kuchel O, Hamet P y Cantin M. McGraw-Hill. New York, pp. 457-473, 1983.
5. Ram CVS y Kaplan NM: Use in hypertension. En *The Physiological Basis of Diuretic Therapy in Clinical Medicine*. Ed. por Eknoyan G y Martínez-Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, pp. 211-224, 1986.
6. Hansson L: Beta-adrenoceptor blocking drugs as antihypertensive agents. En *Hypertensive Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment*. Ed. por Amery A, Fagard R, Lijnen P y Staessen J. Martinus Nijhoff. The Hague, pp. 743-754, 1982.
7. Thureau K: From diuretics to ion shifters. Introductory remarks. *Clin Nephrol* 19(suppl 1):S3-S4, 1983.
8. Hansson L: Beta-blockers in hypertension. *J Hypertens* 5(suppl 3):S61-S67, 1987.
9. Dahlöf B: Factors involved in the pathogenesis of hypertensive cardiovascular hypertrophy. A review. *Drugs* 35 (suppl 5):6-26, 1988.
10. Messerli FH, Oren S y Grossman E: Left ventricular hypertrophy and antihypertensive therapy. *Drugs* 35(suppl 5):27-33, 1988.
11. Coreia L, Bentivoglio M y Verdecchia P: Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to atrial pressure and plasma norepinephrine concentration in hypertension. Reversal by atenolol treatment. *Hypertension* 5:837-843, 1983.
12. Teruel JL, Herrero JA, Rodríguez-Padial L, Marcén R, Liaño F y Arturo, J: Efecto de los diuréticos sobre la masa ventricular izquierda del enfermo hipertenso. *Nefrología* 8:30-34, 1988.
13. Baumbach GL y Heistad DD: Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. *Hypertension* 12:89-95, 1988.
14. Díez J, Colina I, Quiroga J, Díaz-Tejeiro R, Yap L: Effects of xipamide on transmembrary potassium movements and prostacyclin production. En *Diuretics: Basic, Pharmacological, and Clinical aspects*. Ed. por Andreucci VE y Dal-Canton A. Martinus Nijhoff. Boston, pp. 56-58, 1987.
15. Beckmann ML, Gerber JG, Bynny RL, LoVerde M y Nies AS: Propranolol increases prostacyclin synthesis in patients with essential hypertension. *Hypertension* 12:582-588, 1988.
16. Brenner BM, García DL y Anderson S: Glomeruli and blood pressure: less of one, more of the other? *Am J Hypertens* 1:335-347, 1988.
17. Hamm LL y Klahr S: Cellular and metabolic effects in the kidney. En *The Physiological Basis of Diuretic Therapy*. Ed. por Eknoyan G y Martínez-Maldonado M. Grune & Stratton. Orlando, pp. 57-76, 1986.
18. Man in't Veld Aj y Schalekamp MADH: Effects of 10 different beta-adrenoceptor antagonists on hemodynamics, plasma renin activity, and plasma norepinephrine hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:S30-S45, 1983.
19. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five years of the Hypertension Detection and Follow-up Program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242:2562-2571, 1979.
20. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly: Morbidity and mortality results. *Lancet* 1:1349-1354, 1985.
21. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension: Report of the Management Committee. *Lancet* 1:1261-1267, 1980.
22. Medical Research Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 291:97-104, 1985.
23. Moser M: In defense of traditional antihypertensive therapy. *Hypertension* 12:324-326, 1988.
24. Levine S y Croog SH: What constitutes quality of life? A conceptualization of the dimensions of life quality in healthy populations and patients with cardiovascular disease. En *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies*. Ed. por Wenger NK, Mattson ME, Furgner CD y Elinson J. Le Jacq. New York, pp. 46-58, 1984.
25. Díez J: Desarrollo práctico del tratamiento de la hipertensión arterial esencial. En *Enfoque actual del tratamiento de la hipertensión arterial esencial*. Ed. por Díez J. Andreu. Barcelona, pp. 67-75, 1988.