

EDITORIAL

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE ¿ESENCIAL?: PAPEL DE LA ALDOSTERONA

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION ¿ESSENTIAL?: ROLE OF ALDOSTERONE

Nieves Martell Claros

Jefe de Sección Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. H. Clínico San Carlos
Profesor Asociado de la Facultad de Medicina. UCM

Palabras clave:

Hipertensión arterial;
Resistente;
Aldosterona.

Keywords:

Arterial hypertension;
Resistant;
Aldosterone.

La hipertensión arterial resistente (HTAR) se define como la presión arterial que se mantiene por encima del objetivo a pesar del uso de al menos tres fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético y todos a dosis adecuadas y con buen cumplimiento por parte del paciente.

Su prevalencia no se conoce con exactitud, pero diferentes estudios suponen que entre el 20-30% de los hipertensos van a necesitar tres o más fármacos para su control. Estos pacientes presentan una elevada afectación de órganos diana y de eventos cardiovasculares. (1)

Los mecanismos subyacentes a la HTAR siguen siendo poco claros.

Es interesante conocer que entre el 17-22% de los pacientes con HTAR presentan hiperaldosteronismo. Se desconoce la razón pero igualmente son pacientes con elevada afectación de órganos diana y muy elevado riesgo cardiovascular (2,3).

Por otra parte, se ha comunicado que casi el 30% de los sujetos con HTAR presentan una relación aldosterona / renina elevada en comparación con solo el 4% de los sujetos de control. Estos hallazgos sugieren un papel determinante de la aldosterona en la resistencia a los antihipertensivos, más relevante que en los pacientes con hipertensión no resistente o clásica esencial.

El efecto de la aldosterona sobre la HTAR está respaldado por varios estudios que documentan el amplio beneficio antihipertensivo de los antagonistas de la aldosterona en el tratamiento de la HTAR (4).

Por estos antecedentes, presumimos que la aldosterona puede contribuir ampliamente a la resistencia al tratamiento antihipertensivo.

La aldosterona es una hormona esteroidea con actividad mineralocorticoide, que está influenciada no solo por la angiotensina II sino también el potasio y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que estimulan en la zona glomerulosa suprarrenal su síntesis. La aldosterona también se puede sintetizar localmente en tejidos como los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones. La síntesis en los sitios extraadrenales está regulada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la cantidad producida es <1% en comparación con la cantidad producida por las glándulas suprarrenales.

La unión de la aldosterona al receptor mineralocorticoide (RM) en las células diana da como resultado la translocación del RM activado por ligando al núcleo, donde ejerce sus efectos transcripcionales. Se une a elementos de respuesta hormonal en la región reguladora de los promotores de genes diana (el RM es un receptor hormonal nuclear), lo que da como resultado la síntesis de proteínas.

En la nefrona distal del riñón, la expresión del gen de quinasa 1 (sgk-1) inducida por RM desencadena una cascada de eventos moleculares que conduce a tres cambios importantes. Primero aumenta la expresión de los canales de sodio epiteliales apicales, lo que resulta en la reabsorción de sodio y agua. En segundo lugar, aumenta la expresión de ATPasa de sodio / potasio para la extrusión de sodio celular y la entrada de potasio y, en tercer lugar, aumenta la expresión de los canales renales de potasio medulares externos que participan en la excreción pasiva de potasio.

Autor para la correspondencia

Nieves Martell Claros

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

E-Mail: nieves.martell@salud.madrid.org

Las principales células diana de la aldosterona se encuentran en el conducto colector cortical en la nefrona distal. Sin embargo, los efectos clásicos de la aldosterona (es decir, la promoción de la retención de sodio y la pérdida de potasio) no se limitan al riñón. La aldosterona ejerce efectos similares, pero menores, sobre las células epiteliales del colon, el sudor y la saliva. Por tanto, la aldosterona juega un papel crucial en la respuesta homeostática a la depleción de volumen, lo que lleva a un aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos renales para restaurar el estado del volumen, induciendo también la pérdida de potasio.

En experimentos clásicos, la infusión continua de aldosterona induce retención de sodio con un balance de volumen positivo y, por tanto, hipertensión, seguida del llamado “escape de aldosterona”, con restablecimiento del equilibrio homeostático a pesar de la infusión de aldosterona en curso debido al aumento reactivo de renina. Es posible que el mecanismo compensatorio o fenómeno de “escape” esté alterado en los pacientes con HTAR (5) o que la HTAR se encuadre en un escenario clínico inicial de hiperaldosteronismo (6).

Los hallazgos de niveles más altos de BNP y ANP en pacientes con HTAR a pesar del uso generalizado de diuréticos apoyan la expansión del volumen intravascular persistente como una causa importante de HTAR, lo que sugiere que la retención de líquidos no se limita solo a pacientes con evidencia medible del exceso de aldosterona. La aldosterona es perjudicial también cuando es inapropiadamente alta para el estado de sodio, aunque sus valores absolutos no sean elevados (7).

Por otra parte hemos de tener en cuenta el papel que juega la enzima 11β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2) que metaboliza los glucocorticoides en 11 -ceto que inactivan el RM, evitando que éste sea ocupado por el cortisol circulante, lo que se llama “metabolismo pre-receptor”. Hay que recordar que la afinidad por el receptor mineralocorticoide de la aldosterona y del cortisol son similares, pero que el cortisol es de 100 a 1000 veces más abundante en el plasma que la aldosterona. En caso de inhibición de la actividad de 11β -HSD2, el cortisol escapa al metabolismo de los preceptores y ocupa y activa el MR. Es lo que ocurre por ejemplo en el síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides que cursa con hipertensión hipopotasémica grave con niveles bajos de renina, o en el caso del consumo de regaliz cuyo compuesto, el ácido glicirretínico inhibe la actividad de 11β -HSD2 lo que permite que el cortisol escape al metabolismo de los preceptores y ocupe y active el MR.

Se ha demostrado que existe una reducción de casi un 40% en la actividad catalítica de 11β -HSD2, medida directamente en las células de las glándulas sudoríparas, en pacientes con hipertensión esencial en comparación con sujetos normotensos. Por tanto, La actividad reducida de 11β -HSD2 también puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión esencial humana (8).

El estudio hemodinámico no invasivo por impedancia torácica conocemos que los pacientes con HTAR presentan volúmenes intravasculares más altos, (9) pero la evidencia predominante sugiere que la aldosterona es mucho más que una simple hormona de manejo de sal y agua. Además de su función mineralocorticoide, la aldosterona tiene una serie de acciones mediadas por RM no clásicas, que incluyen remodelación tisular, modulación del tono vascular y estimulación de la inflamación y fibrosis, lo que explicaría la mayor morbi-mortalidad de los pacientes con HTAR.

De gran interés, es el estado de sodio que parece ser un determinante importante de los efectos de la aldosterona en los órganos diana, con mayores efectos deletéreos de la aldosterona en condiciones de exceso de sodio.

En suma, el exceso de aldosterona puede estar en la patogénesis de la HTAR teniendo en cuenta que tanto los niveles plasmáticos de aldosterona como la excreción urinaria de 24 horas de la misma son significativamente superiores en pacientes con HTAR que en los hipertensos no resistentes controles. Igualmente encontramos en ellos niveles más elevados de péptidos natriuréticos (BNP y ANP), que son independientes de los niveles de aldosterona circulantes, lo que sugiere un aumento del volumen intravascular como característica común en la HTAR. La excreción urinaria de 24 horas de aldosterona y cortisol se correlaciona positivamente en pacientes con HTAR, lo que sugiere un estímulo común a ambos como causa subyacente en la secreción excesiva de aldosterona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliveras A, Armario P, Martell-Claros N, Riu-Lope LM, de la Sierra A, Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*. 2011; 57(3):556-560
2. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension *J Hypertens* . 2020; 38(9):1841-1848
3. Abad-Cardiel M, Alvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández C, Fernández-Cruz A, Martell-Claros N. Hypertension caused by primary hyperaldosteronism: increased heart damage and cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66(1):47-52.
4. Beatriz Alvarez-Alvarez, María Abad-Cardiel, Arturo Fernández-Cruz, Nieves Martell-Claros. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010; 28(11):2329-2335.

5. Takeda Y. Role of cardiovascular aldosterone in hypertension. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 261-266.
6. Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, Alvarez-Alvarez B, García-Donaire JA, Fernández-Pérez C. Primary aldosteronism and its various clinical scenarios. *J Hypertens* 2015; 33(6):1226-1232.
7. Athimulam S, Lazik N, Bancos I. Low-Renin Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019; 48(4):701-715.
8. Bencze M, Vavřínová A, Zicha J, Behuliak M. Pharmacological suppression of endogenous glucocorticoid synthesis attenuated blood pressure and heart rate response to acute restraint in Wistar rats. *Physiol Res.* 2020; 69(3):415-426.
9. Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Press* 2013;22(6):362-370.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Martell Claros N. Hipertensión Arterial Resistente ¿Esencial?: Papel de la aldosterona. *An RANM.* 2021;138(01): 7–9. DOI: 10.32440/ar.2021.138.01.ed01
