

Palabras clave

Equilibrio simpatico/parasimpático en hipertensión arterial sistema nervioso parasimpático, noradrenalina regional, micro neurografía.

Abreviaturas utilizadas

FC: frecuencia cardiaca
HTA: hipertensión arterial
IRC: insuficiencia renal crónica
MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 hs
NA: noradrenalina
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
SNA: sistema nervioso autónomo
SNPS: sistema nervioso parasimpático
SNS: sistema nervioso simpático
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
TAB: terapia de activación de barorreflejos

Síntesis Inicial

El sistema nervioso autónomo o neurovegetativo, con sus dos componentes el sistema nervioso simpático y parasimpático, son reconocidos reguladores de la presión arterial desde hace más de 80 años.

Dicha regulación depende del equilibrio entre las acciones presoras del simpático e hipotensoras del parasimpático. Las estrategias orientadas principalmente a anular o interferir con los efectos presores del sistema nervioso simpático tienen más inconvenientes que beneficios.

En los últimos años el advenimiento de estrategias no farmacológicas, como dispositivos que permiten regular la actividad de uno u otro sistema, ha hecho renacer un espacio relevante a estrategias que modulen el sistema nervioso autónomo.

Los procedimientos de denervación renal que interfieran con la hiperactividad simpática, y los dispositivos que producen activación de los barorreflejos aumentando la actividad parasimpática, han generado, a partir de promisorios resultados, un lugar entre las opciones terapéuticas para pacientes con hipertensión resistente.

INTRODUCCIÓN

Como y porque se producen los eventos asociados a la HTA intentan ser mostrados de una manera conceptual y simplificada en la fig. 134-1 donde se observa que la interacción simultánea del SNA, esencialmente la hiperactividad simpática, junto con la acción de los distintos componentes del SRAA, actuando en pacientes predispuestos genéticamente, con hábitos favorecedores como la alta

ingesta de sodio, sedentarismo, alta ingesta calórica, hábito tabáquico, producen cambios en la PA y alteraciones metabólicas e inflamatorias que en su conjunto llevan a cambios funcionales y estructurales de la pared vascular, del corazón y del riñón, que condiciona la aparición de los distintos eventos.

Se conoce desde hace muchos años, la importancia del efecto regulador del SNA sobre la PA y sobre distintos

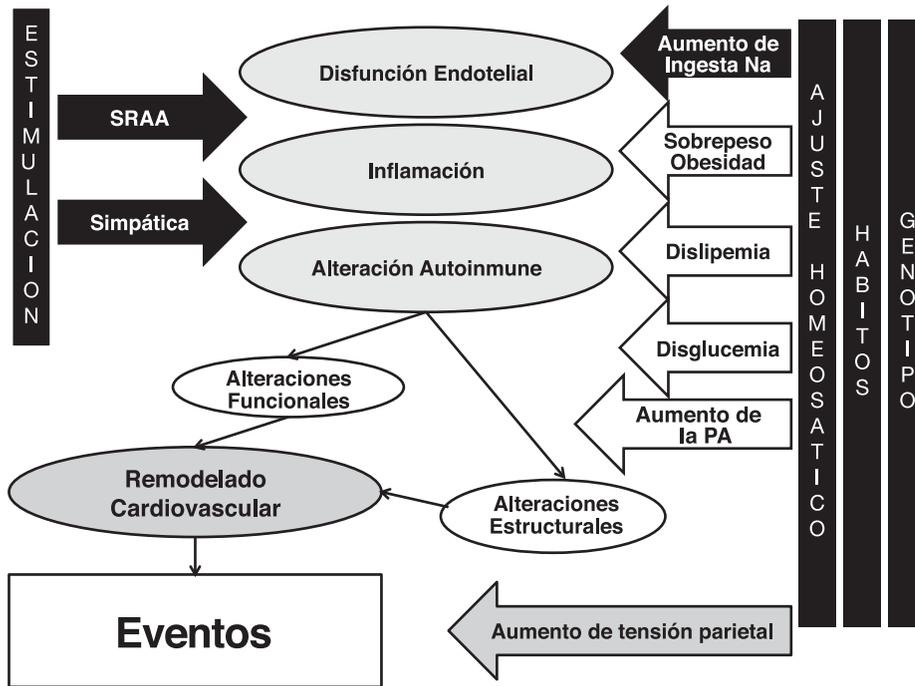


Figura 134-1. Interacción entre la hiperactividad Simpática y del SRAA, con los hábitos y la carga genética en la generación de la cascada de lesión que suele finalizar en eventos cardiovasculares y renales. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; PA: presión arterial; Na: sodio.

parámetros metabólicos e inflamatorios, y es de los primeros sistemas estudiados, y sobre el que se intentó reiteradamente influir para el tratamiento de la HTA.

Las estrategias utilizadas, si bien modificaban la PA, ocasionaban efectos indeseables severos que hicieron que entraran en descredito y desuso.

En los últimos años una serie de circunstancias tales como, re-análisis de la información previa, nuevos datos de intervención farmacológica sobre el SNA y resultados de los nuevos procedimientos, han modificado de manera significativa la comprensión del funcionamiento del SNA. La fig. 134-2 muestra la interacción a nivel central y periférico entre el SNA, el SRAA, la concentración, el manejo renal del sodio, y la respuesta vascular, cardíaca y renal que finalmente lleva al aumento de la PA.

La ausencia de efectos indeseables previamente descritos por la manipulación del SNA, y un potente efecto antihipertensivo sostenido en el tiempo, en pacientes en los que previamente habían fracasado las estrategias convencionales utilizadas, han permitido que esta estrategia terapéutica recupere relevancia específicamente cuando el tratamiento convencional que incluye cambios de estilo de vida y una adecuada asociación de múltiples drogas con diferentes mecanismos, incluyendo un diurético, fracasa.

Queremos hacer hincapié, que hasta ahora la cuidadosa selección de los casos determinada por la condición clínica del paciente, es fundamental para pensar en la posibilidad del uso de estas nuevas estrategias. Es por ello que comenzaremos por mostrar una situación clínica que puede considerarse tipo para su posible aplicación.

CASO CLÍNICO TESTIGO

Juan P. de 56 años, tiene diagnóstico de HTA aparentemente esencial hace 20 años. Como antecedente familiar su padre era hipertenso severo desde joven y falleció por un ACV a los 59 años. El paciente fue tratado con diferentes esquemas terapéuticos que incluyeron todos los grupos de drogas conocidas, incluso beta bloqueantes y dosis bajas de antihipertensivos.

No logró un buen control de la PA, a pesar de la comprobada buena adherencia a las indicaciones, ni tampoco logró el descenso del peso. Actualmente está tratado con irbesartán 300 mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día, y amlodipina 20 mg/día. Nunca fumó, su índice de masa corporal siempre se mantuvo por encima de 30 kg/m². Durante estos años, tanto los controles en el consultorio, como sus controles domiciliarios validados, y el MAPA, lo encontraron fuera de objetivos terapéuticos. El paciente fue estudiado oportunamente, descartando causas de HTA secundarias, incluyendo endocrinas, renales y apnea del sueño. Dentro de los parámetros, se destacaba, una presión de pulso entre 62 y 65 mm Hg, y una FC siempre fue > a 75 latidos por minuto. El paciente tiene una moderada hipertrofia del ventrículo izquierdo que no se modificó con el tratamiento, y una relación albúmina/creatinina urinaria de 110 mg/g.

Juan P. no se encuentra fuera de la lógica del tratamiento de la HTA. El uso de bloqueadores del SRAA y de calcioantagonistas ha mostrado una gran efectividad y excelente tolerancia, junto a efectos metabólicos neutros o beneficiosos con reducción de la tasa de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Esto hizo que algunas drogas, como los antiadrenérgicos, a pesar que en algunas situaciones, como la del paciente testigo pudieran haber tenido alguna lógica, pa-

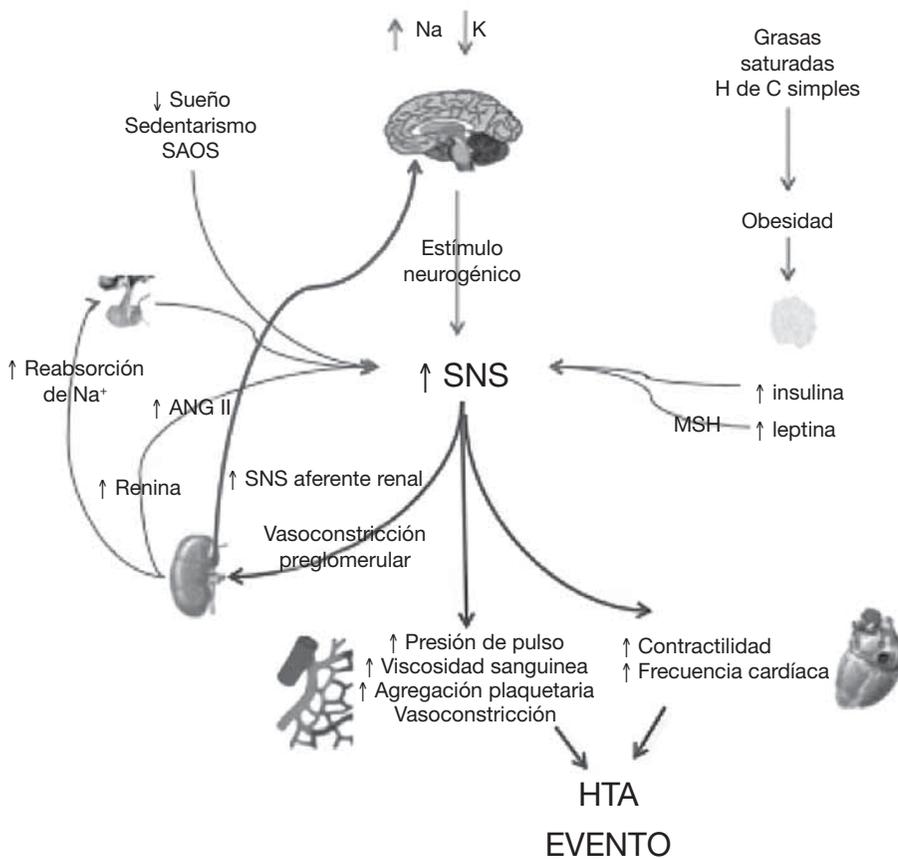


Figura 134-2. El aumento de la concentración, en el líquido cefalorraquídeo de Na o el descenso del K son estímulos a nivel central del SNS, que llevan a efectos periféricos vasculares, cardíacos y renales produciendo aumento de la presión arterial. A nivel renal se reabsorbe más Na, lo que favorece el aumento de renina-angiotensina y estimula la aferencia simpática renal que termina cerrando el circuito, generando mayor estimulación SNS y mayor aumento de la presión arterial. SNS: sistema nervioso simpático; HTA: hipertensión arterial; H de C: hidratos de carbono; Na: sodio; K: potasio; ANG II: angiotensina II, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

saran a ser drogas de segunda o tercera elección y no fueran tenidas en cuenta en la mayoría de las situaciones clínicas.

Considerando los datos hemodinámicos clínicos, el fracaso terapéutico, podría haberse explicado, por una inadecuada interpretación fisiopatológica del caso, dado que el énfasis terapéutico fue puesto en el uso de vasodilatadores, cuando quizás nuestro paciente presentaba aumento del gasto cardíaco, como muestra de una mayor actividad adrenérgica, y el tratamiento eventualmente más ajustado se hubiera basado en el bloqueo adrenérgico ante un estado hiperdinámico.

Veremos en este capítulo, la evolución del conocimiento del tema, ante la necesidad generada por los últimos resultados, para comprender que esta evolución conceptual de la importancia del SNA en el control de la HTA, no es obra de una circunstancia casual, sino que tiene sustento consistente en estudios realizados durante muchos años.

UN POCO DE HISTORIA SOBRE EL SNA

La existencia del SNS, fue inicialmente descrito en el siglo XVII, por el neuroanatomista Thomas Willis, quien en 1664 fuera el primero en describir anatómicamente el SNS, en su famoso *'The anatomy of brain and nerves'*. Sin embargo recién en el siglo XIX, prestigiosos investigadores como Bernard, Waller y Brown-Sequard, identificaron a esta estructura como 'nervios presores'.

Una 'nueva era' se inicia con la identificación de la NA como neurotransmisor del SNS, por Von Euler en 1946,

aunque ya desde 1930, se salvaban vidas con simpatectomias quirúrgicas, aunque con una elevada tasa de efectos adversos. Sir William Paton, introduce los bloqueadores ganglionares, que fueron los primeros antagonistas de este sistema. Tuvieron un efímero uso terapéutico debido a las reacciones adversas severas, particularmente hipotensión grave como consecuencias del ortostatismo.

Durante los años siguientes, se realizaron innumerables trabajos de investigación, que lograron demostrar en modelos animales, la asociación de HTA e hiperactivación del SNS. Posteriormente Julius S. y colaboradores realizaron múltiples trabajos en humanos, y en 1971 publica la influencia de la actividad del SNS cardíaco en las etapas tempranas de la HTA.¹

Posteriormente Esler M y col. llevaron a cabo los trabajos iniciales sobre denervación renal.

La actividad simpática, se valoraba mediante la medición de niveles de NA plasmática, en condiciones basales, bajo el efecto de drogas, y con los cambios posturales y con el ejercicio.² Paralelamente se sumaron evidencias sobre el rol de las catecolaminas en el desarrollo y mantenimiento de la HTA esencial.

Goldstein DS³ publica un metaanálisis, mostrando que los niveles plasmáticos de catecolaminas eran mayores en hipertensos que en normotensos, sin embargo los datos no tuvieron trascendencia clínica entonces. El gran cambio que posibilita evaluar mejor el SNS, se debió a la posibilidad de cuantificar el aumento regional de la producción de catecolaminas. Se desarrollan 2 técnicas:

a. Microneurografía, introducida por Hagbarth-Vallbo y desarrollada por Wallin BG en 1973.⁴ Es el registro directo de la actividad simpática postganglionar, regional.

b. El “spillover” o liberación regional de NA,⁵ consiste en la infusión de NA marcada radioisótopicamente, y la medición regional de dicha catecolamina marcada.

Con estas técnicas numerosos autores lograron confirmar la relación del aumento de NA, sistémica y local, en la HTA esencial. Mancía G. y colaboradores⁶ publicaron la relación existente entre diferentes niveles de HTA y la actividad simpática por microneurografía, incluyendo la asociación que existía entre estímulo simpático crónico con el remodelado cardíaco y vascular. Posteriormente, se encontró que el aumento regional de NA, se produce en particular en: cerebro, corazón y riñón, sugiriendo además que la sobreactividad en estos órganos, es clave en el remodelado cardiovascular y sus consecuencias.⁷

Varias comprobaciones clínicas encadenadas fortalecieron la vinculación entre hiperactividad del SNS e HTA:

- Los pacientes normotensos, pero con familiares hipertensos, tienen mayores niveles de NA,
- Los pacientes con HTA limítrofe, tienen mayores niveles de NA que los normotensos.
- El aumento de la actividad simpática, correlaciona con pre-hipertensión, HTA leve, moderada y severa.
- La actividad simpática es mayor en la HTA sistólica aislada y en la HTA del embarazo.
- La NA aumenta con la alta ingesta calórica, con ejercicio máximo y con la posición erecta.
- La NA disminuye con dietas hipocalóricas y con el ejercicio físico regular.
- La NA aumenta con la obesidad y la depresión.
- La actividad simpática tiene correlación inversa con el índice de filtración glomerular⁷.

Mientras tanto diferentes grupos evaluaban el efecto de la denervación renal en animales. Kassab y colaboradores,⁸ demostraron que los perros denervados presentaban menores niveles de PA, y menor retención de sodio que los controles. Di Bona GF⁹ en 1997, planteó la hipótesis que la denervación renal en humanos corregiría la HTA generada por el aumento de la actividad simpática a nivel renal.

EL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO ES EL SOCIO FUNDAMENTAL

El SNA, como todo sistema homeostático, busca continuamente un adecuado balance, donde cada vez que uno de los componentes se activa, el otro tiende a equilibrarlo activándose. Es por ello esencial cuando se evalúa el SNS considerar también la importancia del rol del SNPS.

La evaluación clínica de la actividad del SNPS, se basa en la valoración de la variabilidad de la FC, procedimiento no invasivo y de bajo costo.

Actualmente más utilizado para investigación que para la práctica clínica diaria, mide los intervalos RR, en diferentes situaciones; reposo, respiración profunda, maniobra de Valsalva, cambios posturales, etc. Estos simples procedimientos tienen gran valor predictivo de eventos cardiovasculares, tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular, como en población general. La baja variabilidad de la FC se asocia con aumento de la mortalidad y riesgo de eventos cardiovasculares en la población general, como lo muestra el estudio poblacional, *ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study)*. También datos del estudio Framingham, muestran que la reducción de la variabilidad de la FC, predice mayor mortalidad.

Es abundante la información que permite asociar una menor actividad del SNPS con mayor actividad del SNS, con eventos isquémicos en población general e IRC, con mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y infarto de miocardio, con mayor riesgo de arritmias ventriculares, y supra ventriculares, incluyendo fibrilación auricular, en pacientes con accidente cerebro vascular. También en los pacientes hipertensos existen múltiples referencias sobre la alteración de este equilibrio, y existen claros indicios que evolutivamente primero se pierde la actividad parasimpática, como consecuencia probable de una “especie de agotamiento” en el intento de mantener continuamente la compensación de la hiperactividad constante del SNS. Es así que una vez que el SNPS pierde su capacidad de estímulo y se agota queda la prevalencia de la hiperactividad del SNS que entre otras cosas produce aumento de la PA, cambios hemodinámicos y metabólicos, lo que se relaciona con marcadores inflamatorios y manejo inadecuado del sodio.¹⁰

Planteado el problema, surge la inquietud, acerca de las posibles intervenciones que favorezcan la estimulación del tono parasimpático, expresado por aumento de la variabilidad de la FC. El ejercicio aeróbico, aumenta la variabilidad de la FC, ya que baja la FC de reposo como expresión de la mayor actividad parasimpática. También la restricción calórica, reduce la tasa de caída de la variabilidad de FC que acompaña a la edad y ayuda a mantener el tono parasimpático.¹¹

Las drogas que modifiquen la FC, también cambian por diferentes mecanismos la variabilidad de la misma, así los bloqueantes beta adrenérgicos por efecto cronotrópico negativo, los bloqueantes cálcicos, la atropina, los bloqueadores del SRAA influyen sobre la misma. Entre los métodos más novedosos, que han sido desarrollados en los últimos años se encuentra el TAB o su sigla inglesa BAT (*baroreflex activation therapy*), basado en la implantación de un estimulador eléctrico en el seno carotideo. Existen sólidas evidencias sobre la asociación de este procedimiento con la disminución de la PA, en pacientes con HTA resistente.¹²

Uno de los estudios pioneros fue el estudio *RHEOS PIVOTAL*¹³ trial, en el que sobre 250 pacientes hipertensos resistentes, se encontró una reducción significativa de la PA a 12 meses. Como contrapartida, ocurrieron un 35% de eventos adversos serios asociados al procedimiento (sin muertes

relacionadas). Recientemente Bakris G. y colaboradores¹⁴ en un seguimiento a 24 meses, de estos pacientes, mostraron que el 76% respondió adecuadamente, con una reducción media de la PA de 35/16 mm Hg. El 55% de los pacientes alcanzó una PAS <140 mm Hg, y < de 130 mm Hg en los que tenían IRC. Si bien 13 pacientes fallecieron, sus muertes no fueron atribuidas al procedimiento.

Como resumen final queremos recalcar la importancia que en el desarrollo y mantenimiento de la HTA tiene la pérdida del adecuado equilibrio existente en el SNA, ya que cuenta con una considerable carga de evidencias acumuladas en el transcurso de los últimos ochenta años.

Esto da sustento a las estrategias terapéuticas que intentan recuperar parte de este equilibrio, ya sea por fármacos o como hemos hecho en este capítulo mediante el uso de dispositivos que aumentan la actividad del SNPS o bloquean parcialmente la actividad del SNS.

Bibliografía sugerida

1. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971;44:413-418.
2. Esler M, Julius S, Zweifler A y col. Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? *N Engl J Med* 1977;296:405-411.
3. Goldstein DS. Plasma Catecholamines and essential hypertension; an analytic review. *Hypertension* 1983; 5:86-99.
4. Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 2004; 96:1262-1269.
5. Esler M, Leonard P, O'Dea K, Jackman G, Jennings G, Korner P. Biochemical quantification of sympathetic nervous activity in humans using radiotracer methodology: fallibility of plasma noradrenaline measurements. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4 Suppl 1:S152-S157.
6. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34:724-728.
7. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G y col. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57: 846-851.
8. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995;25:893-897.
9. Di Bona GE, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.
10. González SA, Forcada P, de Cavanagh EM y col. Sodium intake is associated with parasympathetic tone and metabolic parameters in mild hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25:620-624.
11. Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *New Engl J Med* 1978; 298:1295-1301
12. Alnima T, de Leeuw PW, Kroon AA. Baroreflex activation therapy for the treatment of drug-resistant hypertension: New developments. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012:587194.
13. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:765-773.
14. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6:152-158.