

Tratamiento de la hipertensión arterial en el adulto mayor

¿Qué cambia?



- *La hipertensión arterial se encuentra presente en un elevado y creciente porcentaje de adultos mayores, los que requieren y se benefician con su adecuado tratamiento.*
- *El tratamiento antihipertensivo en el adulto mayor obliga a considerar cambios funcionales asociados al envejecimiento, frecuentes comorbilidades y cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. Esto obliga a adecuar la terapéutica para contemplar estas condiciones.*

Dr. Ernesto Miguel Ylarri*
Cardiólogo. Profesor Adjunto de Medicina,
Escuela Superior de Ciencias de la Salud, UNICEN
Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología,
Facultad de medicina, UBA
Buenos Aires, Argentina

Palabras Clave: Hipertensión arterial, adulto mayor, rigidez arterial.

Resumen

Sin dudas es conveniente tratar la *hipertensión arterial* (HTA) en los adultos mayores, especialmente en los que presentan otros factores de riesgo.

Esta decisión resulta en un *problema epidemiológico*, debido al número progresivamente creciente de la población añosa, a las frecuentes comorbilidades relacionadas con la edad, al gran potencial de interacciones farmacológicas (por la elevada prescripción, muchas veces sin una adecuada supervisión, la falta de consideración de precauciones, etc.), la elevada incidencia de efectos colaterales, a una farmacocinética alterada de los principios activos y la fisiopatología peculiar de la HTA en los ancianos, entre otros factores.

Son factores a tener en cuenta igualmente, los *cam bios producidos por la menopausia, la insuficiencia renal, la sensibilidad a la sal, la activación de los sistemas neurohumorales y sobre todo los cambios en la compliance de la aorta por daños estructurales*. Este último factor es el responsable de que diferentes intervenciones farmacológicas puedan modificar en forma diferencial la presión aórtica central de la periférica (*braquial*), haciendo que la reducción del riesgo cardiovascular al reducir la presión arterial pueda no ser evaluado en forma adecuada.

Se analizan en el presente trabajo los efectos diferenciales de varios fármacos, en particular sobre el último factor mencionado.

Introducción

La conveniencia de tratar la *hipertensión arterial* (HTA) en pacientes adultos mayores, especialmente en los más añosos, ha sido debatida durante mucho tiempo. Sin embargo, ya no existen dudas de la eficiencia de este enfoque, especialmente de *la necesidad de tratar la HTA sistólica*.

Varios estudios han demostrado la reducción de diversos puntos finales, especialmente de los eventos coronarios, del accidente cerebrovascular, del desarrollo a futuro de insuficiencia cardiaca y de la mortalidad cardiovascular y total, lo que es especialmente cierto en pacientes con más factores de riesgo.^(1,4) Los fármacos utilizados varían entre los diferentes estudios, así como el rango de edad, llegándose a demostrar beneficios aún en pacientes mayores de 85 años.⁽⁵⁾ Muchas variables pueden modificar la eficacia del o de los tratamientos seleccionados.

Debe considerarse en primer lugar que *la población de pacientes añosos se ha incrementado extraordinaria-*

* Correo electrónico: eylarri@fmed.uba.ar

riamente en todas las sociedades. Además se espera un aumento muy importante en las próximas décadas, estimándose que para el año 2050 se triplicará el número de personas de más de 75 años. Debe considerarse que estos pacientes serán a su vez más enfermos, ya que existe una relación muy estrecha entre la edad y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (por supuesto no sólo HTA) y no cardiovasculares como diabetes, hipotiroidismo, anemia, cáncer, etc. Estos factores deben tenerse en cuenta al tratar un paciente.

Debido a todo esto se espera un **aumento exponencial de las cifras de hipertensos**, pues cerca del 70 u 80% de los pacientes de más de 75 años pueden padecer hipertensión.

En segundo lugar, los ancianos están *más expuestos a interacciones medicamentosas*, siendo algunos de sus motivos:

- la mayor frecuencia de enfermedades múltiples,
- los cambios en los hábitos de vida,
- problemas nutricionales y problemas económicos,
- la mayor frecuencia en la prescripción.

La **polifarmacia** en si es un problema significativo, pues permite:

- una mayor posibilidad de *prescripciones erróneas*,
- favorece la *autoprescripción o la prescripción por personal no adecuado*,
- los errores en la selección de los fármacos y las dosis,
- la *falta de puntualidad* en las dosis,
- la susceptibilidad a las interacciones,
- los efectos colaterales más frecuentes y graves y
- la falta de consideración de precauciones o advertencias.

Adicionalmente, la **depresión**, la percepción de soledad, la **internación en asilos**, especialmente entre los pacientes con menores recursos y educación, favorece este tipo de problemáticas.⁽⁶⁾

En tercer lugar, los **cambios biológicos** que resumimos en este trabajo, tienen un rol trascendente en la definición de la medicación más adecuada en este grupo etario. Los cambios incluyen modificaciones **farmacocinéticas**,⁽⁷⁾ relacionadas a trastornos de la **absorción** (hipoclorhidria, tránsito lento), **distribución** (disminución del flujo, hipoalbuminemia, disminución de la masa muscular), del **metabolismo** y **excreción** de fármacos (disminución del clearance, de la función hepática) y **farmacodinámicas** (mecanismo de la hipertensión en ancianos, trastornos del clima-terio, alteraciones de la respuesta inmune, etc.).

Por último, el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) en el anciano ha tomado

en los últimos años matices que han modificado cuantitativa y cualitativamente el manejo de esta entidad. Es así como varios estudios sugirieron que algunas intervenciones podrían tener beneficios en reducir algunos eventos específicos:

- el **accidente cerebrovascular** por los bloqueantes de los canales de calcio (BCC)
- los **eventos cardiovasculares** por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA),
- o bien otras como los beta bloqueantes (BB) y los diuréticos, podrían reducir igual los riesgos, pero con **perfil metabólico adverso**.

Cambios en la farmacocinética

La **absorción** de fármacos depende de múltiples factores; no solo de la capacidad de absorción, sino también de los cambios en la motilidad intestinal, el pH gástrico y el flujo sanguíneo. Si bien la absorción gástrica suele ser escasa, las alteraciones descriptas más arriba pueden alterar la disolución, ionización, etc. La hipoclorhidria espontánea o inducida por fármacos frecuentemente usados como ranitidina u omeprazol, pueden retrasar la absorción de fármacos con PK ácido, pero pueden aumentar la absorción de otros como digoxina o nifedipina.⁽⁸⁾ Los resultados de las alteraciones en la movilidad son la disminución del tiempo al pico de concentración plasmática o de la concentración máxima alcanzada, pero en general con mantenimiento del área bajo la curva.

La **biodisponibilidad** de algunos fármacos con efecto de primer paso importantes (p. e. betabloqueantes liposolubles) puede aumentar por disminución de la concentración hepática de enzimas como CYP y proteína P.

La **distribución** de los fármacos en los ancianos no suele modificarse demasiado, a pesar de que el tamaño corporal está muchas veces disminuido, presenta mayor porcentaje de grasas y disminuye la relación albúmina/alfa glicoproteína plasmática. No suele modificarse el área bajo la curva pero puede aumentar la concentración de drogas hidrosolubles y disminuir las de los liposolubles. Excepto algunos ejemplos como la digoxina, no es necesario en la práctica clínica modificar dosis con estos parámetros.

Respecto a la **eliminación y excreción** de fármacos en los ancianos, el aumento de la fracción de droga libre provocado por las posibles alteraciones en la distribución puede en general compensar cambios en el clearance intrínseco de los fármacos provocado por la reducción del flujo sanguíneo hepático (*cerca de un 40%*) y algo menos de la masa, aunque no suele haber cambios demasiado significativos en la actividad enzimática. También disminuye la masa renal y el número de nefronas, el flujo de la arteriola aferente, la

Tabla 1

Parámetros de función renal en el joven y en el anciano. DS: desvío standard			
	Ancianos	Jóvenes	P
Creatinina plasmática (mg/dl) (ds)	0,9 (0,1)	0,9 (0,2)	NS
Filtración glomerular (inulina)	104 (12)	120 (14)	0,01
Clearance de creatinina (ml/min) (ds)	95 (24)	121 (20)	0,0025
Cockcroft y Gault (ml/min) (ds)	74 (17)	122 (16)	0,001

filtración glomerular y la secreción tubular. Esto último parece ser debido en gran parte a las enfermedades concomitantes (*que es la causa de las alteraciones en la eliminación de los fármacos*) y no en si a la edad. De todas maneras en esta población existe una gran heterogeneidad en los valores de función renal.

De todas formas es importante reconocer que la evaluación de la función renal en pacientes ancianos puede diferir de la realizada en los jóvenes. La evaluación del clearance de creatinina por la fórmula de Cockcroft y Gault tiene menos validez y puede subestimar la función renal en ancianos.⁽⁹⁾ (Ver Tabla 1)

Clearance de Creatinina: (140-edad) x peso/72 x creatinina plasmática

Cambios vinculados a la menopausia

La muerte por causas cardiovasculares es del 49% en mujeres y del 39% en varones, probablemente por la mayor esperanza de vida en mujeres, por la adquisición de hábitos de riesgo por estas y por los cambios inducidos por el climaterio. Incluso la frecuencia de hipertensión, que es mayor en varones menores de 45 años que en mujeres de esa edad, se invierte luego de los 55 años.

De esta manera, la prevalencia global de HTA es mayor en mujeres que en varones y habla de los cambios hormonales de la menopausia, que pierden su "*efecto protector*" en mujeres jóvenes. Incluso la sensibilidad a la sal parece ser mayor en postmenopáusicas e inversamente proporcional a los niveles hormonales, con un desplazamiento a la derecha de la curva presión-natriuresis.⁽¹⁰⁾ De esta forma, las alteraciones de hormonas sexuales (disminución del estradiol, aumento de testosterona y disminución de la relación estrógeno/andrógenos), se agregan a los factores ambientales y genéticos en esta población.⁽¹¹⁾

Las consecuencias de la disminución del estradiol son:

- **disfunción endotelial**, con disminución del óxido nítrico, aumento de endotelina, vasoconstricción

renal y aumento del stress oxidativo, lo que contribuye a la mayor sensibilidad a la sal;

- **aumento del peso corporal y diabetes** con estimulación simpática y del sistema renina angiotensina, frecuentes en la HTA de mujeres postmenopáusicas.

Otra alteración fisiopatológica característica en hipertensas postmenopáusicas es el aumento de la **rigidez arterial**, siendo la causa de la hipertensión sistólica en ellas.

También la falta de estradiol contribuye al **aumento de la actividad del SRAA**, pues aquel puede disminuir la expresión de receptores AT1 vasculares y renales, disminuir la concentración de enzima convertidora de angiotensina y de una forma poco clara, influir en la concentración de renina y prorenina, que pueden sintetizarse también a nivel ovárico.

Rigidez arterial y edad

Uno de los elementos diferenciales de la hipertensión en el anciano son los cambios aórticos estructurales y funcionales:⁽¹²⁾

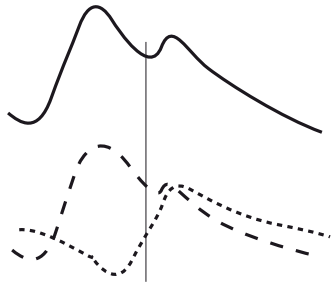
- adelgazamiento y fractura de láminas elásticas,
- pérdida de fibras musculares,
- aumento de fibras colágenas,
- aumento de material mucoide,
- focos de necrosis de la media,
- depósitos de calcio y
- disfunción endotelial.

Independientemente de las cifras de presión arterial basales en la juventud y de otras comorbilidades, *en los ancianos se produce un incremento de la presión arterial sistólica, una disminución de la presión arterial diastólica, sin grandes cambios en la presión arterial media y consecuentemente un incremento de la presión de pulso*, que es un marcador de riesgo muy importante, en ocasiones más aún que las cifras de presión arterial sistólica o diastólica aisladas.⁽¹³⁾ De esta forma, el reconocimiento clínico de la rigidez arterial aporta un elemento fundamental de evaluación de riesgo en este grupo etario.

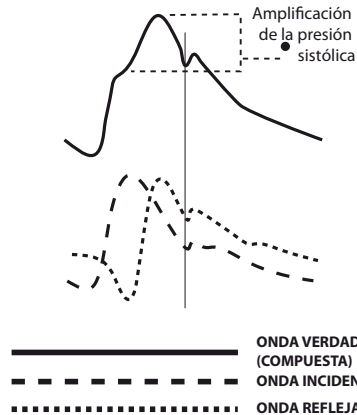
Básicamente en aortas rígidas la velocidad de pulso de la onda incidente está aumentada, lo que permite un precoz "*rebote*" en sitios de bifurcación arterial de la onda reflejada. De esta forma esta última onda es más precoz y se puede sumar a la onda sistólica produciendo una amplificación y aumento de la presión sistólica.^(14, 15) De esta manera, una disminución de la distensibilidad produce un aumento de la presión de la onda incidente, a lo que se agrega la mayor reflexión sistólica por el aumento de la velocidad, dando como resultado una onda de pulso "*verdadera*", caracterizada por un punto de inflexión en la rama ascendente que

VASOS ELÁSTICOS
V.O.P. 8 M/Sec

Figura 1



VASOS RÍGIDOS
V.O.P. 12 M/Sec



— ONDA VERDADERA (COMPUESTA)
- - - ONDA INCIDENTE
· · · ONDA REFLEJADA

Fig. 1: Ondas incidentes y reflejadas en vasos elásticos (jóvenes) y rígidos (ancianos). La mayor velocidad de la onda de pulso (y también la reducción de la frecuencia cardíaca) adelanta la superposición de ambas en pacientes ancianos hasta la sístole, una de las causas de la mayor presión arterial sistólica en estos pacientes.

indica la onda reflejada, produciendo un aumento de la presión sistólica. (Ver Figura 1)

Otra consecuencia de la disminución de la distensibilidad es la disminución de la capacitancia y por lo tanto de la posibilidad de adaptarse a las variaciones del ciclo cardíaco, dificultando la conversión del flujo intermitente provocado por cada latido cardíaco en un flujo continuo. En diástole, ante la falta de distensibilidad en sístole, no hay un "recoil" elástico adecuado que mantenga la presión diastólica y por lo tanto esta disminuye.

Tabla 2

Mecanismos de la sensibilidad a la sal y de alteraciones neurohumorales en ancianos
SENSIBILIDAD A LA SAL EN ANCIANOS
• Insuficiencia renal
• Aumento de la resistencia vascular renal
• Polimorfismos del gen de la ECA
• Falta de efectos estrogénicos en postmenopáusicas
MECANISMOS NEUROHUMORALES
• Disminución de la ARP
• Disminución de la respuesta a la aldosterona
• Hipotensión ortostática
• Aumento del tono basal del SNS
• "Downregulation" de receptores beta

Sensibilidad a la sal y edad

La disminución de la capacidad de eliminación de sal por la insuficiencia renal de algunos ancianos es la causa del aumento de la sensibilidad a la sal en pacientes hipertensos. También pueden influir una disminución de la actividad de la bomba sodio/potasio de la membrana y de la ATP-asa de calcio. Esto produce un aumento del calcio intracelular, vasoconstricción y aumento de la resistencia periférica. El aumento de inhibidores endógenos de esta bomba con la edad puede ser una de las causas de ésta.

Otros mecanismos propuestos de la sal sensibilidad son el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina y la ya mencionada disminución de los niveles estrogénicos en mujeres postmenopáusicas. (Ver Tabla 2)

Mecanismos neurohumorales y edad

En los ancianos se produce una notable alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, de gran importancia en la regulación de la presión arterial en pacientes jóvenes. Los ancianos presentan una *disminución de la actividad de renina plasmática y de la secreción de renina* ante la depleción de sal o por administración de furosemida, de un 40-60% respecto a la obtenida en jóvenes. También está retardada la respuesta de la aldosterona a estímulos como la carga o la privación de sodio.

En contraste, la actividad del Sistema Nervioso Simpático basal está aumentada con la edad. La concentración plasmática de noradrenalina en pacientes de más de 65 años es aproximadamente el doble de la encontrada en jóvenes, probablemente por un aumento de la liberación asociada a una reducción de su clearance

Tabla 3

Mecanismo de acción de fármacos sobre la rigidez arterial
REDUCCIÓN GENERAL EN LA RIGIDEZ ARTERIAL
Disminución de la resistencia vascular sistémica
Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y del remodelamiento arterial (IECA, ARA, BCC)
REPRODUCCIÓN EN LA REFLECCIÓN TEMPRANA DE LA ONDA DE PULSO
Vasodilatadores de arterias pequeñas (nitratos)
OTROS MECANISMOS
Diuréticos y reducción de la ingesta de sodio
Ejercicio aeróbico, control glucémico y lipídico

por insuficiencia renal como por disminución de la recaptación neuronal, especialmente en corazón. (Ver Tabla 2)

Fármacos que reducen la rigidez arterial

Varios mecanismos de acción pueden estar involucrados en los efectos de los fármacos que actúan sobre la rigidez arterial. (Ver Tabla 3)

- **Vasodilatación.** La reducción de la resistencia periférica puede disminuir la rigidez de grandes arterias, reduciendo la presión de distensión y el estiramiento de fibras elásticas. Un ejemplo son los bloqueantes cálcicos.
- **Reducción crónica de la postcarga.** Permite regresar la hipertrofia ventricular izquierda, del músculo liso vascular y el remodelamiento de pequeñas arterias. Los antagonistas del receptor de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora pueden actuar de esta manera.
- **Vasodilatación de pequeñas arterias.** Puede disminuir los sitios de reflexión de la onda de pulso y retrasarla, lo que disminuye el pico de presión sistólica y la postcarga, sin una reducción en la rigidez estructural. Los nitratos, en dosis que no

- alcanzan a reducir la resistencia periférica reducen así la reflexión temprana de la onda de pulso.
- **Reducción de la fibrosis cardíaca, renal y vascular,** por antagonistas de la aldosterona como la espirolactona y la eplerenona, que pueden reducir (e incluso revertir en pacientes ancianos con hipertensión sistólica), la rigidez vascular al mejorar las condiciones estructurales determinantes de ésta.
- Se ha descrito *reducción de la rigidez arterial* con intervenciones como diuréticos, dieta hiposódica, estatinas y control de la glucemia en diabéticos.

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

- *Efectos de la frecuencia cardíaca sobre la presión arterial central.* Varios estudios recientes sugieren que los betabloqueantes son menos efectivos en la reducción de riesgo por HTA que otros antihipertensivos. Aparentemente la falta de reducción de la presión arterial central, a iguales descensos de la presión arterial braquial por algunos de ellos como el atenolol, tiene relación con esta falta de eficacia.⁽¹⁶⁾ El mecanismo parece ser un aumento de la onda de reflexión con la bradicardia, que puede coincidir con la sístole previa, o bien a un aumento del volumen sistólico que no puede ser “adaptado” por la falta de distensibilidad de la aorta. Este efecto no es compartido por betabloqueantes vasodilatadores como el nebivolol.⁽¹⁷⁾

De esta forma la *rigidez arterial es otro parámetro importante en la elección de fármacos antihipertensivos en el anciano.* (Ver Tabla 4)

Conclusiones

Los cambios biológicos propios de la edad avanzada, junto con la mayor frecuencia de comorbilidades, cambios climatéricos y alteraciones estructurales de los vasos sanguíneos modifican la elección de fármacos antihipertensivos, por razones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El tratamiento de la hipertensión en pacientes de edad avanzada debe por lo tanto considerar muchos aspectos desde las enfermedades concomitantes, interacciones farmacológicas, alteraciones hormonales y mecanismos de la hipertensión, sobre todo los relacionados a los trastornos renales y la rigidez arterial.

En este último sentido, los fármacos pueden modificar en forma diferente la presión arterial central actuando sobre sus distintos componentes, a través de modificaciones en la resistencia periférica, en la frecuencia cardíaca o incluso en la estructura vascular.

Tabla 4

Efectos de diversas intervenciones farmacológicas sobre la rigidez arterial y sus mecanismos

Fármacos	Onda reflectiva	Rigidez arterial	Sitio de acción	Mecanismos
Diuréticos	?	--	?	?
Bloqueantes cálcicos	Disminuye	Disminuye	Arterias de conductancia	Vasodilatación
IECA	Disminuye	Disminuye	Arterias pequeñas distales	Vasodilatación Efectos pleiotrópicos
Antagonistas del receptor de angiotensina	Disminuye	Disminuye	Arterias pequeñas distales	Vasodilatación Efectos pleiotrópicos
Nitratos	Disminuye	--	Arterias de conductancia	Vasodilatación
Antagonistas de aldosterona	?	Disminuye	Arterias elásticas	Efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios
BB tradicionales	Aumenta	?	--	Bradicardia VD/VC
BB vasodilatadores	Disminuye	?	Arterias pequeñas distales	Bradicardia Vasodilatación por ON

Bibliografía

1. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
2. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997 Sep 13;350(9080):757-64.
3. Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F et al. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Curr Med Res Opin. 2007 Feb;23(2):259-70.
4. Sever P ASCOT a four horcs race. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2005 Sep;6(2):51-4.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al (HYVET Study Group) Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008 May 1;358(18):1887-98.
6. Marin GH, Cañas M, Ylarrri E et al. Utilización de Medicamentos en Ancianos Institucionalizados en una Ciudad de la Provincia de Buenos Aires, Argentina Lat. Am. J. Pharm. 29 (4): 495-503 (2010).
7. Akamine D, Filho MK and Peres CM Drug-nutrient interactions in elderly people. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 May;10(3):304-10.
8. Lahner E, Annibale B, and DelleFave D Systematic review: impaired drug absorption related to theco-administration of antisecretory therapy Aliment Pharmacol. Ther 29, 1219–1229.
9. Filser D, Bischof I, Hanses A et al Renal handling of drugs in the healthy elderly Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. Eur J Clin Pharmacol (1999) 55: 205-211.
10. Taddei S Blood pressure through aging and menopause. Climacteric 2009; 12(Suppl 1):36-40.
11. Coylewright M, Reckelhoff JF and Ouyang P Menopause and Hypertension: An Age-Old Debate Hypertension. 2008;51:952-959.
12. Michael F O'Rourke, MD, DSC, FACC, * Junichiro Hashimoto, MD, PHD Mechanical Factors in Arterial Aging A Clinical Perspective. J Am Coll Cardiol 2007;50:1-13.
13. Maria Czarina Acelajado, MDa, c, *Suzanne Oparil, MD, PhD Hypertension in the Elderly. Clin Geriatr Med 25 (2009) 391-412.
14. Oparil S, Zaman A and Calhoun DA Pathogenesis of hypertension Ann Intern Med. 2003;139:761-776.
15. Vasan RS Pathogenesis of Elevated Peripheral Pulse Pressure: Some Reflections and Thinking Forward Hypertension 2008;51:33-36.
16. Williams B, Lacy PS, for the CAFE and the ASCOT Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics J Am Coll Cardiol 2009;54:705-13.
17. Mahmud S, Lacy PS, J - Blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. Am J Hypertens 2008; 21:663-667.