



Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

C. Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández, J. Alcalá López,
P. Hernández Simón y L. Rodríguez Padial
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN

La presión arterial (PA) resulta de la interacción de factores genéticos y factores ambientales. Estos últimos modulan la predisposición subyacente debida a la herencia y a determinados factores que aparecen durante la maduración fetal. En unos individuos predomina el peso genético, mientras que en otros los factores ambientales.

El 95% de las hipertensiones que observamos en la clínica no tienen una etiología definida, constituyen la llamada hipertensión arterial (HTA) esencial, también denominada primaria o idiopática, mientras que el 5% son secundarias a diversas causas entre las que destacan por su frecuencia las inducidas por drogas o fármacos, la enfermedad renovascular, el fallo renal, el feocromocitoma y el hiperaldosteronismo.

La hipertensión arterial esencial es un desorden heterogéneo, puede haber considerables variaciones en la participación de los factores causales en diferentes períodos y estadios, y en diferentes individuos.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Interacción genética-ambiente

La interacción entre variaciones genéticas y factores ambientales tales como el estrés, la dieta y la actividad física, contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial esencial.

Esta interacción origina los denominados fenotipos intermedios, mecanismos que determinan el fenotipo final hipertensión arterial a través del gasto cardíaco y la resistencia vascular total. Los fenotipos intermedios incluyen, entre otros: el sistema nervioso autónomo, el sistema renina angiotensina, factores endoteliales, hormonas vasopresoras y vasodiladoras, volumen líquido corporal (fig. 1).

En una población libre de factores que predispongan a la hipertensión, la PA presentará una distribu-

ción normal, estará desviada a la derecha y tendrá una base estrecha o menor varianza.

Cuando surge un factor que predispone a la hipertensión, como el aumento de masa corporal, la curva de distribución normal se desplaza más hacia la derecha, aumenta la base (mayor varianza), y se aplana. Si al aumento de masa corporal se agrega otro factor, como el consumo de alcohol, la curva se desplazará aún más hacia la derecha, aumentará la variancia y habrá más individuos considerados hipertensos¹.

Los límites entre la influencia del ambiente y de los genes son borrosos. Sobre todo con la detección del retardo del crecimiento intrauterino como fuerte indicador predictivo de hipertensión futura².

Historia familiar de hipertensión arterial

Se ha comprobado que la correlación entre la PA de hermanos naturales es muy superior a la de hermanos adoptados, así como la correlación de los valores de PA entre padre e hijo y madre e hijo son muy superiores en los hijos naturales que en los adoptados. Entre los gemelos monocigotos la correlación de los valores de PA es muy superior a la de los dicigotos.

La historia familiar de hipertensión predice de forma significativa la afectación futura por la hipertensión en miembros de esa familia. La fuerza de la predicción depende de la definición de historia familiar positiva y del sexo y la edad de la persona en riesgo: es mayor el riesgo de padecerla cuantos más familiares de primer grado la presenten, cuando la presentaron a edad más temprana, cuanto más joven es el sujeto en riesgo, y para la misma definición y edad, siempre mayor en las mujeres³.

Papel de la genética en la hipertensión arterial

Los estudios de familias han indicado que menos de la mitad de las variaciones de la presión arterial en la población general son explicadas por factores genéticos.

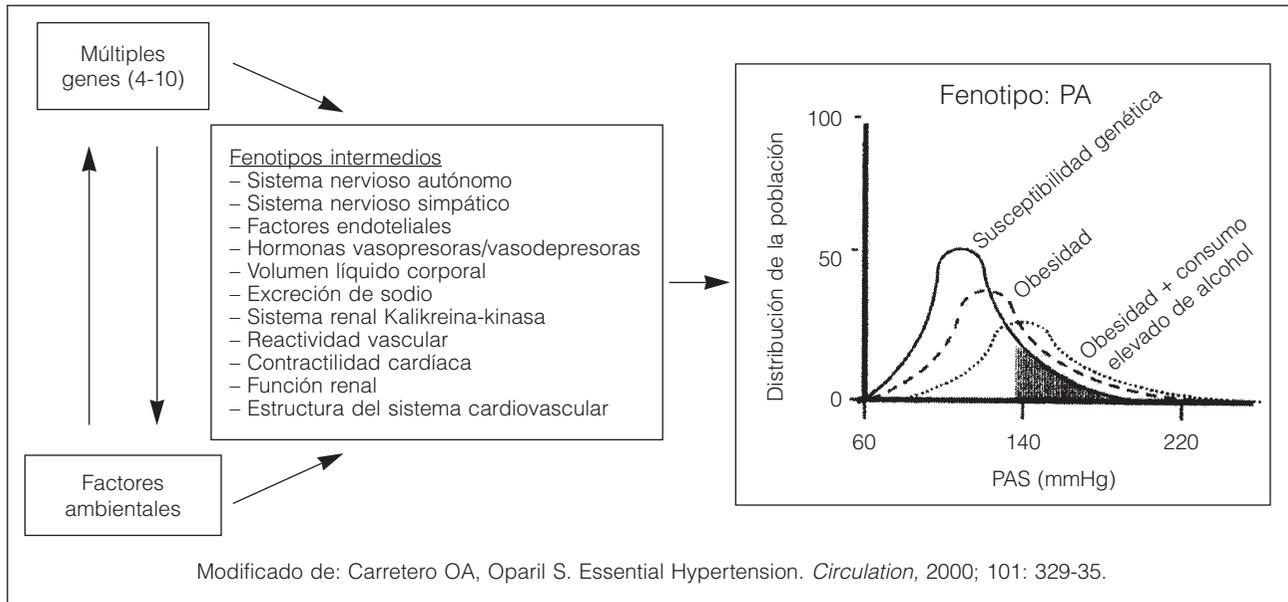


Figura 1.—Interacción genética ambiente.

Hay muchos genes que pueden participar en el desarrollo de hipertensión. La mayoría de ellos están involucrados, directa o indirectamente, en la reabsorción renal de sodio.

Síndromes mendelianos monogénicos:

Sólo 1-2% de los casos de HTA se deben a lesiones monogénicas. Reúnen las características de la herencia de tipo mendeliano: se hereda la causa, el impacto ambiental es escaso y se producen por mutaciones específicas de un solo gen.

Estas mutaciones tienen como resultado excesiva retención renal de sodio, bien por defectos primarios en los sistemas de transporte en la nefrona distal, bien por estimulación de la actividad del receptor de mineralocorticoides. Se dividen en:

- Síndromes por sobreproducción de mineralocorticoides.
- Síndromes por incremento de la actividad mineralocorticoide.

El fenotipo de estos síndromes es una hipertensión arterial severa desde el nacimiento, aumento de la reabsorción renal de sal, expansión de volumen, sensibilidad a la sal, supresión de la actividad de renina plasmática, elevación de aldosterona o supresión de aldosterona, alcalosis metabólica e hipopotasemia variable. Se produce muerte prematura por accidente cerebrovascular (ACV).

Hiperaldosteronismo que responde a los glucocorticoides (GRA)

Autosómica dominante. Reside en el cromosoma 8. Es una quimera resultado de la fusión de secuencias del nucleótido de la región promotora-reguladora de la 11-beta hidroxilasa, controlada por la hormona adrenocórtico trófica, y la porción estructural del gen de aldosteron-sintetasa⁴.

La secreción de aldosterona es regulada por la hormona adrenocorticotrófica. El tratamiento con glucocorticoides disminuye la PA y da el nombre al cuadro.

Síndrome de Liddle's

Autosómica dominante. Reside en el cromosoma 16. Consiste en mutaciones en el canal epitelial del sodio sensible a amiloride (subunidades beta o gamma de los canales del sodio), que conducen a incremento de su actividad⁵. Genéticamente es un síndrome heterogéneo. Consiste en la eliminación de 45 a 75 aminoácidos del terminal citoplásmico carboxil de la beta o gamma subunidades del canal. A diferencia del aldosteronismo primario en el síndrome de Liddle's, la aldosterona está suprimida.

Es posible que algunos pacientes considerados sal-sensibles tengan en realidad un síndrome de Liddle's.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Autosómica recesiva. Consiste en la mutación en la isoforma renal-específica 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa⁶. Este gen puede ser un locus para la hipertensión esencial sensible a la sal.

Normalmente esta enzima convierte el cortisol al metabolito inactivo cortisona. En la nefrona distal el cortisol y la aldosterona tienen una afinidad similar por el receptor mineralcorticoide. La deficiencia enzimática favorece que los receptores de la nefrona sean ocupados y activados por el cortisol, causando el fenotipo habitual de hipertensión en estos síndromes, con aldosterona baja, y más importante, una forma sal-sensible de hipertensión. Se ha denominado hipertensión juvenil monogénica.

Hipertensión autosómica dominante con braquidactilia

Es el único de estos síndromes monogénicos que no actúa a través de la retención renal de sodio.

Se trata de un síndrome familiar con braquidactilia autosómica dominante y baja estatura, localizado en el cromosoma 12p, y que puede incluir un defecto neurovascular⁷.

Genes candidatos (con fuerte evidencia de relación con la HTA)

Frente a la herencia mendeliana de los síndromes monogénicos, la herencia de la mayor parte de los pacientes con hipertensión esencial es la denominada herencia de rasgos complejos, en la que se hereda la predisposición, existe un importante impacto ambiental y son polimorfismos de genes comunes, interviniendo habitualmente varios genes. Están involucrados muchos cromosomas, entre los que se encuentran el 17 y el Y.

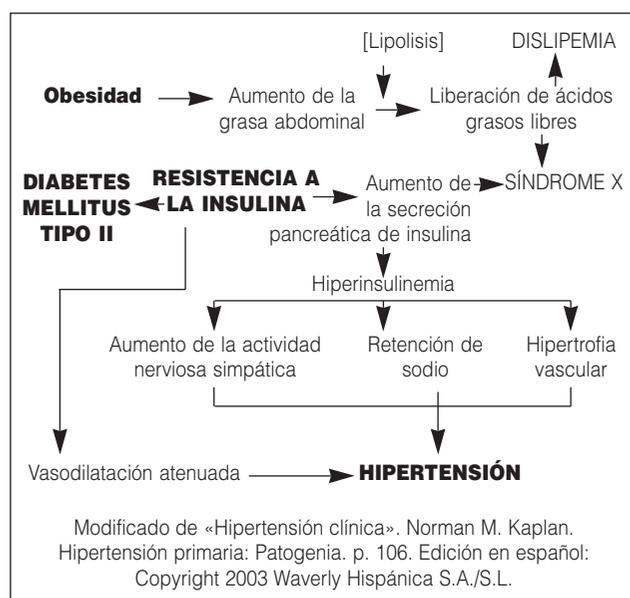


Figura 2.—Mecanismos por los que la obesidad conduce a hipertensión, diabetes y dislipemia.

Genes del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona:

- Variantes del gen del angiotensinógeno, que interactúa con la sensibilidad al sodio de la dieta: polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno⁸. Los sujetos con alelo T (genotipo TT) presentan valores elevados de angiotensinógeno en plasma y se ha asociado a HTA. La asociación es menos consistente con las repercusiones vasculares, cardíacas y renales de la HTA.
- Polimorfismos de inserción (I)/delección (D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La delección de una parte del gen que codifica la enzima (genotipo DD) aumenta su actividad. Aunque existen discrepancias sobre su asociación a HTA, sí se ha observado una asociación más constante con las repercusiones vasculares, renales⁹ y cardíacas de la misma.
- Gen de la aldosteron-sintetasa: se encuentran mutaciones en los paciente hipertensos con renina más baja¹⁰. También es responsable de una forma monogénica de hipertensión con bajos niveles de renina. Se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica.
- Gen del receptor tipo I de la Angiotensina II.

Gen de la Kalicreina (enzima que transforma el quinínogeno en bradicinina): variación en el gen que origina disminución del 50% del nivel de Kalicreina con disminución consecuente de bradicinina.

Anomalías del transporte celular:

- Alfa-adducina: Incrementa la reabsorción tubular del sodio. La sustitución de una aminoácido (glicina por triptofano) en el codon 460 del gen aumenta el riesgo de HTA. Se asocia al subgrupo de hipertensos sal-sensible¹¹. También se asocia con respuesta aumentada a la hidroclorotiazida (reduce dos veces más la PA).
- Contratransporte eritrocitario Na-Li.
- Lugares de unión a la ouabaina.
- Ácido úrico.

Factores etiológicos de la hipertensión arterial esencial

Se han descrito los siguientes factores hipertensinogénicos (fig. 3):

1. Obesidad.
2. Resistencia a la insulina.
3. Ingesta elevada de alcohol.
4. Ingesta elevada de sal en pacientes sensibles a la sal.
5. Edad y Sexo.

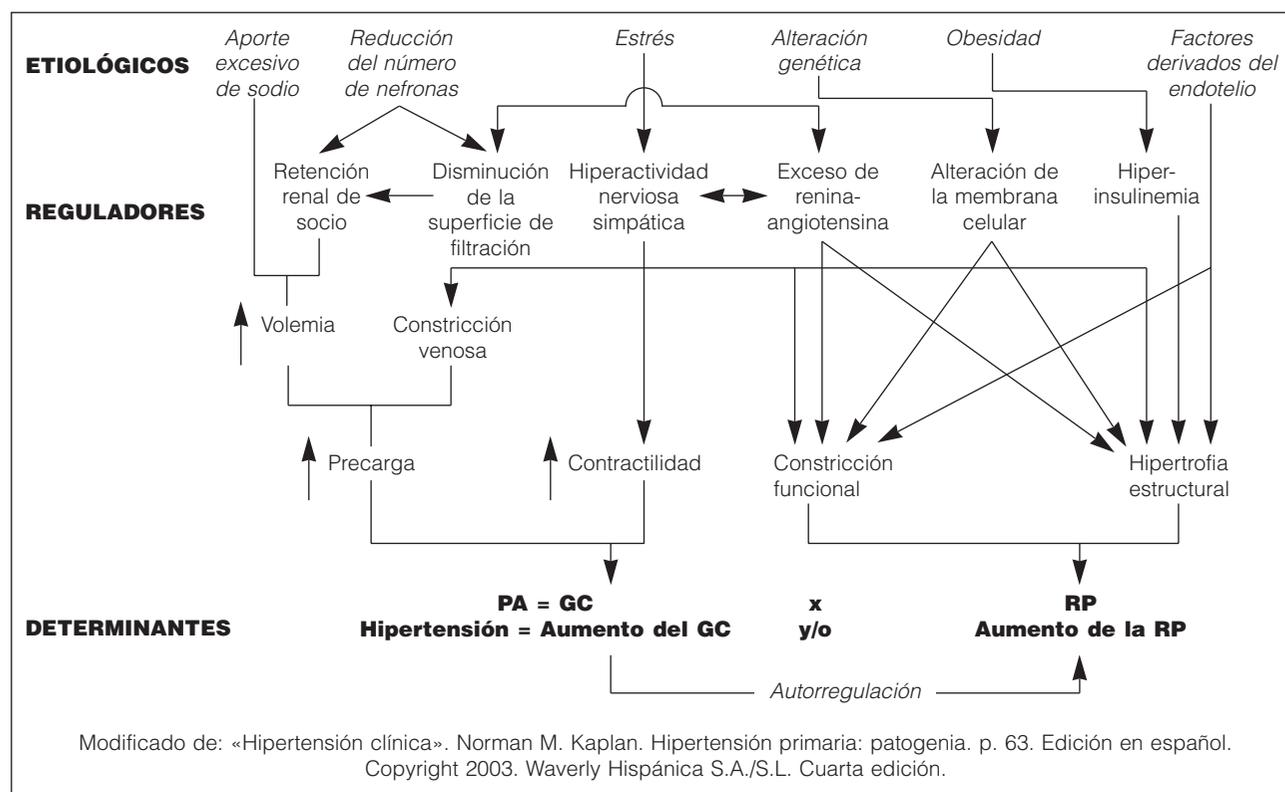


Figura 3.—Factores que influyen en el control de la presión arterial.

6. Sedentarismo.
7. Estrés.
8. Ingesta baja de potasio.
9. Ingesta baja de calcio.

Muchos de estos factores son aditivos, tal como ocurre con la obesidad y la ingesta de alcohol.

Obesidad

La obesidad ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo de HTA. Es común en todas las sociedades desarrolladas y ha sido observada con una alta frecuencia entre niños. Es sabido, que el aumento de la grasa abdominal, se asocia con peores consecuencias metabólicas¹² y se ha relacionado con la dislipemia, la diabetes mellitus (DM) tipo II y con la HTA. El mecanismo por el cual la obesidad y la distribución de la grasa a nivel abdominal provoca un mayor riesgo de HTA no es conocido. Se ha observado que la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de las cifras de PA.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un trastorno metabólico que se manifiesta por una reducción en la utilización de la glucosa en el músculo esquelético periférico.

El hecho de que ciertos grupos étnicos no presenten asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión significa probablemente, que están participando tanto mecanismos genéticos como fenómenos ambientales, que contrarrestan la influencia de la insulina. No todos los individuos que presentan resistencia a la insulina son hipertensos y la mayoría de los hipertensos no obesos no presentan resistencia a ella. Sin embargo, ambas alteraciones se presentan juntas con una frecuencia mucho mayor de lo que se esperaría por azar.

La insulina favorece la retención renal de sodio (Na) con el consecuente aumento del volumen intravascular, incrementa la actividad del Sistema Nervioso Simpático aumentando las resistencias periféricas y el gasto cardíaco, favorece la proliferación de las células musculares lisas, facilitando la aterogénesis y parece provocar, una alteración en el transporte transmembrana, incrementando la concentración de Ca intracelular y aumentando la resistencia vascular.

Una evidencia a favor de un efecto inductor de hipertensión de la hiperinsulinemia, es el descenso de la PA por el uso de fármacos como las glitazonas, que aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen sus niveles.

Existe un mecanismo que podría explicar la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial, una asociación que habitualmente también se acompaña de un grado mayor o menor de obesidad, que es el sedentarismo. Se ha demostrado que el ejercicio físico regular mejora todas las alteraciones metabólicas y hemostáticas que sufren los pacientes con resistencia a la insulina. Además, tiende a revertir la composición corporal anormal y la distribución de la grasa que presentan estos enfermos.

Diabetes mellitus:

La DM y la HTA se asocian con una frecuencia elevada. Los pacientes con DM tipo I, presentan HTA cuando desarrollan nefropatía diabética, no siendo más frecuente la hipertensión en pacientes sin diabetes, que en aquellos con diabetes sin nefropatía. Por el contrario, en los individuos con DM tipo II, la mayoría de los cuales son obesos, la hipertensión es más frecuente que en pacientes obesos no diabéticos (fig. 2).

Cuando la DM se acompaña de HTA las complicaciones tales como el ACV, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y eventos coronarios aumentan, en relación a los pacientes no diabéticos. La DM aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Alcohol

En las pasadas dos décadas, los estudios epidemiológicos han establecido una relación entre el consumo de alcohol y la HTA, en ambos sexos y para todos los tipos de bebidas alcohólicas¹³. Estudios randomizados muestran que la reducción del consumo de alcohol disminuye los niveles de PA en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico como en aquellos que no reciben tratamiento¹⁴. El consumo excesivo de alcohol debe ser considerado como un posible factor de riesgo para la HTA. Se han descrito varios posibles mecanismos por los que el alcohol media su efecto en la PA:

- Aumento de los niveles de renina-angiotensina y/o de cortisol.
- Efecto directo sobre el tono vascular periférico, probablemente a través de interacciones con el transporte del calcio.
- Alteración de la sensibilidad a la insulina¹⁵.
- Estimulación del Sistema Nervioso Central¹⁶.
- Depleción de magnesio que podría provocar vasoespaso e HTA.

El consumo excesivo de alcohol se relaciona con un aumento de la PA, así como con arritmias cardíacas, miocardiopatía dilatada y ACV hemorrágicos¹⁷⁻¹⁸. La mortalidad por ACV hemorrágico aumenta en caso de consumo excesivo de alcohol¹⁹.

Existen estudios que sugieren que el consumo moderado de alcohol protege de la enfermedad coronaria y de ACV isquémicos. Se ha descrito que en las personas con consumo moderado de alcohol, existe una reducción significativa de las moléculas de adhesión endotelial en comparación con los bebedores importantes o con los abstemios, contribuyendo en la protección contra la aterosclerosis²⁰. También se ha observado que el consumo moderado de alcohol tiene efecto sobre los lípidos, principalmente elevando los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en menor grado, disminuyendo los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)²⁷. La mortalidad por enfermedad cardiovascular es menor en personas que ingieren alcohol moderadamente (< 2 copas/día)²¹.

Ingesta de sal

El aporte excesivo de Na induce hipertensión por aumento del volumen sanguíneo y de la precarga, lo cual eleva el gasto cardíaco. También puede aumentar la PA mediante otros mecanismos.

La asociación positiva entre aporte de sal e hipertensión arterial está avalada por datos epidemiológicos como la ausencia de HTA en individuos primitivos que no ingieren sodio²², la aparición de hipertensión en determinados individuos que adoptan un estilo de vida moderno que incluye mayor aporte de sodio y estudios comparativos entre diferentes países como el estudio INTERSALT.

En el estudio INTERSALT²³ realizado en 52 centros de diversos países, se relacionó la excreción de sodio ajustada por el peso corporal con la pendiente de los niveles de PA diastólica con la edad. En los países con mayor consumo de sodio la pendiente es mayor, indicando la relación entre ambos parámetros, ingesta de sal y PA diastólica.

Encontramos también estudios experimentales en animales y humanos a favor de la participación del exceso de Na en la aparición de HTA como el incremento de la PA en chimpancés genéticamente predispuestos con el aumento progresivo de Na en la dieta y la disminución de la PA observada después de 6 meses y a los quince años en niños a los que se redujo el aporte de Na durante los 6 primeros meses de vida respecto a aquellos con aporte normal²⁴.

Los datos de intervención no han demostrado de forma consistente una reducción de la PA cuando la ingesta diaria de Na se reduce. Sin embargo, se tra-

ta de estudios de reducción en la dieta sólo a corto plazo, mientras que en las observaciones epidemiológicas la exposición ocurre a lo largo de la vida. En el ensayo DASH de restricción de Na y aumento de potasio (K) se observó un pequeño efecto de la restricción de sal independiente de los cambios en la ingesta calórica y de potasio.

Sensibilidad a la sal: Dentro de un mismo nivel de ingesta de Na existen pacientes (sensibles a la sal) en los que ésta determina de forma marcada los valores de PA (se eleva con dietas con elevada cantidad de sal y disminuye con la restricción de sal), mientras que en otros no. Esto puede establecerse observando los cambios de PA que se producen al modificar de forma significativa la ingesta de Na (dieta hiposódica y luego dieta con sobrecarga de sal) o mediante un protocolo experimental (sobrecarga salina endovenosa seguida de dieta hiposódica y furosemida).

Se define la sensibilidad a la sal²⁵ como la disminución de la PA media de 10 mmHg o más en relación con el nivel obtenido después de la infusión de 2 l de solución salina fisiológica durante 4 horas comparándola con el nivel obtenido a la mañana siguiente de la administración de una dieta con 10 mmol de Na durante un día, en el que se administraron, además, tres dosis orales de furosemida. Con este criterio, 51% de hipertensos y 26% de normotensos eran sensibles al Na.

La distribución de la respuesta a la manipulación sigue una curva de distribución normal (acampanada), con pacientes en ambos extremos de la curva. En los hipertensos existe un desplazamiento de la curva hacia la derecha, hacia un incremento de los valores de PA, indicando la presencia de un porcentaje mayor de sal-sensibles.

Tanto para normotensos como para hipertensos el aumento de la edad desplaza la curva hacia la derecha, pero con mayor incremento relacionado con la edad en el caso de los hipertensos, indicando que la elevación de la presión arterial con la edad puede ser un reflejo de la sensibilidad a la sal.

Son predictores clínicos de sensibilidad a la sal: obesidad, edad avanzada, raza negra, niveles bajos de renina plasmática, actividad incrementada del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y presencia de enfermedades concomitantes tales como la insulín-resistencia/DM y la insuficiencia renal y la microalbuminuria, patrón no dipper (ausencia del descenso nocturno de la PA).

Variantes en los genes que codifican la alfa-adducina (modula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal) y el angiotensinógeno se han asociado con incremento de la PA y la sensibilidad a la sal.

Se han propuesto diferentes mecanismos de sensibilidad al Na:

- Defecto en la excreción renal de Na: Vasoconstricción renal y mayores índices de reabsorción proximal de Na.
- Aumento de la actividad del intercambiador de Na e hidrogeniones en el túbulo proximal.
- Mayor nivel de actividad del SNS y mayor reactividad presora que la normal.
- Disfunción endotelial por disminución de la respuesta del óxido nítrico (ON) a cargas de Na.

La sensibilidad a la sal en normotensos se asocia con un aumento del riesgo para el desarrollo de hipertensión, eventos cardiovasculares y muerte.

Edad y sexo

La prevalencia de HTA en el varón aumenta progresivamente hasta la década de los 70 en que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80.

La prevalencia es muy elevada para ambos sexos en la década de los 70 y 80 debido especialmente el componente sistólico.

Sedentarismo

Varios estudios han demostrado que el ejercicio regular y la actividad física se asocian con niveles menores de PA y menor prevalencia de HTA. El ejercicio físico previene y reestablece las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio que aparecen con la edad²⁶. Además del efecto sobre la PA, el ejercicio influye favorablemente sobre determinados factores que se relacionan con la cardiopatía isquémica como son la reducción del colesterol y triglicéridos, de la agregación plaquetaria y del peso; aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la tolerancia a la glucosa.

Estrés

El estrés es un estimulante evidente del sistema nervioso simpático. Los individuos hipertensos y los que probablemente presentarán hipertensión sufren mayor estrés o responden a él de una manera diferente.

Existen estudios que avalan que las personas expuestas al estrés psicógeno pueden desarrollar hipertensión más frecuentemente que quienes no lo sufren. Incluso en individuos jóvenes sanos se ha demostrado disfunción endotelial transitoria después de experimentar estrés mental²⁷.

Además la exposición al estrés no sólo puede aumentar la PA por sí sola, sino que también puede generar un aumento del consumo de alcohol y de lípidos. La vía final común para muchos de estos factores es el sistema nervioso simpático (SNS), que participa en las primeras etapas del desarrollo de la hipertensión esencial y en los efectos hipertensivos de la sal, la obesidad, el sedentarismo, y posiblemente también, el estrés.

Existe un mecanismo por el que el estrés intermitente se puede traducir en hipertensión sostenida. La adrenalina secretada en la médula suprarrenal induce cambios mucho más importantes y prolongados de la PA que la relativamente breve respuesta de huida. Estimula los nervios simpáticos y además actúa sobre el receptor beta 2 presináptico, para facilitar la liberación de más noradrenalina (NA). Además puede haber una alteración en la recaptación neuronal de NA en individuos con hipertensión esencial que dejaría expuestas las células vulnerables a niveles más elevados de NA.

Ingesta baja de potasio

Un bajo contenido de K en la dieta puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HTA y de accidentes cerebrovasculares²⁸. Los mecanismos por los que podría estar relacionado con ambos procesos son inciertos. Los efectos beneficiosos del K pueden ser debidos a la disminución de la respuesta vascular a otros vasoconstrictores (probablemente mediado por favorecer la liberación de ON por el endotelio). También parece existir una relación del K con los cambios en la excreción de Na: la retención de Na inducida por bajos niveles de K en la dieta, contribuye a elevar la PA en 5-7 mmHg en pacientes con HTA²⁹. Los suplementos de K tienden a disminuir la PA en pacientes hipertensos así como en normotensos. Se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos que el aumento de la ingesta de K puede reducir de forma considerable la necesidad de tratamiento farmacológico antihipertensivo³⁰. El K posiblemente desempeña un papel en la prevención de la HTA, pero es improbable que sea tan importante como otros factores, tales como la actividad física, la restricción de sodio, la moderación en el consumo de alcohol y la reducción de peso.

Otros aspectos nutricionales

Pueden afectar a la PA y participar en la alta prevalencia de la HTA:

- Calcio (Ca): El Ca participa en numerosas funciones orgánicas, incluyendo la conducción de los impulsos nerviosos, la contracción muscular, la coagulación y la permeabilidad de las mem-

branas celulares. Sus niveles están regulados por la vitamina D, la hormona paratiroidea, la calcitonina y las hormonas sexuales, controlando su absorción y secreción, así como su metabolismo óseo. Existen varios estudios que han documentado reducciones significativas de la PA con los suplementos de Ca en la ingesta³¹, sin embargo, es difícil desglosar los efectos reales del Ca, o de otros nutrientes estrechamente relacionados con el mismo. Podría suceder, que determinados subgrupos de población (embarazadas³², bajo consumo de Ca), sean particularmente sensibles a los efectos del Ca, quedando esta cuestión aún sin respuesta.

- Magnesio (Mg): La deficiencia de Mg es rara, siendo más frecuente en pacientes con enfermedades gastrointestinales, renales, en alcohólicos o aquellos con tratamientos que inhiban la reabsorción de Mg (tiacidas). Se ha observado una relación inversa entre el aporte dietético de Mg y la PA en grandes estudios prospectivos; sin embargo las concentraciones séricas e intracelulares de Mg suelen ser normales en individuos con HTA. Las alteraciones del metabolismo del Mg se han relacionado con múltiples enfermedades, incluyendo cardiopatías, sin embargo su relación con la PA es aún controvertida.

Tabaquismo

El tabaco puede elevar, de forma transitoria, la PA en aproximadamente 5-10 mmHg³³⁻³⁴. El uso crónico del tabaco no se ha asociado con un incremento de la incidencia de HTA. Los fumadores habituales, generalmente, tiene niveles más bajos de PA que los no fumadores³⁵, que puede estar relacionado con el menor peso del fumador, así como por el efecto vasodilatador de los metabolitos de la nicotina³⁶.

El tabaco se debe evitar en la población en general, y en hipertensos en particular, ya que aumenta marcadamente el riesgo de enfermedad coronaria y parece estar relacionado con la progresión hacia insuficiencia renal³⁷⁻³⁸.

PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Cada uno de ellos depende de diferentes factores como son la volútemia, la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca para el gasto cardíaco. La vasoconstricción funcional y/o estructural de las arterias de mediano calibre (arterias de resistencia) determinan el incremento de las resistencias periféricas (fig. 3).

En diferentes poblaciones de hipertensos el equilibrio entre ambos está desplazado bien hacia niveles relativamente elevados de gasto cardíaco (aunque en valores absolutos estará disminuido), como es el caso de la obesidad, sal-sensibilidad o jóvenes, bien hacia el incremento de resistencias, como es el caso de hipertensión de larga evolución, hipertensiones severas o en el viejo.

Factores determinantes de la hipertensión arterial esencial: gasto cardíaco y resistencias periféricas (fig 3)

La característica hemodinámica fundamental de la hipertensión primaria es el aumento persistente de la resistencia vascular, que se puede alcanzar a través de diferentes vías. Estas pueden converger tanto en el engrosamiento estructural de la pared como en la vasoconstricción funcional³⁹.

Gasto cardíaco (GC)

El GC puede aumentar por aumento del volumen sanguíneo (precarga), de la contractilidad del corazón por estimulación nerviosa y de la frecuencia cardíaca. Se ha observado aumento del gasto cardíaco en algunos hipertensos jóvenes, con cifras límite de tensión arterial y circulación hiperdinámica⁴⁰.

Aunque participe en el inicio de la hipertensión arterial es posible que este aumento no persista dado que el hallazgo hemodinámico típico de la hipertensión arterial establecida es el aumento de las resistencias periféricas (RP) y el GC normal.

El aumento de frecuencia cardíaca puede estar en relación con circulación hiperdinámica e hiperactividad simpática, sin embargo, su elevación es un factor predictivo independiente del desarrollo de hipertensión. Además tanto el aumento de frecuencia cardíaca como la su disminución de variabilidad son predictivos de mortalidad por causas cardiovasculares.

La hipertrofia cardíaca, mecanismo compensador del aumento de postcarga en la hipertensión, podría constituir también una respuesta primaria a la estimulación nerviosa reiterada y convertirse en mecanismo desencadenante. Se han observado importantes aumentos de la masa ventricular izquierda en los hijos aún normotensos de padres hipertensos.

Aunque el aumento de la volemia (precarga) puede generar hipertensión, en la práctica, en los pacientes con hipertensión establecida la volemia es normal-baja. Sin embargo, el volumen plasmático de forma relativa es desproporcionadamente alto para los niveles de PA, hay una alteración cuantitativa de la relación presión-volumen en la hipertensión primaria.

Autorregulación

Proceso por el cual el gasto cardíaco elevado se transforma en aumento persistente de la RP, volviendo el GC a niveles cercanos a los basales, que refleja la propiedad intrínseca del lecho vascular para regular el flujo sanguíneo según las necesidades metabólicas de los tejidos. La vasoconstricción restablece el flujo normal y la RP permanece elevada debido a la rápida inducción de engrosamiento estructural de los vasos de resistencia.

Se ha propuesto otra hipótesis alternativa a la autorregulación: la presencia de cambios estructurales que disminuyen las respuestas cardíacas a los estímulos nerviosos y hormonales (alteración en la capacidad de respuesta de los receptores, disminución de la distensibilidad cardíaca) pero que aumentan las respuestas vasculares (hipertrofia de las arteriolas).

Resistencia periférica (RP)

El tono vascular está determinado por múltiples factores: aquellos que producen constricción funcional (exceso de RAA, alteración de la membrana celular, hiperactividad nerviosa simpática, factores derivados del endotelio), y los que originan hipertrofia estructural (exceso de RAA, alteración de la membrana celular, hiperinsulinemia, factores derivados del endotelio).

La principal causa de hipertensión, el aumento de la resistencia periférica, reside en el aumento del tono vascular de las arteriolas distales de resistencia, de menos de 1 mm de diámetro.

También la microcirculación es muy importante en la génesis y mantenimiento de la hipertensión. La rarefacción capilar (disminución de la superficie capilar a nivel de diversos órganos y del músculo estriado) está presente en las primeras fases de la hipertensión y aun en hijos normotensos de padres hipertensos.

Sistemas reguladores de la presión arterial

Los cambios en el gasto cardíaco y resistencias periféricas dependen de la interacción de diversos sistemas que actúan interrelacionados entre sí. Mientras unos tienden a elevar los niveles de PA (actividad adrenérgica, sistema renina-angiotensina, prostaglandinas vasoconstrictoras, endotelinas y factor atrial natriurético) otros tienden a disminuirlos (óxido nítrico (ON), prostaglandinas vasodilatadoras, bradikinas) (tabla I).

Actividad del sistema nervioso simpático

El SNS es un mediador clave de los cambios agudos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca

Tabla I Sistemas reguladores de la presión arterial

Sistemas presores	Sistemas depresores
Mediadores de la resistencia vascular periférica	
<i>Aumento de la resistencia</i>	<i>Disminución de la resistencia</i>
Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Vasopresina (ADH) Endotelina Eicosanoides: tromboxano A ₂ Neuropeptido Y	Bradicina Oxido nítrico Péptido atrial natriurético Prostaglandinas Prostaciclina
Mediadores del gasto cardíaco	
<i>Aumento del gasto cardíaco</i>	<i>Disminución del gasto cardíaco</i>
Aldosterona/mineralcorticoides Vasopresina Aumento del volumen intravascular Aumento de la actividad del S. N. Simpático	Hemorragia Pérdida de sal y agua Disminución del volumen intravascular
Modificado de Hypertension Secrets. Pathophysiology of essential (primary) hypertension. Janice G. Douglas, M.D., and Kaine C. Onwuzulike. 2002 by Hanley e Belfus, Inc.	

y también puede contribuir de forma importante en la iniciación y mantenimiento de la hipertensión arterial en la hipertensión primaria y secundaria³⁹.

Dos arcos nerviosos reflejos principales participan en la regulación de la PA: los barorreceptores de alta y baja presión envían sus señales hasta el centro vasomotor que, a su vez, a través de los nervios parasimpáticos y simpáticos actúa sobre el corazón y el árbol vascular. El barorreflejo arterial amortigua rápidamente los cambios bruscos en la presión arterial.

En la HTA sostenida se reajusta la actividad de los barorreceptores aunque sin perder su sensibilidad. Esta disfunción facilita la perpetuación de la actividad simpática inapropiadamente elevada de la HTA establecida⁴¹.

La rigidez arteriosclerótica de las grandes arterias que contienen los receptores origina disminución de la sensibilidad del barorreceptor, que también se manifiesta como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Si la pérdida de sensibilidad es grave, además de generar PA permanentemente elevada se genera hipotensión ortostática. Existe una menor inhibición del centro vasomotor como consecuencia del reajuste de los barorreceptores arteriales (mecanorreceptores), que puede estar implicada en la perpetuación de la descarga simpática inapropiadamente alta en la hipertensión establecida.

La mayor liberación de adrenalina y noradrenalina⁴² en individuos con hipertensión arterial esencial provoca de forma secuencial aumento de la secreción de renina, en primer lugar, luego disminuye la excreción de sodio urinario al aumentar la reabsorción tubular y, finalmente, disminuye el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular. Hay un feed-back positivo del SNS y el SRAA: la angiotensina II actúa periférica y centralmente para incrementar la descarga simpática (fig. 4).

En el hipertenso joven se encuentran elevados los diversos índices de hiperreactividad nerviosa simpática: niveles de NA y adrenalina, mayor actividad simpática muscular (mecanismo presor desencadenante). A medida que aumenta la hipertensión los patrones hemodinámicos cambian de un gasto cardíaco elevado a un patrón de aumento de resistencia, cambio que se explica por una alteración en la estructura y la respuesta del corazón y vasos sanguíneos: disminución de la distensibilidad cardíaca e hipertrofia vascular con hiperactividad vascular (mecanismo trófico de mantenimiento). Ante esta hiperrespuesta vascular disminuye el tono simpático, ya que se requiere menor descarga simpática para mantener elevada la presión arterial.

EL SNS es responsable de la mayor morbi-mortalidad cardiovascular que afecta a los individuos hipertensos durante las primeras horas de la mañana.

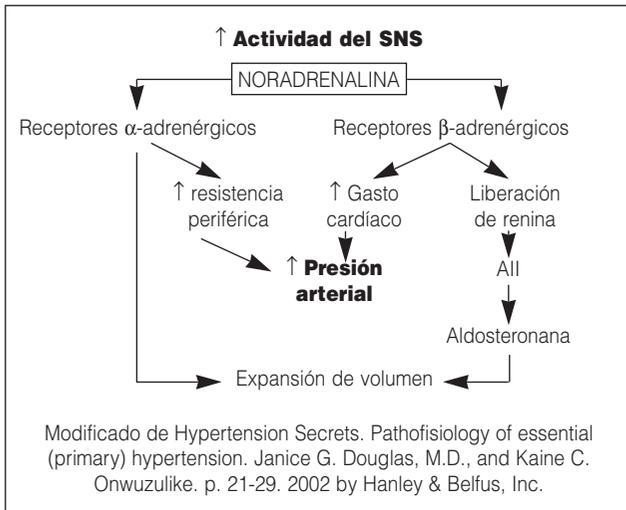


Figura 4.—Actividad del sistema nervioso simpático.

Los niveles de adrenalina comienzan a aumentar al despertar y los de noradrenalina aumentan bruscamente con la bipedestación. Además también es el responsable del aumento de la frecuencia cardíaca presente en muchos hipertensos, que se ha asociado a un aumento de la mortalidad cardiovascular.

La participación del SNS en la patogenia de la hipertensión es aún mayor cuando coexiste con obesidad.

Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El SRAA juega un papel primordial en la regulación de la presión arterial y es un mediador clave del daño a órganos diana, eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal. Regula las resistencias vasculares periféricas directamente a través de los efectos de la angiotensina II (AII) y el volumen intravascular indirectamente a través de las acciones tanto de la AII como de la aldosterona³⁹.

El SRAA consiste en (fig. 5):

1. *Renina*, producida por los riñones (células yuxtaglomerulares localizadas en la pared de la arteriola aferente contigua a la mácula densa). Los cambios de PA (disminución de la presión arteriolar renal) y de la concentración de sodio (disminución de sodio y de la señal de la mácula densa), así como el aumento de estimulación nerviosa renal aumentan su secreción.
2. *Sustrato de renina* (angiotensinógeno), producido por el hígado. Se eleva por los estrógenos y otros estimulantes de la actividad enzimática de los microsomas hepáticos.
3. *Enzima convertidora de angiotensina*: transforma angiotensina I en angiotensina II. Está localizada fundamentalmente en los pulmones (y en menor grado en los vasos sanguíneos).

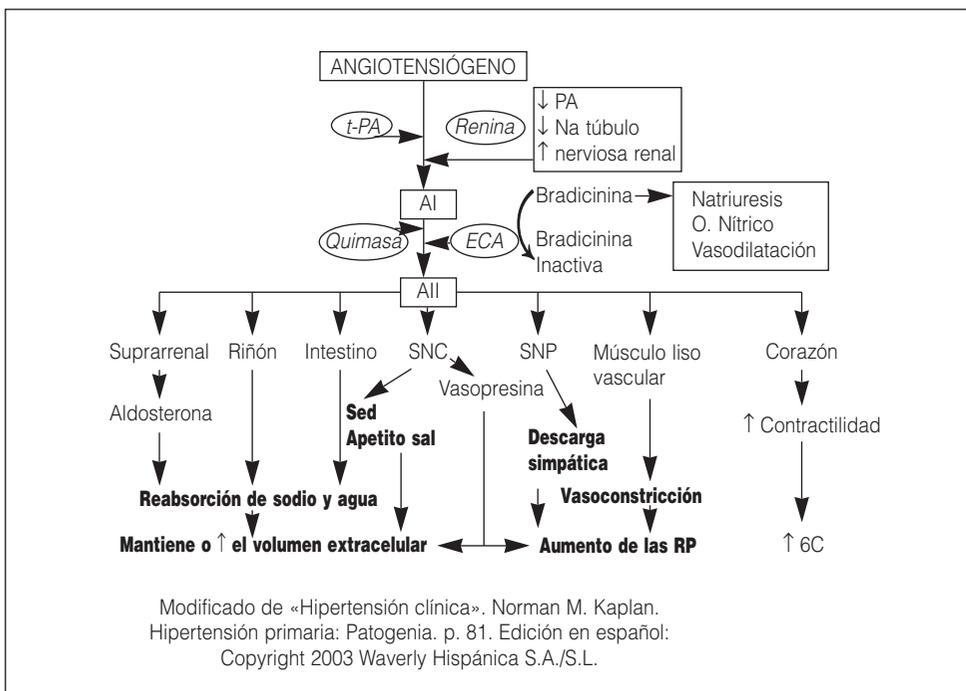


Figura 5.—Sistema renina angiotensina. Componentes y efectos en los órganos diana.

4. *Quimasa*. Convierte la AI en AII en diversas localizaciones, sobre todo en el corazón y las arterias.
5. *Angiotensina II*: hormona peptídica que ejerce en los órganos diana los efectos más importantes de este sistema al interactuar con los receptores de membrana plasmática.
6. Se han descrito múltiples subtipos de *receptores para AII* (AT_1 , AT_2 , AT_4 ,...). Sin embargo, virtualmente, todas las acciones características de la AII son mediadas por el receptor AT_1 , con dos isoformas, que es un miembro de la superfamilia de los receptores de hormonas peptídicas, con siete dominios de membrana acoplados a proteínas G. El receptor AT_1 , se encuentra en los vasos y en muchos otros sistemas orgánicos. El receptor AT_2 es mucho más prevalente durante la vida fetal, aunque se expresa en bajas concentraciones en riñón, corazón y vasos mesentéricos. Es probable que estimule la vasodilatación por la vía de la bradicinina y el ON y quizá posea otros efectos que se oponen a los del receptor AT_1 .

Actividad de renina plasmática (ARP)

Es el parámetro que cuantifica en el plasma incubado del paciente los niveles de AI generados, que serán proporcionales a la cantidad de renina presente.

La activación del SRAA es variable en los paciente hipertensos, y sigue una distribución casi normal. Cabría esperar, en concordancia con la mayor presión de perfusión en las células yuxtarglomerulares, una inhibición de la liberación de la renina, y por tanto, bajos niveles de actividad de renina plasmática. Sin embargo sólo un 30% de los pacientes con hipertensión esencial tiene niveles bajos de renina, un 60% los tiene normales y un 10% elevados (fig. 6).

Se han propuesto varios mecanismos por los que estos niveles inapropiadamente «normales» o incluso altos de ARP⁴³ podrían participar en la patogenia de la enfermedad:

- Heterogeneidad de las nefronas con una población de nefronas isquémicas que contribuyen al exceso de renina⁴⁴.
- Aumento de la estimulación simpática⁴⁵.
- Falta de regulación⁴⁶: regulación deficiente a nivel de la retroalimentación del SRAA en el riñón y en las glándulas suprarrenales debido a la existencia de un nivel más bien fijo de AII tisular que, en el tejido suprarrenal no aumenta la secreción de aldosterona en respuesta a la restricción de sodio, y en la circulación renal no permite el aumento del flujo sanguíneo ante una carga de sodio. Existe una asociación entre la falta de regulación y la variante TT del angiotensinógeno.

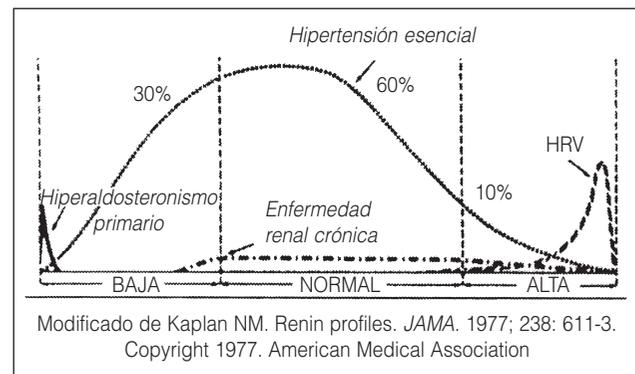


Figura 6.—Actividad de la renina plasmática en la hipertensión arterial.

Los niveles de ARP en un determinado paciente con hipertensión primaria permiten identificar las contribuciones relativas de la vasoconstricción —resistencia periférica (renina elevada) y de la expansión de volumen hídrico corporal (renina baja).

Existe una prevalencia dos veces mayor de ARP baja en la población de raza negra.

Se han propuesto diferentes mecanismos para la hipertensión primaria con renina baja: expansión de volumen con exceso de mineralocorticoides, aumento de 18-hidroxiesteroides, altos niveles de cortisol, mutación en el canal epitelial del Na, (CENa), con mayor actividad de los CENa. En algunos estudios responden mejor a los diuréticos, sin embargo, la edad y la raza predijeron mejor la respuesta a diversos fármacos.

Contribución renal a la patogenia de la hipertensión

La regulación renal de la PA en individuos normales es el mecanismo dominante para el control a largo plazo de la PA. La mayoría de los autores cree que el mecanismo por el cual el riñón causa hipertensión es un trastorno de la excreción de sal. Existen varias hipótesis que explican este trastorno³⁹:

1. Curva de presión – natriuresis

Guyton a principios de la década de los 70 estableció la existencia de diferencias en la relación de la PA y excreción urinaria de sodio, la denominada curva de presión-natriuresis entre los normotensos y los hipertensos⁴⁷. En los normotensos el incremento de la PA lleva a un incremento de la excreción urinaria de sodio (fenómeno presión – natriuresis, que permite la normalización de la PA). En los hipertensos se produce un reajuste de la curva con desplazamiento de la misma hacia la derecha⁴⁸, de forma que para excretar la misma cantidad de sodio se precisarán valores más elevados de PA (fig. 7).

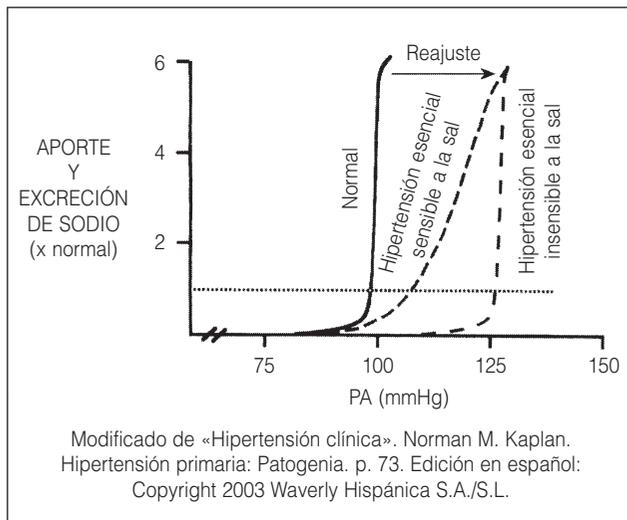


Figura 7.—Curva presión-natriuresis.

Puede existir una desviación de toda la curva hacia la derecha o disminución de la pendiente, según el tipo de alteración renal que, a su vez, es reflejada por la diferente sensibilidad al Na. Una desviación hacia la derecha (no sensible al Na) obedece a vasoconstricción de las arteriolas aferentes, como ocurre en la hipertensión renovascular e HTA esencial. Un aplanamiento de la pendiente (sensible al Na) se debe a disminución de ultrafiltración glomerular o al aumento de la reabsorción tubular de Na, como ocurre en hipertensión en individuos de raza negra, glomerulonefritis, hiperaldosteronismo primario y diabetes.

Existen diversos factores que actúan como mecanismos de reajuste de la relación presión-natriuresis: el SRAA (el más importante), la actividad del SNS, el factor natriurético auricular, los metabolitos del ácido araquidónico y el ON intrarrenal.

El SRAA presenta en la hipertensión una actividad inapropiadamente anormal, no se inhibe por el aumento de presión en el aparato yuxtglomerular. Esto conduce a la disminución de la capacidad de la excreción renal de sodio y desplaza la curva hacia la derecha. El principal lugar de acción de la AII es la reabsorción tubular de sodio, por un efecto directo sobre el transporte de membrana⁴⁹. El bloqueo del SRA desplazará de nuevo la curva hacia la normalidad: la excreción renal de sodio se eleva con niveles más bajos de PA, manteniendo así el balance de sodio sin expansión de la volemia.

Existe también la posibilidad de un defecto hereditario de la excreción renal de sodio.

2. Renina y heterogeneidad de las nefronas

Esta hipótesis se basa en la existencia de una subpoblación de nefronas isquémicas por vasoconstric-

ción arteriolar aferente o por estrechamiento intrínseco de su luz, cuya secreción de renina se encuentra elevada permanentemente lo que interfiere con la capacidad compensatoria de las nefronas normales⁵⁰.

3. Reducción del número de nefronas

Disminución congénita del número de nefronas o del área de filtración por glomérulo, limitando así la capacidad para excretar Na, con aumento de la PA que a su vez causa esclerosis glomerular adquirida que, a su vez, agrava la hipertensión sistémica. Son subgrupos poblacionales con mayor susceptibilidad a la aparición de HTA esencial⁵¹.

Los individuos de raza negra, mujeres y ancianos pueden presentar riñones de menor tamaño o con menor cantidad de nefronas.

4. Bajo peso al nacer (Orígenes fetales o hipótesis de Barker)

La PA en la vida adulta se encuentra inversamente relacionada con el peso al nacer: a menor peso del neonato, más altos resultan la PA y el riesgo de enfermedad coronaria, diabetes tipo II, dislipemia, y enfermedad renal crónica. La PA sistólica es más baja cuantos más kilogramos pese el niño al nacer.

El mecanismo más probable es el de la oligonefropatía congénita: menor número de nefronas como consecuencia del retraso del crecimiento intrauterino. La nefrogénesis se produce fundamentalmente en las 6-8 últimas semanas de gestación y el número de nefronas no puede reponerse tras el nacimiento.

Alteraciones de la membrana celular

Se han descrito alteraciones en las propiedades físicas de la membrana celular y de los sistemas de transporte en la patogénesis de la HTA.

Transporte iónico a través de las membranas:

- Na intracelular: La mayoría de las determinaciones de Na intracelular han encontrado concentraciones más elevadas en células de individuos hipertensos en relación con las concentraciones halladas en pacientes normotensos.
- Intercambio Sodio-Hidrógeno (Na-H): El cotransporte Na-H intercambia H intracelulares por Na extracelular, resultando fundamental para la regulación del pH y de la volemia. El aumento de la actividad de este intercambiador podría estar implicado en la patogenia de la HTA, estimulando el tono vascular y el crecimiento de células musculares lisas, y probablemente, aumenta la absorción de Na a nivel renal.
- Cotransporte Sodio-Litio (Li): Para simplificar las determinaciones, el H intracelular ha sido reem-

plazado por litio (Li), pudiendo calcular así el intercambio Na como cotransporte Na-Li. Este cotransporte se encuentra elevado en muchos pacientes con HTA y en pacientes con nefropatía diabética. Se ha observado que es el parámetro más frecuente y persistentemente anormal de transporte de Na en pacientes hipertensos⁵².

Alteración de la membrana celular:

Se ha descrito que las membranas celulares de los pacientes hipertensos presentan alteraciones en la composición de los lípidos, que determina un aumento de la viscosidad y una menor fluidez de la membrana que pueden ser responsables de variaciones de la permeabilidad a determinados iones.

- Transporte y fijación de Ca: Se ha encontrado en pacientes hipertensos un mayor contenido de Ca en las membranas celulares, comparado con individuos con PA normal.
- Canales iónicos: La función de estos canales es importante en la regulación del tono vascular. Sin embargo, aparte de su participación en algunas formas monogénicas de HTA, existe escasa evidencia a favor de que la disfunción de los canales iónicos influya en la HTA.

El endotelio vascular

El endotelio es considerado un verdadero órgano de regulación vascular, implicado en procesos vasoactivos, metabólicos e inmunes, a través de la síntesis y liberación de numerosos agentes (fig. 8).

Las células endoteliales son sensibles a cambios en las condiciones físicas y químicas del ambiente que les rodea. La HTA provoca un estrés hemodinámico que puede provocar cambios en la función y estructura del

endotelio. Existen dos tipos de fuerza que actúan sobre las células endoteliales, que están magnificadas en la HTA. La fuerza circunferencial depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, del radio del mismo y del grosor de la pared; la fuerza tangencial depende del radio del vaso, de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo. A mayor elevación de la PA, mayor es la magnitud de dichas fuerzas y la capacidad de deformar las células. Se han descrito modificaciones en la expresión génica de las células endoteliales, debidas a estas condiciones hemodinámicas⁵³.

Principales sustancias vasoactivas derivadas del endotelio que actúan como mecanismos de regulación de la PA:

1. Óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es un vasodilatador producido por el endotelio en respuesta a hormonas vasoconstrictoras, siendo fundamental su contribución en el mantenimiento de la PA⁵⁴. Es el principal vasodilatador endógeno. Su síntesis está controlada por la enzima endotelial ON sintetasa. Su vida media intravascular es de 2 milisegundos aproximadamente. Además de sus propiedades vasodilatadoras, el ON inhibe la adhesividad y agregación plaquetaria, la adherencia y quimiotaxis de los monocitos y la proliferación de las células musculares lisas vasculares, procesos implicados en la aterogénesis⁵⁵. Son conocidas funciones del ON a nivel inmunológico, neural y su participación en otros mecanismos homeostáticos⁵⁶.

Se ha observado que, en condiciones basales, la producción de ON es menor en pacientes hipertensos⁵⁷. Los descendientes de individuos hipertensos tienen una menor respuesta vasodilatadora a la acetilcolina (que actúa mediante la liberación de ON) pero no al nitroprusiato (que es ON independiente)⁵⁸⁻⁵⁹. Se ha observado que la sobreexpresión del gen de la óxido nítrico sintetasa produce significativa hipotensión en ratones⁶⁰.

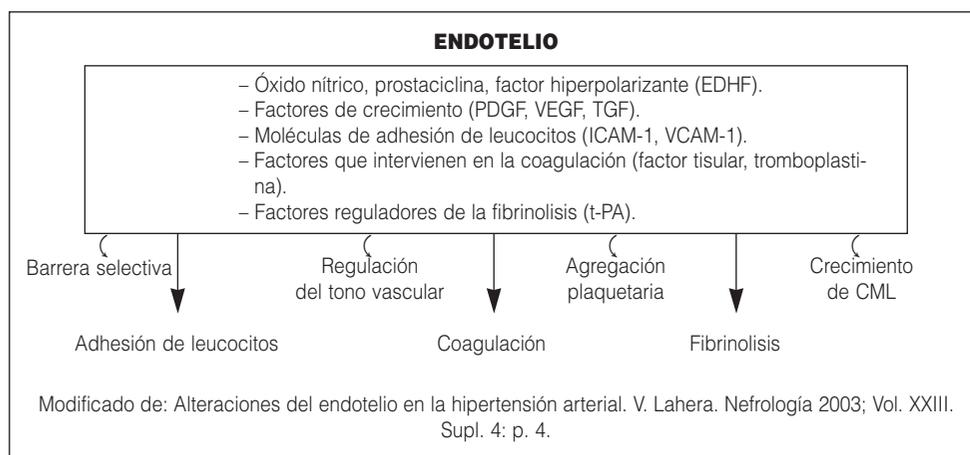


Figura 8.—Funciones y factores derivados del endotelio vascular.

población japonesa que se ha asociado con mayor presencia de HTA⁷⁰.

B. Bradicininas:

El sistema Kalikreína-bradicinina, identificado hace tiempo, ha suscitado un gran interés en la actualidad con la aparición de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II. Sus componentes, especialmente la kalikreína, está presente en corazón, arterias y venas. La disminución de la actividad del sistema puede tener un papel importante en la génesis de la HTA (fig. 5). Se ha observado que la excreción urinaria baja de kalikreína, en niños, es un marcador asociado con antecedentes familiares de HTA esencial. Esta excreción disminuida también se ha puesto de manifiesto en individuos de raza negra.

C. Otros péptidos vasoactivos:

- Adenosina: Tiene efectos vasodilatadores directos en la circulación sistémica y coronaria, con una vida media de 1-7 seg. Suprime la automatidad del nodo sinusal y la conducción aurículoventricular.
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina: Es un potente vasodilatador cuando se administra por vía intravenosa, produce vasodilación promoviendo la liberación de ON; también disminuye la vasoconstricción causada por la estimulación nerviosa. Parece existir una deficiencia del péptido relacionado con la calcitonina en modelos animales espontáneamente hipertensos, sin embargo, su papel en la génesis de la HTA, es por el momento, desconocido.
- Neuropeptido Y (NPY): Está implicado en múltiples procesos, incluyendo la sed, el apetito, la regulación de la PA y en el metabolismo energético. Tiene efectos vasoconstrictores, además de potenciar el aumento del tono vascular producido por otros agentes como la angiotensina o vasopresina. A nivel renal produce aumento de la diuresis y natriuresis, reduce la liberación de renina y aumenta la de PAN⁷¹. Se han encontrado niveles plasmáticos de NPY elevados en condiciones de tono adrenérgico predominante, como en situaciones de estrés, ejercicio, hemorragias o infarto agudo de miocardio. El polimorfismo del gen del NPY se asocia con aumento de la PA y con progresión de la aterosclerosis en humanos. Sin embargo, no está claro aún, el papel del NPY en la regulación normal del tono vascular ni en la HTA⁷².
- Serotonina: Causa vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares, incluyendo la circulación renal, esplácnica, coronaria y cerebral. Sus efectos vasodilatadores predominan en músculo esquelético y en la piel. Es también un

potente venoconstrictor, siendo, a nivel cardíaco, cronotrópico e inotrópico positivo.

- Vasopresina: Conocida también como hormona antidiurética, se libera en la hipófisis posterior en respuesta a la reducción de volumen sanguíneo, disminución de la PA o al aumento de la osmolaridad del plasma. Es uno de los péptidos presores más potentes. Tiene efecto vasoconstrictor sobre la piel, riñones y lechos esplácnico y coronario, mientras que produce vasodilatación en el músculo esquelético (fig. 5). No está claro el papel de la vasopresina en la regulación de la PA ni en la génesis de la HTA, pero si es cierto que los niveles plasmáticos de hormona antidiurética están significativamente elevados en casi el 30% de los varones hipertensos¹⁹.

D. Prostaglandinas:

- La prostaglandina E2 y la prostaciclina (PGI2) son vasodilatadoras, reducen la liberación de noradrenalina por el SNC, atenúan la respuesta vasoconstrictora de la angiotensina II y otros vasoconstrictores y, además, facilitan la eliminación renal de sodio y de agua.
- Las prostaglandinas H2, F2 y el tromboxano A2 estimulan la contracción de las células musculares lisas. A nivel renal producen vasoconstricción y retención de sodio y agua.

Cambios estructurales en el sistema vascular

El gasto cardíaco y las resistencias periféricas provocan en primer lugar cambios funcionales, posteriormente se producen cambios estructurales que perpetúan y acentúan las alteraciones funcionales iniciales.

Estos se producen a nivel de: a) ventrículo izquierdo, mediante el remodelado y posterior hipertrofia ventricular izquierda; b) arteriolas de resistencia, con remodelado de sus paredes que amplifica la resistencia vascular periférica; c) microvascular, con disminución de la superficie capilar a nivel de diversos órganos y del músculo estriado (fenómeno de rarefacción vascular), que puede favorecer la resistencia a la captación de glucosa por el músculo y la consiguiente resistencia a la insulina y, d) aorta y grandes vasos, reduciendo la elasticidad que contribuirá a incrementar más aún el componente sistólico.

Remodelado

La resistencia vascular está inversamente relacionada con el radio luminal elevado a la tercera po-

tencia por lo que pequeños cambios tienen una repercusión importante.

En los pacientes hipertensos la relación del espesor de la media con el diámetro interno es del 26 al 62% mayor que en los individuos normotensos por el fenómeno de remodelado, en el que disminuye la luz del vaso. Ante el mismo nivel de contracción del vaso el aumento en las resistencias es muy superior en la arteria remodelada.

Existen dos tipos de remodelado^{73,74} (fig. 10):

1.1. *Remodelado eutrófico* de los vasos de resistencia de menor calibre: Ocurre en las etapas iniciales de la hipertensión por migración y reordenamiento celular. Disminuye el diámetro de la luz sin cambios en la masa de pared en el vaso, aumentando la relación entre el radio y la luz vascular.

Además de ser una respuesta adaptativa al aumento de la PA, hay indicios sobre otros mecanismos inductores del remodelado, como la AII a dosis subpresoras en ratas (aún en ausencia de aumento de PA) y los factores genéticos, que tienen una contribución importante. También se ha demostrado en

humanos que el tratamiento con un IECA reduce más la relación entre la capa media y la luz que un beta-bloqueante, a pesar de que tengan similar eficacia antihipertensiva.

Lineas futuras de investigación de los mecanismos del remodelado eutrófico son la apoptosis y las metaloproteinasas de la matriz.

Este tipo de remodelado no se ha encontrado en modelos de HTA secundaria.

1.2. *Remodelado hipertrófico*: Es el que presentan las grandes arterias, ocurre precozmente, con estrecha simetría entre la hipertrofia vascular y la cardíaca. Se debe a división y crecimiento celular. Disminuye el diámetro de la luz asociado a un incremento en la masa de la pared del vaso.

Se han estudiado los mecanismos de hipertrofia vascular a nivel cerebral en la hipertensión arterial crónica: los fundamentales son la elevación de la PA, la estimulación de los nervios simpáticos, la endotelina-1 (ET-1) y la deficiencia de ON; además pueden intervenir la angiotensina II, factores genéticos y el estrés oxidativo (O_2^-).

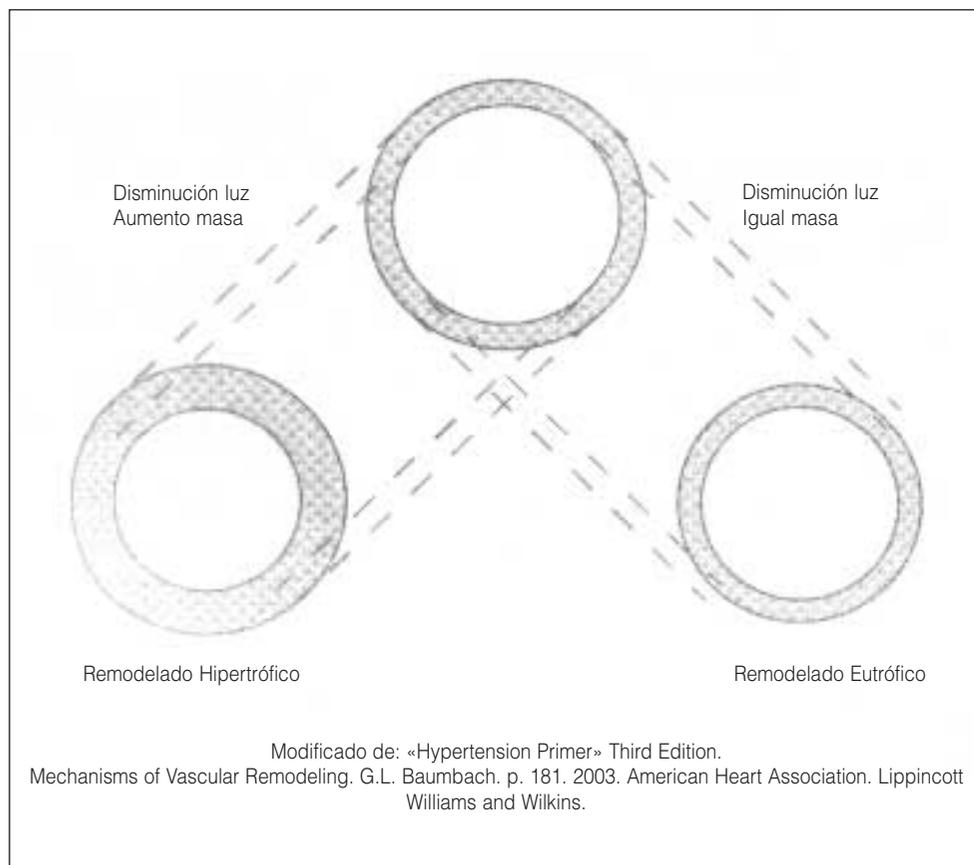


Figura 10.—Remodelado vascular.

También se encuentra remodelado hipertrófico en las arteriolas de resistencia de los pacientes con hipertensión renovascular.

Líneas de investigación futura de mecanismos de hipertrofia son los mecanismos dependientes del endotelio y el estrés oxidativo.

Cambios en la microcirculación en la hipertensión⁷⁵

2.1. *Cambios estructurales:* Además del remodelado se produce la denominada rarefacción⁷⁶. La rarefacción consiste en la pérdida de hasta el 50% de los vasos de la microvasculatura. Puede deberse tanto a factores hemodinámicos como a la acción o depleción de factores tróficos o de crecimiento locales tales como All, insulina, factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y otros, sin olvidar cambios degenerativos en los capilares, tales como la atrofia de las celulas musculares lisas a través de la apoptosis y atenuación del endotelio.

2.2. *Cambios celulares:* Cambios en la morfología de la célula endotelial que influye en la permeabilidad de la microcirculación, la alteración en el transporte de metabolitos, la injuria de la matriz intersticial y el daño a órganos-diana.

2.3. *Cambios funcionales:* Reducción de la distensibilidad de la microcirculación por el aumento de colágeno respecto a la elastina en los vasos, y por el reducido número de vasos.

Cambios en los grandes vasos, de capacitancia, en la hipertensión⁷⁷

En la hipertensión se produce un aumento de la rigidez (arteriosclerosis) y reducción de la elasticidad de estos vasos por cambios en las unidades contráctil-elásticas de la media de la pared del vaso, con aumento de colágeno y disminución de elastina, de forma difusa.

La rigidez de las arterias centrales y la presión sistólica son determinantes mayores del riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 50 años, mientras

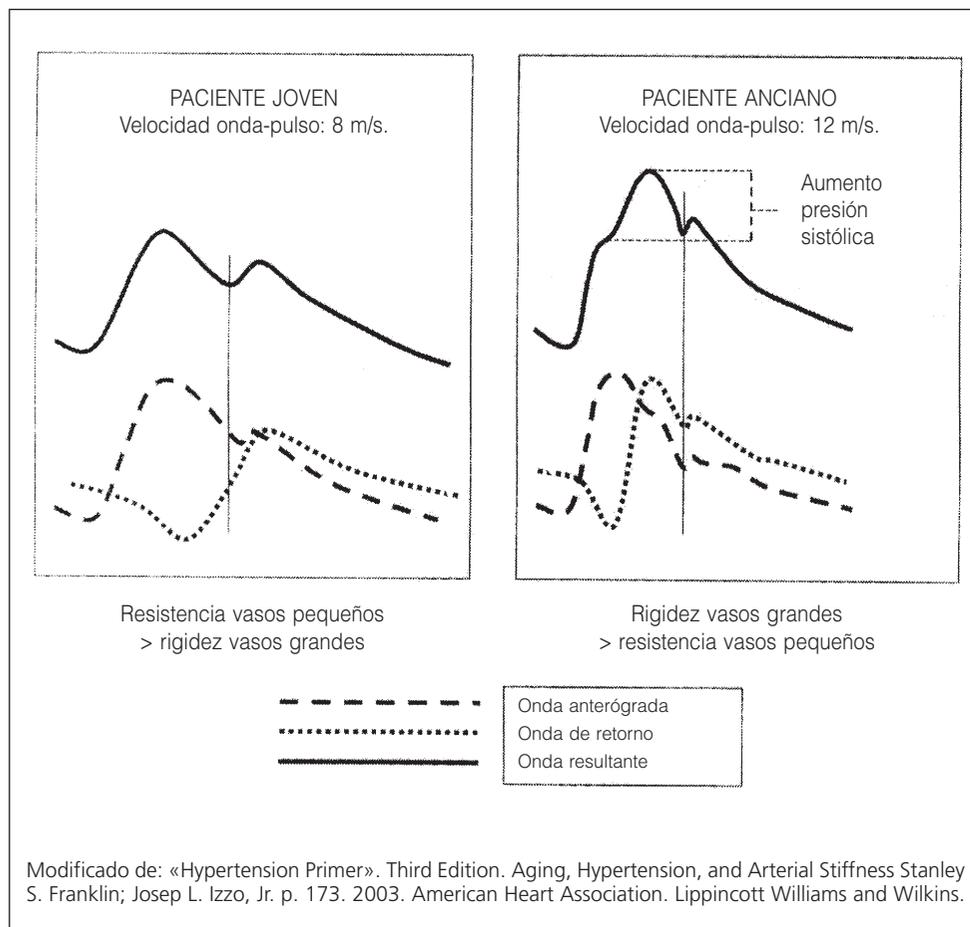


Figura 11.—Efecto de la edad sobre la presión sistólica.

el incremento de la resistencia vascular sistémica y la presión diastólica predominan en pacientes jóvenes.

Entre los factores estructurales que amplifican la elevación de los valores de PA está el regreso precoz de la onda de retorno en los vasos de capacitancia (fig. 11).

La onda del pulso depende del flujo anterógrado, eyección del ventrículo izquierdo y de la onda de retorno, producida cuando la sangre llega a los territorios periféricos, choca contra resistencias y regresa. En condiciones normales la llegada de la onda de retorno a la raíz aórtica ocurre en diástole temprana por lo cual aumenta la presión diastólica y mejora el llenado coronario.

Con la disminución de la elasticidad de la aorta aumenta la velocidad de tránsito de la onda del pulso produciéndose el retorno de forma precoz, alcanzando la onda en el momento del ascenso, durante la sístole tardía. La consecuencia es el aumento de la PA sistólica y en la presión del pulso y mayor tensión sobre las paredes, lo cual aumenta aún más la PA, cerrando un círculo vicioso, la post-carga ventricular y promueve la hipertrofia ventricular izquierda.

Como la rigidez arterial y la amplificación de la onda del pulso aumentan con la edad hay un cambio gradual desde presión diastólica a sistólica y eventualmente a presión de pulso como predictores de riesgo cardiovascular⁷⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Carretero OA, Oparil S: Essential Hypertension. Part I: Definition and Etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-35.
- Law CM, Shiell AW: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14 (8): 935-41.
- Hunt SC, Williams RR, Barlow GK: A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chron Dis* 1986; 39: 809-21.
- Lifton RP: Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8545-51.
- Findling JW, Raff H, Hansson JH, Lifton RP: Liddle's syndrome: prospective genetic screening and suppressed aldosterone secretion in an extended kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1071-4.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC: Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995; 10: 394-9.
- Luft FC: Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-8.
- Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM: A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription *in vitro*. *J Clin Invest* 1997; 99: 1786-97.
- Redon J, Chaves FJ, Liao Y y cols.: Influence of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the outcome of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 490-5.
- Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Kinoshita M: Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* 1999; 33: 266-70.
- Cusi D, Barlassina C, Azzani T y cols.: Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1338-9.
- Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sims EA, Sylweester D, Abraham S: Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 526-40.
- Rayo Llerena I, Marín Huera E: Vino y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(4): 228-85.
- Bellin LJ, Puddey IB, Burke V: Alcohol and hipertensión. Kill or cure? *J Hum Hypertens* 1996; 10 Supl. 2: S1-S5.
- Kielch S, Willeit I, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Mygge M, Bonoro E: Insulin sensitivity and regular alcohol consumption. *BJM* 1996; 313: 1040-4.
- Randin D, Vollenweider P, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U: Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *N Eng J Med* 1992; 332: 1733-7.
- Beilin LJ: Alcohol and hipertensión. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22(3): 185-8.
- Beilin LJ, Puddey IB: Alcohol, hypertension and cardiovascular disease. Implications for management. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(6): 1157-70.
- Wannamethee SG, Shaper AG: Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033-9.
- Sacanella E, Badía E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Antúnez E, Urbano-Marquez A y cols.: Differential effects of moderate or heavy alcohol consumption on circulating adhesion molecule levels. *Thromb Haemost* 2002; 88(1): 52-5.
- Golberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA: Wine and your heart. *Circulation* 2001; 103: 472-5.
- Denton D: Can hypertension be prevented? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 563-9.
- INTERSALT: Co-operative Research Group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *J Hypertens* 1988; 6 (Supl. 4): S584-6.
- Geleijnse JM, Hofman A, Witternan JCM y cols.: Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 913-7.
- Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC y cols.: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (Supl. II): II127-34.
- DeSouza 2000.
- Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M y cols.: Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-8.
- Green DM, Ropper AH, Kronmal RA y cols.: Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology* 2002; 59: 314.
- Krishna GG, Kapoor SC: Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 77.
- Siani A, Strazzullo P, Giacco A y cols.: Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115: 753.
- Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliot P: Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124: 825-31.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD y cols.: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Eng J Med* 1997; 337: 69-76.

33. Freestone S, Ramsay LE: Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive patients. *Am J Med* 1982; 73: 348-53.
34. Lecerof H, Bornmyr S, Lilja B, De Pedis G, Hulthén UL: Acute effects of doxazosin and atenolol on smoking-induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J Hypertens* 1990; 8 Supl.: S29-33.
35. Mikkelsen KL, Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Nielsen PE y cols.: Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate. A study in 352 normotensive Danish subjects. *Am J Hypertens* 1997; 10: 483-91.
36. Benowitz NL, Sharp DS: Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. *Circulation* 1989; 80: 1309-12.
37. Kannel WB, Higgins M: Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990; 8 (Supl. 5): S3-8.
38. Orth SR: Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-72.
39. Kaplan NM. «Hipertensión Clínica». Hipertensión primaria: Patogenia. p. 56-135. Edición en español: Copyright 2003 Waverly Hispánica S.A/S.L.
40. Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72: 231-300.
41. Izzo JL Jr, Taylor AA: The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 3: 254-63.
42. Rumantir MS, Jennings GL, Lambert GW y cols.: «The adrenaline hypothesis» of hypertension revisited. *J Hypertens* 2000a; 18: 717-23.
43. Laragh JH: The abnormal plasma renin levels in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001a; 14: 191.
44. Sealey JE, Blumendfeld JD, Bell GM y cols.: Of the renal basis for essential hypertension. *J Hipertens* 1988; 6: 763-77.
45. Julius S: Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J* 1988a; 116: 611-16.
46. Williams GH, Fisher ND, Hunt SC y cols.: Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 1404-7.
47. Guyton AC: Kidneys and fluids in pressure regulation. *Hypertension* 1992; 19 (Supl. 1): 12-8.
48. Hall JE, Brands MW, Shek EW: Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-9.
49. Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S258-65.
50. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM y cols.: On the renal basis for essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
51. Brenner BM, Anderson S: The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Supl. 6): S1-7.
52. Tunner ST, Sing CF: Erythrocyte sodium transport and the probability of having hypertension. *J Hypertension* 1998; 14(7): 829-37.
53. Topper JN, Gimbrone MA Jr: Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999; 5: 40-6.
54. Cardillo C, Panza JA: Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. *Vasc Med* 1998; 3(2): 138-44.
55. Cosentino F, Luscher TF: Effects of blood pressure and glucose on endothelial function. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 79-88.
56. Moncada S, Higgs EA: Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995; 9: 1319-30.
57. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N: *Lancet* 1997; 349: 837-42.
58. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A: Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertension patients. *Circulation* 1996; 94: 1298-1303.
59. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF: Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation *in vivo*. Blunted response in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
60. Ohashi Y, Kawashima S, Hirata K, Yamashita T, Ishida T, Inoue N y cols.: Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1998; 102: 2061-71.
61. Zeng G, Ovon MJ: Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 894.
62. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Jonson A, Brechtel G, Baron AD: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
63. Cosentino F, Sill JC, Katusic ZS: Role of superoxide anions in the mediation of endothelium dependent contractions. *Hypertension* 1994; 34: 539-45.
64. Schiffrin EL: Endothelin En: Hypertension Primer. Third Edition. Dallas: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 33-6.
65. Fujise K, Stacy L, Beck P, Yeh ET, Chuang A, Brock TA, Willerson JT: Differential effects of endothelin receptor activation on cyclic flow variations in rat mesenteric arteries. *Circulation* 1997; 96: 3641-6.
66. Yokokawa K, Tahara H, Khono M, Murakawa K, Yasunari K, Nakagawa K y cols.: Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Intern Med* 1991; 114: 213-5.
67. Haynes WG, Hand MF, Johnstone HA, Padfield PL, Webb DJ: Direct and sympathetically mediated venoconstriction in essential hypertension. Enhanced responses to endothelin-1. *J Clin Invest* 1994; 94: 1359-64.
68. Ungvari Z, Koller A: Endothelin and prostaglandin H2/thromboxane A2 enhance myogenic constriction in hypertension by increasing Ca²⁺ sensitivity of arteriolar smooth muscle. *Hypertension* 2000; 36: 856-61.
69. Lembo G, Vecchione C, Fratta K, Marino G, Trimarco V, d'Amanti G y cols.: Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-7.
70. Ono K, Mannami T, Baba S, Tomoike H, Suga S, Iwai N: A single-nucleotide polymorphism in C-type natriuretic peptide gene may be associated with hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25(5): 727-30.
71. Cowley AW, Michaldiewica M: Vasopressin and Neuropeptide Y. En: Hypertension Primer. Third Edition, Dallas: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 37-9.
72. Michel MC, Rascher W. Neuropeptide Y: a possible role in Hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 385-95.
73. Mulvany MJ: Vascular remodeling of resistance vessels. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 9-13.
74. Baumbach GL. Mechanism of Vascular remodeling. Hypertension Primer. Third Edition. The essentials of high blood pressure. Izzo JL Jr, Black HR. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 180-3.
75. Greene AS. Microvascular Regulation and Dysregulation. Hypertension Primer. Third Edition. The essentials of high blood pressure. Izzo JL, Jr, and Black HR. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 183-5.
76. Antonios TFF, Singer DRJ, Markandu ND y cols.: Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655-8.
77. Franklin SS, Izzo JL. Aging, Hypertension and Arterial Stiffness. Hypertension Primer. Third Edition. The essentials of high blood pressure. Izzo JL, Jr, and Black HR. American Heart Association. Lippincott Williams and Wilkins. 2003: 170-5.
78. Franklin SS, Gustin WG, Wong ND y cols.: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.