
Hipertensión arterial sistémica: Fisiopatología

M.S. Alcasena, J. Martínez, J. Romero

RESUMEN

La presión arterial está regulada por numerosos factores nerviosos, hormonales y locales que funcionan en circuitos de autorregulación manteniéndola en unos límites estrechos. Diversos factores como herencia y estilo de vida, sistema nervioso simpático, ingesta de sal, hormonas o sustancias liberadas por el endotelio pueden modificar el gasto cardíaco y/o las resistencias periféricas iniciando la HTA. La Angiotensina II (sistémica o tisular), potente vasoconstrictora y facilitadora del crecimiento celular, es el principal determinante del mantenimiento de la HTA. La disfunción endotelial, que acompaña a la HTA, participa en la proliferación celular y en el desarrollo de aterosclerosis. El mantenimiento de la HTA produce hipertrofia e hiperplasia vascular, aumento de la matriz extracelular, aumento de las resistencias, hipertrofia cardíaca y desarrollo de complicaciones: vasculares (aterosclerosis), cardíacas (insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica y arritmias), cerebral (hemorragia, isquemia, encefalopatía) y nefrológicas (insuficiencia renal).

Palabras clave: Hipertensión. Fisiopatología. Angiotensina. Disfunción endotelial.

ABSTRACT

Blood pressure is regulated by numerous nervous, hormonal and local factors that function in self-regulatory circuits, keeping it within narrow limits. Diverse factors such as heredity and lifestyle, sympathetic nervous system, salt intake, hormones or substances released by the endothelium can alter cardiac output and/or peripheral resistances initiating high blood pressure. Angiotensin II (systemic or local), a powerful vasoconstrictor that facilitates cell growth, is the principal determinant in continued high blood pressure. Endothelial dysfunction, which accompanies high blood pressure, participates in cellular proliferation and in the development of atherosclerosis. Continued high blood pressure produces hypertrophy and vascular hyperplasia, increase of the extracellular matrix, increase of resistances, cardiac hypertrophy and development of vascular (atherosclerosis), cardiac (heart failure, myocardial ischemia and arrhythmias), cerebral (hemorrhage, ischemia, encephalopathy) and nephrological (renal failure) complications.

Key words: Hypertension. Physiopathology. Angiotensin. Endothelial dysfunction.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 1): 7-18.

Servicio de Cardiología, Hospital de Navarra, Pamplona.

Correspondencia:
M^o Soledad Alcasena Juango
Servicio de Cardiología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno: (948) 422120
Fax: (948) 422303

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HTA) es uno de los problemas de salud más importantes en los países industrializados por su alta prevalencia (alrededor del 25% de la población) y su protagonismo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, primera causa de muerte en el mundo occidental.

La presión arterial (PA) es un parámetro biológico con marcada variabilidad, de ahí la dificultad en establecer los límites normales. De cualquier forma, el riesgo cardiovascular aumenta progresivamente desde la cifra más baja. La definición de la HTA es arbitraria y se la considera a partir de la cifra en que el riesgo cardiovascular se dobla y/o disminuye con el tratamiento médico¹.

Aunque multitud de causas pueden producir HTA, la etiología es desconocida (HTA primaria o esencial) en más del 90% de los casos (Tabla 1)¹. Por otra parte, la HTA secundaria y primaria, pueden compartir mecanismos fisiopatológicos, de forma que no es raro la persistencia de HTA una vez eliminada la causa. La HTA mantenida se asocia con elevada morbimortalidad por lesión de los órganos "diana": arterias, corazón, cerebro y riñón.

Conviene recordar brevemente la regulación de la PA para introducirnos, si bien panorámicamente, en los mecanismos fisiopatológicos de la HTA primaria.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

La presión arterial sistémica media (PAm) está determinada por el gasto cardíaco (GC) y las resistencias vasculares periféricas (RP) y responde básicamente a la ecuación: $PAm = GC \times RP$. Además del GC y RP, otros dos factores directos son la impedancia (resistencia vascular al flujo) y el volumen arterial diastólico. El GC depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca (FC). A su vez, el volumen sistólico varía según la contractilidad cardíaca y el retorno venoso. Por su parte, las RP están reguladas por factores nerviosos, humorales y locales².

Tabla 1. Clasificación y causas de HTA sistémica.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

SISTÓLICA Y DIASTÓLICA:

1. Esencial

2. Secundaria:

A. Renal:

Pielonefritis crónica
Glomerulonefritis aguda ó crónica
Poliquistosis renal
Hidronefrosis
Enfermedad vasculorenal: estenosis a. renal, infarto renal, vasculitis, otras.
Nefropatía diabética
Tumores productores de renina
Retención primaria de sodio (S. de Liddle, S. de Gordon)

B. Endocrina:

Acromegalia
Hipo/hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo (hipercalcemia)
Corticoadrenal:
- S. de Cushing
- Hiperaldosteronismo primario.
- Hiperplasia adrenal congénita (defecto de 17-alfa y 17-beta-hidroxilasa)

Feocromocitoma

Hormonas exógenas: estrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides, simpaticomiméticos.

Síndrome carcinoide

C. Alteraciones neurológicas:

Aumento de presión intracraneal (tumores, encefalitis, acidosis respiratoria)
Apnea del sueño
Sección medular
Disautonomía familiar
Polineuritis (porfiria aguda, intox. por plomo).
Síndrome Guillain-Barré
Psicógena (hiperventilación....)

D. Coartación de aorta.

E. Estrés agudo, incluyendo cirugía.

F. Toxemia del embarazo

G. Otras: Poliarteritis nodosa, aumento de volumen intravascular, medicaciones (p.e. ciclosporina) hipercalcemia, alcohol y drogas....

SISTÓLICA:

A. Aumento del gasto cardíaco:

Insuficiencia aórtica
Fístula A-V, ductus arterioso persistente
Tirotoxicosis
E. de Paget
Beriberi
Circulación hiperkinética

B. Rigidez aórtica

Sobre estos determinantes directos intervienen los denominados indirectos como: actividad nerviosa central y periférica autonómica, la reserva corporal de sodio y líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y hormonas locales como las prostaglandinas, kininas, factor natriurético atrial (ANP) y otros péptidos. Ahora se sabe que el endotelio tiene una importante participación en la regulación de vasoconstricción (VC) y vasodilatación (VD) arterial. Muchos de estos factores están interrelacionados en circuitos de autoregulación consiguiendo mantener la PA en unos límites estrechos.

El sistema nervioso autónomo, especialmente el sistema simpático, juega un papel importante en el control circulatorio por mecanismo reflejo o actuando sobre el tono vascular. Como reflejo, responde a baroreceptores aórticos y carotídeos con la liberación de noradrenalina (NA) en las terminaciones nerviosas produciendo VC y aumento de la FC. Participa en el ajuste rápido de la PA. Si disminuye el retorno venoso (y en consecuencia el GC, p.e. en la maniobra de Valsalva) o baja la PA (cambio postural), se activa el reflejo simpático produciendo aumento de FC y VC recuperando la PA. Si el estímulo disminuye, cesa la activación simpática volviendo a la situación basal. En situaciones normales, el reflejo neural sirve para aumentar la PA cuando baja y reducirla cuando sube. No se conoce el mecanismo, pero hay evidencia de que los baroreceptores no responden adecuadamente en algunos casos de HTA.

Los mecanismos que regulan la PA a largo plazo están relacionados con la **regulación de sodio y líquido extracelular**³. El líquido extracelular está compartimentado en líquido intersticial y volumen plasmático, separados por el endotelio a través del cual se intercambian nutrientes, gases, electrolitos y agua. El líquido extracelular, particularmente el componente plasmático, juega un importante papel hemodinámico. El lado venoso de la circulación contiene la mayor parte del volumen sanguíneo y la capacidad de los reservorios venosos determina el GC. El balance de sodio está determinado tanto por la

ingesta como por la capacidad de excreción renal. Con balance de sodio negativo, el volumen plasmático y el líquido extracelular caen y a la inversa.

El riñón juega un papel importante en la regulación de la PA y del balance hidroelectrolítico. Reacciona a los cambios de PA con aumento de las resistencias vasculares renales, excreción de sodio (fenómeno presión-natriuresis) y liberación de renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona).

El SRAA participa en la regulación del balance hidroelectrolítico, volumen plasmático y RP y se encuentra en la patogénesis de la HTA, sin embargo no parece tener un papel importante en el control de PA en condiciones normales⁴.

La renina, sintetizada como proenzima en el aparato yuxtaglomerular (JG) del riñón, interacciona en la circulación periférica con el angiotensinógeno (A), producido en el hígado, para formar la angiotensina I (AI). La AI es transformada en Angiotensina II (AII) por la acción de la enzima convertidora de AI (ECA) producida por el endotelio, fundamentalmente en el lecho pulmonar. La formación de AII estaría regulada por la renina, A y ECA. Por contra, la AII inhibiría la renina (retroregulación). Los receptores de AII tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) modularían el efecto neto del sistema renina-angiotensina (SRA).

En cuanto a la renina, las células del aparato JG responden aumentando o disminuyendo su liberación según el tono de la arteriola aferente, la activación de terminaciones nerviosas propias o por catecolaminas circulantes o según fluctuaciones de iones como el sodio, cloro y calcio. La estimulación β -adrenérgica es el principal responsable de la secreción de renina. La parathormona y glucagón estimulan la liberación de renina, la AII, ANP y la somatostatina, la inhiben⁵. El SRAA se activa en condiciones en que se reduce el líquido extracelular como descenso de sodio, disminución de volemia, aumento de actividad simpática y disminución de la PA³.

La AII interviene en la PA actuando en diferentes órganos (Fig. 1)³. Es un potente vasoconstrictor y el principal controlador de la síntesis y liberación de aldosterona

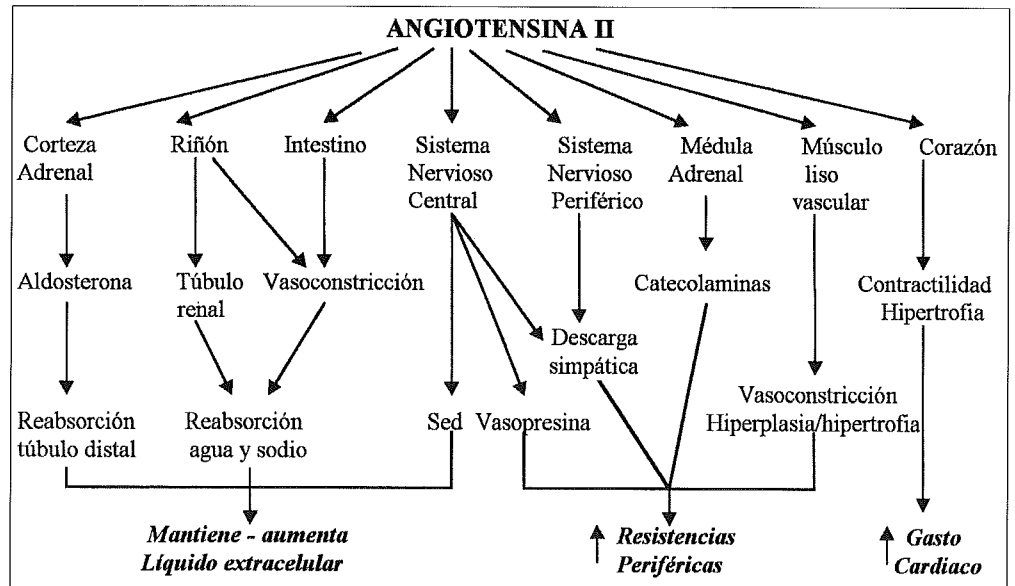


Figura 1. Mecanismos de acción de la Angiotensina II en los factores que intervienen en la presión arterial.

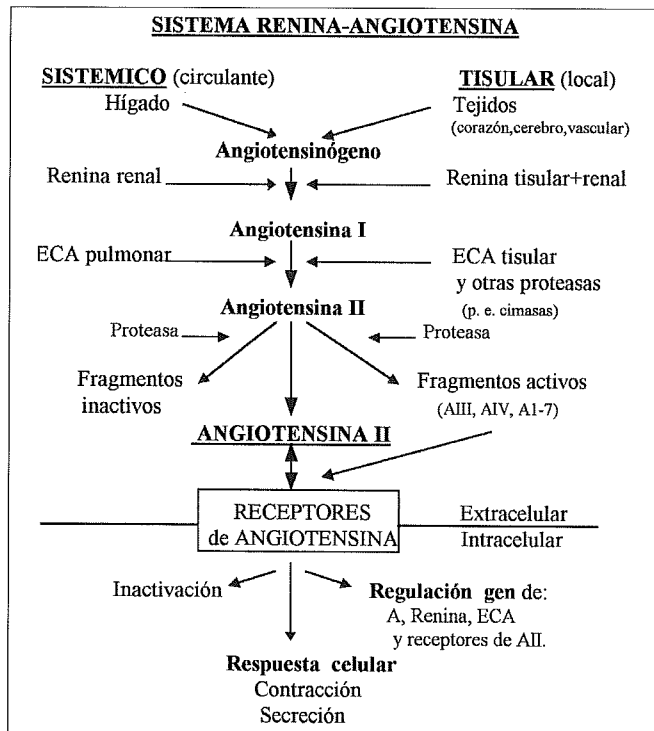


Figura 2. Sistema renina-angiotensina sistémico y tisular. (A: angiotensinógeno, All: Angiotensina II, ECA: Enzima convertora de la angiotensina).

por la corteza suprarrenal. A nivel renal actúa sobre las arteriolas y directamente en el túbulo produciendo reabsorción de sodio y en el aparato JG inhibiendo la renina. Estimula la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal y en las terminaciones simpáticas. En el sistema nervioso central aumenta la secreción de vasopresina y otras hormonas hipofisarias, la actividad simpática, la sed y el apetito^{5,6}.

Actualmente sabemos que el SRA tiene un componente sistémico (circulante) y otro tisular (local) (Fig. 2)⁷. Esto significa que los diferentes componentes del SRA pueden sintetizarse a nivel local, interactuando con el sistémico⁷. La AII tisular se produce por la existencia y acción de uno o más componentes del SRA en diferentes órganos. Las múltiples acciones de la AII conducen a minimizar las pérdidas de sodio y agua a nivel renal y mantener la PA. A largo plazo, la AII ejerce efecto proliferativo y lesivo vascular a través de su interacción con factores de crecimiento⁷ como el factor de crecimiento fibroblástico-bFGF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas-PDGF.

Por otra parte, se han descrito diversos enzimas no-renina capaces de generar AI y/o AII desde A, enzimas activas frente a AI diferentes a ECA (como la atepsina y cimasa), péptidos activos diferentes a AII, así como múltiples subtipos de receptores de AII^{8,9}.

La aldosterona es el principal esteroide sal-activo. Su síntesis en la zona glomerular de la corteza suprarrenal esta controlada fundamentalmente por la AII. Afecta a la homeostasis electrolítica por aumento de la reabsorción de sodio y excreción de potasio (K) en el túbulo distal. Debido a su relación con la AII, los niveles de aldosterona están íntimamente relacionados con el SRA. Por esto hay relación positiva entre la actividad plasmática de renina (o niveles de AII) y niveles de aldosterona por una parte y negativa entre la excreción urinaria de sodio y aldosterona, por otra. La aldosterona es el principal esteroide en la regulación del K.

Estos determinantes indirectos afectan al GC, RP, volumen sanguíneo circulante, y

probablemente, en la impedancia Ao, y están interrelacionados. Por ejemplo, la actividad del sistema nervioso influye en la liberación de renina, la AII resultante controla la liberación de aldosterona la cual afecta al balance de agua y electrolitos. La AII tiene un efecto independiente en la excreción renal de agua y sales. Las interrelaciones e interdependencias son las características de este sistema que controla la PA.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A pesar de los esfuerzos de investigación en este campo, en la mayoría de HTA (más del 90%)¹ no se encuentra una causa concreta. La alteración de uno (o más) de los múltiples factores que influyen en el GC o las RP es suficiente para iniciar el aumento de la PA que se perpetuará después como HTA mantenida. En la figura 3¹ se esquematizan diversos mecanismos que pueden participar en este proceso y a los que me referiré a continuación.

Patrón hemodinámico

El desarrollo de la enfermedad es lento y gradual. Para cuando se detecta la elevación de PA, la alteración inicial ha sido "normalizada" merced a múltiples interacciones compensadoras, de forma que no puede reconocerse.

En cuanto a los determinantes mayores de la PA, GC y RP, es muy difícil identificar cuál está alterado en las fases tempranas de la HTA en humanos. Durante muchos años se consideró que el principal factor en la HTA era el aumento de las RP. Posteriormente, diversos estudios en HTA lábil, de "bata blanca", inicial ó jóvenes, comunicaron GC elevado con RP basales normales en reposo que aumentaban con el ejercicio manteniendo un GC inferior al normal. Más recientemente parece confirmarse que la reactividad vascular es el trastorno más precoz y estaría en relación con aumento de actividad simpática¹⁰⁻¹². Si bien, simultáneamente al aumento de RP, habría ligero aumento del GC por disminución de la capacitancia venosa debido a venoconstricción¹³.

En la fase de HTA establecida, el patrón hemodinámico se caracteriza por GC normal o disminuido y RP altas. El mecanismo exacto de la excesiva VC en la HTA primaria o en otros tipos, no es bien conocido. El aumento de las RP se relaciona, generalmente, con aumento de sustancias vasoactivas que actuarían sobre el músculo liso y/o con cambios estructurales en la pared vascular con el resultado final de reducción del calibre vascular¹⁰.

Por otra parte la rigidez de las arterias está implicada en la HTA, sobre todo en la sistólica del anciano¹⁴.

Factores genéticos y ambientales

La incidencia familiar de HTA se ha atribuido a factores genéticos compartidos con factores ambientales o estilo de vida. Estudios realizados en gemelos, adoptados e hipertensos con asociación familiar, confirman que los genes tienen una parte importante en el desarrollo de HTA, pero sólo en un porcentaje muy pequeño se ha definido una causa genética concreta. Se calcula que el 60-70% de la HTA esencial con agrupación familiar puede deberse a factores genéticos, siendo el 30-40% restante resultado de influencias ambientales^{15,16}.

El rasgo de la PA no sigue las reglas mendelianas clásicas de herencia atribuibles a un solo locus de gen. La HTA es un modelo de herencia compleja. Schork¹⁷ explica muy bien este concepto y la dificultad para identificar los mecanismos genéticos involucrados, que incluirían: herencia poligénica, heterogenicidad genética, interacción entre genes, interacción genes-factores ambientales y expresión de los genes tiempo-dependiente. Potenciales alteraciones genéticas sugeridas en estudios experimentales incluyen los que afectan a varios componentes del SRA (A, ECA) o la regulación de su expresión en determinados tejidos¹⁸, así como en la síntesis del ANP o NO sintetasa¹⁹. Esta alteración genética estaría implicada en la hipertrofia cardíaca y vascular que presentan estos pacientes. El polimorfismo explicaría los diferentes comportamientos individuales.

El factor ambiental puede ser tan precoz como en la edad fetal. Se ha encontra-

do asociación entre el bajo peso al nacer por desnutrición y la HTA posterior. La reducción permanente de nefronas (con progresivo daño renal y disminución de excreción de sodio)²⁰ o la alteración en la síntesis de elastina en las paredes de la arteria aorta y grandes arterias²¹ en la etapa fetal, favorecerían la HTA en la edad adulta.

En estudios experimentales y humanos (poblacionales) se ha detectado la influencia de factores ambientales en el desarrollo de HTA, sobre todo en individuos predispuestos genéticamente. Sería el caso de HTA relacionada con cambio en hábitos alimenticios (aumento de sal, obesidad)¹⁹ y, menos aceptado, con estrés por factores sociales y psicológicos adversos (por activación del sistema nervioso central).

Retención excesiva de sodio

Hay indicios de que el sodio participa en el desarrollo de la HTA¹⁰. En diversas poblaciones, el aumento de la PA con la edad se relaciona directamente con la ingesta de sal, grupos con bajo consumo de sal tienen baja prevalencia de HTA, que aparece con el aumento de ingesta²³, animales predispuestos genéticamente desarrollan HTA y algunas personas manifiestan aumento de RP e HTA con sobrecarga de sodio. El sodio intracelular facilita la entrada de calcio con el consiguiente aumento de contractilidad en el músculo liso y aumento de RP. Se ha detectado aumento de sodio en tejido vascular en muchos hipertensos. Por otra parte, la restricción de sal reduce la PA en muchas personas y la acción antihipertensiva de los diuréticos requiere natriuresis¹.

La retención de sodio podría estar en relación con: disminución de filtración por reducción, numérica o funcional, de nefronas (congenita o adquirida), inadecuada respuesta natriurética a la elevación de PA (secundaria a secreción de renina por nefronas isquémicas por VC o estenosis de arteriola aferente), inhibición de la bomba de sodio (aumento de sodio intracelular por trastorno de transporte celular)²³, y, por último, inadecuada respuesta a ANP. Variaciones en la sensibilidad al sodio

explicaría la HTA²⁴ y la diferente respuesta al exceso de sodio en algunos casos.

Sistema nervioso simpático

Los hipertensos jóvenes tienden a tener niveles altos de catecolaminas circulantes, aumento de actividad simpática, mayor FC y aumento de reactividad vascular a NA²⁵. Estos factores podrían aumentar la PA por sí solos o junto a liberación de renina por las catecolaminas. La elevación transitoria de la adrenalina con estrés, puede provocar mayor respuesta tensional por la liberación de NA desde las neuronas simpáticas. En la apnea de sueño, la HTA parece relacionarse con aumento de actividad simpática por hipoxia durante las fases de apnea. En el tabaquismo habría aumento de liberación de NA presináptica inducida por la nicotina. También en la HTA asociada a la ingesta de alcohol hay aumento de actividad simpática, además de aumento del GC y alteración de membrana celular¹.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA tiene un papel importante en el mantenimiento de la HTA y en el daño orgánico secundario. La inhibición o blo-

queo farmacológico de sus componentes reduce la PA y disminuye el daño tisular.

La renina es importante en este proceso porque inicia la cascada que acaba en la formación de AII. La AII participa en la génesis y mantenimiento de la HTA por múltiples mecanismos que se esquematizan en la figura 1³.

El aumento de la AII es el mecanismo en la HTA renovascular e HTA renina dependiente en la insuficiencia renal terminal, pero su importancia no ha sido determinada en otras HTA, excepto que no juega papel en el hiperaldosteronismo primario.

En la HTA se induce expresión génica de la ECA y otros componentes del SRAA tisular produciendo aumento local de AII (Fig. 3)⁷. Por ejemplo, la ECA se expresa ampliamente en el endotelio de todos los vasos sanguíneos, lo que permite la conversión de AI en AII en el lecho vascular independientemente del SRAA sistémico. El SRAA tisular ejerce función autocrina (en las propias células que la producen) y paracrina (en las células vecinas). La síntesis local de AII está implicada en la hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca^{6,26}, por estimulación de factores de crecimiento (bFGF, PDGF), lo que determina el mantenimiento de la HTA y la enfermedad vas-

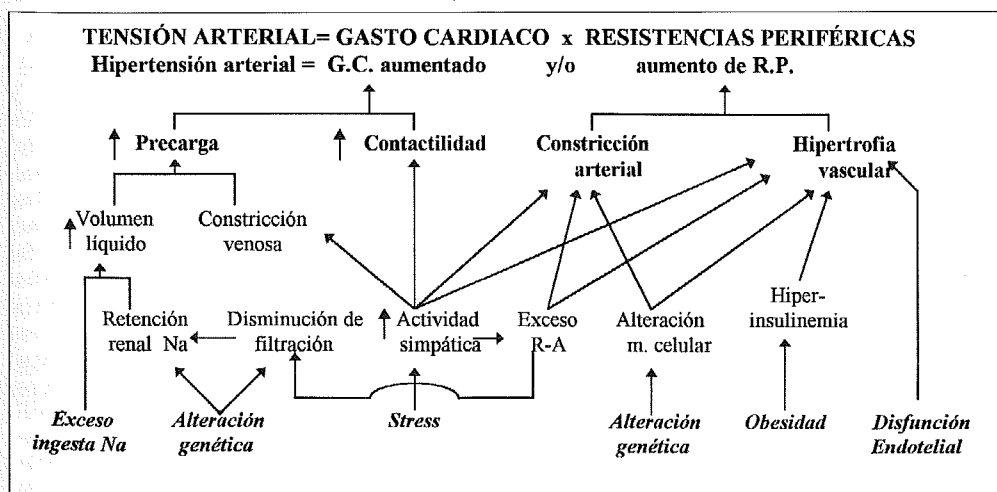


Figura 3. Factores fisiopatológicos de la HTA (GC: gasto cardíaco, R-A: renina-angiotensina, RP: resistencias periféricas).

cular y miocárdica secundarias (es la responsable de la hipertrofia cardiaca como respuesta a la sobrecarga de presión)²⁶.

El conocimiento de las dos vías de SRA ha sido definitivo para explicar la existencia de HTA con renina normal o baja y para la orientar investigación terapéutica, últimamente dirigida a la acción sobre los receptores de AII, punto común último de ambos sistemas.

La importancia de la aldosterona en la HTA es obvia en el aldosteronismo primario. En esa condición, el aumento de la hormona se asocia con aumento del volumen extracelular, volumen plasmático y sodio total. La aldosterona en sí misma no es presora pero causa un balance de sodio positivo e HTA sal-dependiente. En la HTA vasculorenal severa hay hiperaldosteronismo causado por hiperreninemia y es el responsable de la hipokalemia frecuentemente asociada. En la HTA primaria, la producción de aldosterona es exagerada en respuesta a la AII, sin embargo, no parece que esta alteración tenga relevancia en ese tipo de HTA.

Hipertrofia vascular

Las alteraciones hemodinámicas en la HTA inician un proceso de adaptación en los vasos de resistencia que se caracteriza por hipertrofia o hiperplasia de la capa muscular, aumento de la matriz extracelular, reducción de la compliance y aumento de resistencia. Estos cambios magnifican la VC y perpetúan la HTA²⁴. Diversos mediadores hormonales que participan en el inicio de HTA, como insulina, catecolaminas, o AII, podrían producir simultáneamente VC e hipertrofia. El mantenimiento de la HTA implica hipertrofia.

En muchas formas de HTA secundaria, probablemente participen dos mecanismos: una causa concreta iniciaría la HTA y, en un segundo proceso se mantendría, una vez resuelta la causa, por hipertrofia vascular secundaria a aquélla. También en la HTA esencial podría diferenciarse dos fases, la inicial en la infancia con facilitación de hipertrofia vascular y el perpetuamiento en la edad adulta¹.

No se ha detectado aumento excesivo de ninguna de las hormonas presoras

conocidas, sin embargo, pequeñas elevaciones de alguna de ellas podrían iniciar el proceso, mantenido más tarde.

De cualquiera de las formas, la hipertrofia vascular perpetúa la HTA y determina las complicaciones cardiovasculares de la HTA.

Disfunción endotelial

En los últimos años se ha conocido la decisiva participación del endotelio en la función del sistema cardiovascular. Las células endoteliales son capaces de responder a diferentes estímulos (hemodinámicos y humorales), sintetizando o activando sustancias vasoactivas y factores de crecimiento celular²⁷. De esta forma, el endotelio regula el tono vascular, interviene en el remodelado vascular, en la homeostasia local (adhesión y agregación plaquetaria y fibrinolisis) y participa en la inflamación por mediadores pro y antiinflamatorios.

En cuanto al control del tono vascular, las células endoteliales liberan o responden a diversas sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras se encuentran el óxido nítrico (NO, un factor relajante del endotelio), y la prostaciclina. Las vasoconstrictoras incluyen factores derivados de la ciclooxigenasa (tromboxano A y prostaglandina H2), endotelina y AII (local o circulante).

Fisiológicamente, el NO es el principal regulador del tono vascular, su síntesis precisa de la NO-sintetasa endotelial y actúa en las células musculares lisas vecinas produciendo relajación. En el riñón produce natriuresis por VD renal y disminución de reabsorción de sodio en el túbulo³. Además, inhibe la agregación y adhesión plaquetar²⁸, entre otras acciones. Su inhibición produce aumento rápido y sostenido de las RP, de la PAm y reduce el flujo regional²⁹. Por contra, la endotelina, potente vasoconstrictor, no parece tener papel importante en la regulación del tono vascular en condiciones fisiológicas pero podría participar en la HTA en situaciones patológicas³. La interacción entre estos factores vasodilatadores y vasoconstrictores constituye el mecanismo de control local del tono vascular y de su equilibrio

resulta el mantenimiento de la PA en condiciones normales.

El endotelio sintetiza o libera sustancias que actúan en el crecimiento celular (músculo liso y fibroblastos) dando lugar al aumento del grosor y/o de la luz vascular (remodelamiento) y de la reactividad vascular con el consiguiente aumento de las RP²⁷. Varias sustancias vasoactivas intervienen también en este proceso: la mayoría de las vasodilatadoras lo inhiben y las vasoconstrictoras lo estimulan. Por último, algunas de ellas tienen acciones contrarias en diferentes situaciones experimentales (p.e. la AII estimula o inhibe en crecimiento celular).

En condiciones fisiológicas, el endotelio ejerce funciones inhibitorias: atenúa la contracción, retrasa el crecimiento de músculo liso vascular y previene la agregación plaquetaria.

La disfunción endotelial está documentada en la HTA, aunque no de forma general²⁰. Se ha detectado disminución de la liberación y de la producción de NO^{31,32} en hipertensos y la disfunción endotelial intervendría en el remodelado vascular. Sin embargo, la disfunción endotelial parece ser más consecuencia que causa de la HTA; aparece en HTA establecida y no en la inicial, y es reversible con tratamiento²⁹. Si bien, se ha descrito disfunción endotelial en normotensos familiares de hipertensos (sugiriendo que la alteración de la dilatación dependiente del endotelio puede preceder a la HTA) y disminución de NO-síntesis con la edad en ratas hipertensas³³.

Independientemente de si es un trastorno primario o secundario, la disfunción endotelial participa en el mantenimiento y progresión de la HTA (tanto en la esencial como en la secundaria) y en sus complicaciones vasculares y es el nexo de unión con la arteriosclerosis²⁹.

Resistencia a insulina / hiperinsulinemia

Desde hace años se conoce la asociación entre HTA e hiperinsulinemia sobre todo junto con obesidad, pero también en no obesos. Los obesos son hiperinsulinémicos por presentar resistencia a insulina.

La insulina tiene un efecto presor relacionado con aumento de actividad simpática, hipertrofia vascular y aumento de reabsorción de sodio que es contrarrestado por efecto vasodilatador mediado por la síntesis de NO³⁴. En la resistencia a la insulina fallaría esta respuesta vasodilatadora³⁵ y podría ser causa de HTA o potenciarla. Se ha encontrado aumento de reactividad vascular en obesas con resistencia a la insulina, sugiriéndose como posible marcador de futura HTA³⁷. Por otra parte, en la HTA hay disminución del aclaramiento de insulina³⁵. Este síndrome tiene relevancia pronóstica al estar asociado, además, con diabetes e hiperlipidemia, que junto a la HTA son los principales factores de riesgo coronario.

Otros mecanismos

Además de las comentadas, otras hormonas podrían participar en la fisiopatología de la HTA, si bien su papel no está bien definido.

El péptido natriurético atrial (ANP) se libera en la células cardíacas como respuesta a la distensión auricular por aumento de volumen intravascular³. Produce VD, por acción directa, y natriuresis, inhibe la liberación de renina, la secreción de aldosterona, la liberación de endotelina y la proliferación celular^{35,39}. De forma que participa en la regulación de la PA disminuyendo el GC y las RP. Se ha detectado su aumento en la HTA como respuesta a hormonas vasoactivas.

La bradiquinina, resultado del sistema kaliceína-kinina, actúa activando la síntesis de prostaciclina y estimulando la liberación de NO, por este último mecanismo reduce la respuesta vasoconstrictora a NA y AII. La misma ECA que convierte la AI en AII, degrada la bradiquinina, de forma que sus inhibidores producen VD por disminución de la degradación de bradiquinina. La eliminación de kaliceína está reducida tanto en la HTA primaria como secundaria³⁵.

La adrenomedulina es una hormona secretada por la médula suprarrenal recientemente descrita. Reduce la PA por VD y excreción de sodio y agua. Se ha encontrado en el feocromocitoma, por lo

que se le ha atribuido la VD que acompaña a este tumor. El efecto vasodilatador debe estar relacionado con el NO. Es posible que participe en la PA de algunos pacientes³⁵.

Por último, la disminución de estrógenos participaría en la HTA de la mujer postmenopáusicas. La privación estrogénica se acompaña de disfunción endotelial, aumento de actividad nerviosa simpática, hiperinsulinismo y aumento de calcio intracelular⁴⁰. Todos estos factores están implicados en la fisiopatología de la HTA.

CONSECUENCIAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA se asocia con alta morbilidad y mortalidad relacionadas con la afectación de los órganos diana: arterias, corazón, cerebro y riñón.

En las arterias, se produce disfunción endotelial, proliferación de músculo liso e intersticio. Estas alteraciones precipitan la aterosclerosis, más evidente si se asocian otros factores como diabetes ó hiperlipidemia. La afectación arterial puede ser generalizada con distintas manifestaciones y repercusión según la localización. A nivel aórtico puede dar lugar a aneurismas y disección.

La afectación cardíaca en la HTA es secundaria a hipertrofia ventricular y anomalías del flujo coronario (aterosclerosis coronaria y enfermedad de pequeño vaso). La hipertrofia se asocia con alto riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular¹³. Se desencadena por la sobrecarga de presión y su mantenimiento acaba produciendo insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y/o diastólica, isquemia por la combinación de aumento de consumo de O₂ y enfermedad coronaria, arritmias y muerte súbita. La mayor parte de las muertes en HTA son por insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. La disfunción diastólica cardíaca está relacionada con rigidez por la hipertrofia pero también por fibrosis y alteración de la cinética del calcio¹⁰.

A nivel neurológico, la HTA produce retinopatía y cambios en el sistema nervioso central (SNC)⁴¹. El examen de la retina permite evaluar la afectación vascular

de la HTA. Las alteraciones más importantes en el SNC son hemorragia, infarto y encefalopatía. La hemorragia cerebral se relaciona con la elevada PA y la formación de microaneurismas. El infarto cerebral es secundario a aterosclerosis. No se conoce la patogénesis de la encefalopatía; en algunos casos puede ser debida a infartos o hemorragias.

Por último, la complicación renal más importante en la HTA es la insuficiencia renal. El aumento de la resistencia a nivel arteriolar produce aumento de la presión de filtración y proteinuria, dando lugar a glomeruloesclerosis y, finalmente fallo renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. KAPLAN NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. En: Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders Co, 1997: 807-839.
2. DUSTAN HP. Pathophysiology of systemic hypertension. En: Hurst JW editor. The Heart, arteries and veins. New York: McGraw Hill, 1990: 1140-1150.
3. NAVAR LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. Med Clin North Am 1997; 81: 1165-1197.
4. SERAVALLE G, CATTANEO BM, GIANNATTASIO C, PERONDI R, SAINO A, GRASSI G et al. RAA system and cardiovascular control in normal subjects, hypertensives and patients with congestive heart failure. J Hum Hypertens 1993; 7 (Suppl 2): S13-S18.
5. KANG PM, LANDAU AJ, EBERHARDT RT, FRISHMAN WH. Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system. Am Heart J 1994; 127: 1388-1401.
6. LEES KR, MACFADYEN RJ, DOIG JK, REID JL. Role of angiotensin in the extravascular system. J Hum Hypertens 1993; 7 (Suppl 2): S7-S12.
7. TIMMERMANS PBMWM, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45: 205-251.
8. DZAU VJ, SASAMURA H, HEIN L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: Physiological and pharmacological implications. J Hypertension 1993; 11 (Suppl 3): S13-S18.
9. GOLDFARB DA, NOVICK AC. The renin-angiotensin system: revised concepts and implica-

- tion for renal function. *Urology* 1994; 43: 572-583.
10. FOUAD-TARAZI F. Hypertension hemodynamics. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1131-1145.
 11. OMVIK P. Hemodynamic Patterns of Untreated Hypertensive Disease. En: Laragh JH, and Brenner BM, editores. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Raven Press, Ltd, 1990: 305-327.
 12. LUND-JOHANSEN P. New thinking on the hemodynamics of hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 505-511.
 13. FROHLICH ED. Current clinical pathophysiologic considerations in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1113-1129.
 14. SAFAR ME, FROHLICH ED. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995; 26: 10-14.
 15. WARD R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, NY: Raven Press 1990: 81-100.
 16. HARRAP SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet*; 1994, 344: 169-171.
 17. SCHORK NJ. Genetically complex cardiovascular traits. Origins, problems and potentials solutions. *Hypertension* 1997; 29 (Part 2): 145-149.
 18. GANTEN D, TAKAHASHI S, LINDPAINTNER K, MULLINS J. Genetic basis of hypertension. The renin-angiotensin paradigm. *Hypertension* 1991; 18 (Suppl III): 109-114.
 19. HOLLENBERG NK. Genes, hypertension and intermediate phenotypes. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 457-463.
 20. LAW CM, DE SWEIT M, OSMOND C, FAYERS PM, BARKER DJP, CRUDDAS AM, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *Br Med J* 1993; 306: 24-27.
 21. MARTYN CN, GREENWALD SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 953-955.
 22. HOLLENBERG NK, MARTÍNEZ G, MCCULLOUGH M et al. *Hypertension* 1977; 29 (Part 2): 171-176.
 23. SWALES JD. Functional disturbance of the cell membrane in hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: S203-S211.
 24. UZU T, KAZEMBE FS, ISHIKAWA K, NAKAMURA S, INENAGA T, KIMURA G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 139-142.
 25. DZAUVJ, GIBBONS GH, COOKE JP, OMOIGUI N. Vascular biology and medicine in 1990s: Scope, concepts, potentials and perspectives. *Circulation* 1993; 87: 705-719.
 26. CHANG N-C, LAI Z-Y, CHAN PWANG T-C. Left ventricular filling profiles in young white-coat hypertensive patients without hypertrophy. *Hypertension* 1997; 30 (Part 2): 746-752.
 27. RUZICKA M, LEENEN FHH. Update on local cardiac renin-angiotensin system. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 347-353.
 28. GIBBONS GH, DZAU VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
 29. VANE JR, ÄNGGARD EE, BOTTING RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
 30. SUSIC D. Hypertension, aging, and atherosclerosis. The endothelial interface. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1231-1240.
 31. COCKCROFT JR, CHOWIENCZYK PJ, BENJAMIN N, RITTER JM. Preserver endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1036-1040.
 32. PANZA JA, CASINO PR, KILCOYNE CM, QUYYUMI AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-1474.
 33. NODE K, KITAKAZE M, YOSHIKAWA H, KOSAKA H, HORI M. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 30 (Part 1): 405-408.
 34. CUEVAS SÁNCHEZ P, SAEZ DE TEJADA I, GIMÉNEZ-GALLEGO G. Biología molecular de la hipertensión esencial. En: JL Palma Gamiz., E Alegria Ezquerro, F de Lombera Romero, editores. *Hipertensión y cardiopatía hipertensiva*. Madrid, Mosby-Doyma 1996; 35-39.
 35. ZIMMERMAN RS. Hormonal and humeral considerations in hypertension disease. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1213-1229.
 36. PETRIE JR, UEDA S, WEBB DJ, ELLIOT HL, CONNELL JMC. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331-1333.
 37. SUNG BH, WILSON MF, IZZO JL, RAMÍREZ L, DANDONA P. Moderately obese, insulin-resistant woman exhibit abnormal vascular reactivity to stress. *Hypertension* 1997; 30: 848-853.

38. LENDER D, ARAUZ-PACHECO C, ADAMS-HUET B, RASKIN P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension* 1997; 29: 111-114.
39. JANUSZEWICZ A. The natriuretic peptides in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 495-500.
40. ARANDA P, ARANDA FJ. Bloqueantes de los canales de calcio en la mujer hipertensa postmenopáusica. En: Aranda Lara P, Coca Payeras A, Palma Gámiz JL, Plaza Celemin L, editores. Cuadernos Latinoamericanos de Hipertensión. Madrid: Doyma 1997; 1: 145-150.
41. WILLIAMS GH. Hypertensive vascular disease. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill. 1998: 1380-1394.