

Fisiopatología de la Hipertensión Arterial

Alfonso Bryce Moncloa¹, Mauricio Gustavo San Martín²,
Andrea Tamayo Soto³, Alejandra Tamayo Soto⁴

La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia en el mundo; sin embargo, son pocos los pacientes en que logra ser controlada. Hoy en día se utiliza para el tratamiento el método de ensayo-error, el cual va descubriendo cuál tratamiento es el indicado, considerando dos características de gran importancia: el genotipo y el ambiente que lo rodea, lo que en conjunto dan como resultado el fenotipo del paciente.

“El sistema circulatorio humano es una intrincada red de mecanismos destinados a mantener la homeostasis de presión y flujo (...)”⁽¹⁾, es entonces cuando alguno de estos factores es alterado que se genera el desequilibrio y la presión arterial aumenta. Se considera que la etiología de la hipertensión arterial en el 90% es esencial, también denominada hipertensión de causa no determinada, pero que es consecuencia de la interacción genotipo-ambiente mencionada previamente. Es por ello que cada caso de hipertensión es diferente SEGÚN el paciente, la severidad o el momento de aparición.

Diversas investigaciones consideran varios factores fisiopatológicos como posibles causantes de la hipertensión, entre ellos destaca el estrés, factor que está aumentando por los estilos de vida de la población actual, lo que lleva al incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. La sobreproducción de hormonas, como las ahorradoras de sodio y las vasoconstrictoras así como la disminución de los vasodilatadores son otros factores importantes y estudiados dentro de la fisiopatología de esta enfermedad. La ingesta inadecuada de sodio y potasio o la hiperuricemia son considerados también como posibles causantes de la enfermedad, siendo la última, la causa de gran parte de los mecanismos de la hipertensión nefrogénica.

Existen dos tipos de anomalías, tanto funcionales como estructurales, que van a generar cambios que anteceden a la hipertensión y contribuyen a su patogénesis: la disfunción endotelial y la remodelación vascular, ambos cambios claves que serán discutidos más adelante dada su gran relevancia en esta enfermedad.

Para analizar la hipertensión arterial esencial y su fisiopatología se debe empezar por la genética y lo que ella conlleva. Diversos estudios han evidenciado su influencia en el desarrollo de la hipertensión. Se sabe que es una enfermedad multifactorial y generalmente poligénica. Sin embargo, un 5% son de causa monogénica, es decir, que se transmite por un solo gen, mayoritariamente relacionada a la regulación del sodio.

Dentro de las causas monogénicas se encuentran:

- El exceso de mineralcorticoides,
- El síndrome de Liddle, que se caracteriza por un incremento de la reabsorción de sodio,
- El síndrome de Gordon, defecto en el transporte iónico,
- La hipertensión por feocromocitoma,
- Los defectos de los genes que se relacionan con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), tal vez uno de los más importantes.

En éste último, hay una variante *M235T* en el gen específico del angiotensinógeno, el cual se asocia a su incremento y, por lo tanto, a una mayor producción de angiotensina II, llevando al aumento de la presión arterial.

A pesar de que todas estas alteraciones monogénicas influyen en la presión arterial generando variaciones en lo normal, los cambios son pequeños y no la alteran en gran medida. Sin embargo, es importante resaltar que existe una prevalencia variable ya que, a pesar de que estas alteraciones han sido atribuidas al defecto de un gen individual, no es raro encontrar pacientes con el mismo defecto genético que varían entre ellos en cuanto a la severidad de la enfermedad. Esto lleva a pensar que el ambiente tiene un fuerte impacto en su génesis.

Por otro lado, en las familias hipertensas 30% a 60% de sus miembros tienen una base genética poligénica. Por lo tanto, el polimorfismo tanto genético como fisiopatológico están promoviendo estudios para explorar terapias combinadas. El futuro de la terapia hipotensora se basará en seleccionar drogas que combinen el fenotipo con el genotipo y así llegar a un tratamiento ideal para cada paciente.

Una visión más amplia de la hipertensión considera analizar el síndrome metabólico, que la engloba junto con otros factores: dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina y en algunos casos, hiperuricemia. Por lo general uno de los factores suele presentarse conjuntamente con otros. Como ejemplo podemos mencionar que el 40% de las personas con hipertensión tienen asociada hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2.

Un mecanismo muy importante a considerar es el sistema nervioso simpático ya que el incremento de su actividad está asociado a la presión alta. Su estimulación genera una mayor contractilidad vascular ocasionando mayor resistencia periférica, incremento en el gasto cardíaco y

¹ Cardiólogo clínico. Jefe del Departamento de Cardiología de CARDIGOLF. AA Academia Nacional de Medicina. Ex Presidente de la Sociedad Peruana de Hipertensión y Titular de la Sociedad Peruana de Cardiología. ² Médico General. Unidad de Investigación CARDIGOLF. ^{3,4} Estudiante - Interna, USMP. Unidad de Investigación, CARDIGOLF.

retención de líquidos a nivel renal. Existen mecanismos que intervienen en la autorregulación, para evitar que se genere dicha alteración y aumente la presión. Tanto los factores metabólicos como la concentración de O_2 , CO_2 y el pH arterial, el calibre de los vasos sanguíneos, metabolitos vasoactivos y la presión tisular juegan un rol importante como mecanismos autorreguladores⁽²⁾.

El desbalance autonómico que se genera, es decir el aumento en el tono simpático y la reducción del parasimpático, contribuye a la patogénesis de la hipertensión, ya que al disminuir el efecto parasimpático la frecuencia cardíaca aumenta. Existe una relación entre la longitud de la pausa diastólica y el descenso de la presión diastólica, por lo tanto mientras mayor sea la frecuencia mayor será la presión. Además el tono simpático también aumenta la presión diastólica al causar proliferación de células musculares lisas en los vasos sanguíneos, generando mayor resistencia vascular periférica.

Enfocando el tema vascular, los baro y quimiorreceptores son los que están involucrados cuando se activa el sistema nervioso simpático. Los barorreceptores se encuentran en el cayado aórtico y en el seno carotídeo y sirven de sensores para monitorizar y controlar los cambios que se presentan en la presión arterial. En los hipertensos estos receptores están alterados y son reajustados a niveles más altos, por lo que para percibir un aumento de presión se necesita una distensión de los vasos mayor de la normal para recién enviar la señal del cambio en la presión arterial. Estos reajustes, básicamente, se dan por la acción de la angiotensina II y de la endotelina, ambos actuando como vasoconstrictores dificultando la distensión de los vasos.

La endotelina ET1, ejerce su función sobre el tono vascular⁽³⁾, la excreción renal del sodio y el agua⁽⁴⁾, y la producción de la matriz extracelular⁽⁵⁾. Esta molécula está implicada en el proceso de regulación de la proliferación celular y de remodelamiento vascular a través de la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso vascular⁽⁶⁾.

Posteriormente, la estimulación simpática renal provocará la contracción de las arterias aferentes y eferentes, activando el SRAA, llevando a la reabsorción de sodio y agua que culmina aumentando la presión. Es más, el SRAA induce estrés oxidativo a nivel tisular, llegando a producir cambios tanto estructurales como funcionales, especialmente disfunción endotelial que ya se mencionó, generando vasoconstricción, liberación de noradrenalina y modulación del transporte del sodio por las células tubulares renales⁽⁶⁾.

La reactividad vascular en las personas conduce a la hipertensión. Se sabe que esta reactividad está incrementada en los pacientes hipertensos siendo claro que los hijos normotensos de hipertensos tienen una respuesta vasoconstrictora mayor que los hijos de normotensos. Esto sugiere que esta sensibilidad a la norepinefrina, es decir, al sistema nervioso simpático, puede ser de origen genético.

Esta reactividad vascular traduce un estado de vasoconstricción casi permanente, lo que altera la estructura y función de las pequeñas arterias e incrementa la resistencia vascular periférica en la hipertensión arterial. Sin embargo, algunas de estas alteraciones se presentan como consecuencia de la edad por pérdida de elasticidad y por reducción de la síntesis de óxido nítrico que incrementa la presión sistólica. Por ello, en los ancianos es característico el aumento de la presión sistólica aisladamente.

Haciendo referencia al SRAA: "La presencia de hipertensión arterial crea un círculo vicioso de retroalimentación, donde la hipertensión activa este sistema produciendo mayor hipertensión"⁽¹⁾. La presión elevada generará vasoconstricción de la arteria renal aferente, lo que al ser percibido como una caída del volumen, y por lo tanto, como una disminución de presión por el riñón que responde secretando renina y convirtiendo el angiotensinógeno en angiotensina I y luego ésta en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina.

La angiotensina II, dentro de sus varias funciones, produce mayor vasoconstricción estimulando a la endotelina y por lo tanto eleva la presión arterial. Además, permite la liberación de la aldosterona por la glándula suprarrenal, la que actuando en el túbulo contorneado distal estimula una mayor reabsorción de sodio y agua, potenciando el incremento de la presión arterial conjuntamente con la estimulación del sistema nervioso simpático (Figura 1).

A pesar de este círculo vicioso, algunos autores, como Johnson y cols., sugieren que la hipertensión se inicia con una injuria renal que lleva a la enfermedad túbulointersticial⁽⁷⁾. Los factores considerados que desencadenarían esa injuria serían la hiperactividad del sistema simpático y el incremento de actividad del SRAA, los cuales podrían tener una base genética.

El centro vasomotor bulbar es el regulador de la presión arterial y actúa en base a las características genéticas, ambientales y requerimientos de perfusión tisular. Cuando se requiere mayor presión, activa el sistema nervioso simpático que a su vez activa el SRAA el cual por un lado inhibe los mecanismos vasodilatadores, y por otro activa a los vasoconstrictores, endotelina⁽²⁾. La norepinefrina y la angiotensina II abren canales de calcio en los vasos e incrementan la resistencia periférica y el gasto cardíaco, teniendo como resultado el aumento de la presión arterial. La hipertensión crónica es causada por el daño endotelial que inhibe los factores de relajación (Figura 2).

La injuria endotelial y la fibrosis vascular causan progresiva pérdida de la sensibilidad de los receptores enviando información errónea al centro vasomotor bulbar, el cual finalmente va a fallar en su rol regulador de la presión arterial.

Para finalizar con la fisiopatología de la hipertensión arterial es de gran importancia referirse a los elevados niveles de ácido úrico y las consecuencias que trae a nivel vascular. Se ha evidenciado que la hiperuricemia es un hallazgo frecuente

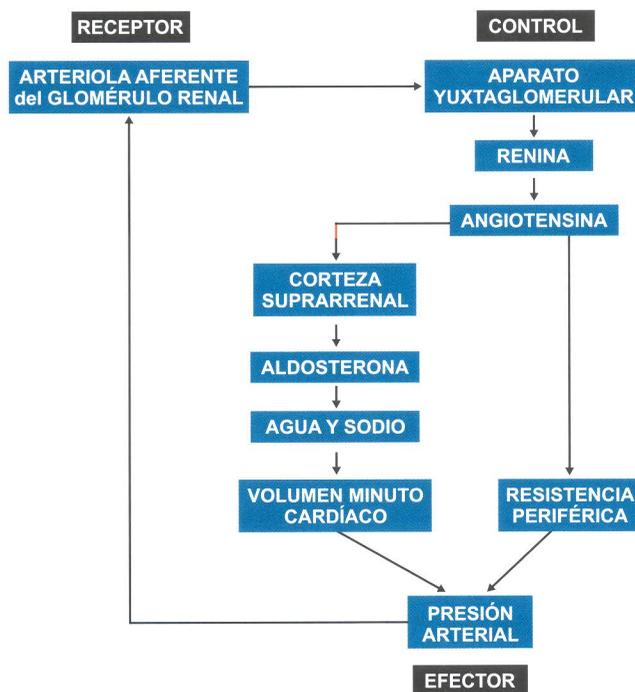


Figura 1. Mecanismos hormonales. Renina-Angiotensina-Aldosterona.

en pacientes hipertensos obesos⁽⁸⁾, especialmente del sexo masculino⁽⁹⁾.

En un estudio de cohorte con 4812 participantes sobre la asociación entre el nivel de ácido úrico sérico y la incidencia de hipertensión y el síndrome metabólico, se encontró que los elevados niveles de ácido úrico eran significativa e independientemente asociados con la incidencia de hipertensión y síndrome metabólico en sujetos sin hipertensión ni síndrome metabólico como base⁽¹⁰⁾. Así como se encontró correlación entre los niveles elevados de ácido úrico y un número de factores de riesgo cardiovasculares, siendo el principal la hipertensión arterial⁽¹¹⁾.

La hiperuricemia trae consigo una serie de respuestas vasculares que se estipulan esenciales en la patogénesis de la hipertensión como el aumento de la renina plasmática. Al elevar esta proteína se activa el resto del SRAA que sabemos es clave para aumentar la presión. Por lo tanto, lo que se ha postulado como posiblemente causado por un aumento de renina de origen genético, tal vez podría ser causado por un incremento en los niveles de ácido úrico.

Se ha estudiado que el ácido úrico inhibe la producción de óxido nítrico ya que disminuye la óxido nítrico-sintasa en la mácula densa. La inhibición de este vasodilatador importante es otro de los medios que conlleva a una vasoconstricción constante en el paciente hipertenso, provocando una hipertensión glomerular significativa, y dando lugar a una mayor absorción de sodio y agua, incrementando nuevamente la presión.

Uno de los temas más importantes en cuanto a la hiperuricemia es la enfermedad microvascular que ocasiona, es decir la arteroesclerosis. En un estudio que se realizó el 2002 publicado en la revista *Hipertensión*, se vio el papel del hipotensor y diurético hidroclorotiazida, el cual aumenta los niveles de ácido úrico⁽¹⁾. Como resultado del estudio, se observó que este fármaco disminuyó la presión arterial pero no tuvo efectos en el engrosamiento de las arteriolas, como sí lo tuvo el alopurinol, lo que ha propiciado más estudios sobre el alopurinol y sus efectos terapéuticos en el hipertenso.

Hoy en día se sabe que el control de la presión arterial no es suficiente para evitar la arteriopatía; sin embargo, el control de la hiperuricemia tiene efecto en ella. El ácido úrico es el producto de desecho del metabolismo del nitrógeno, por lo tanto, siempre va a estar presente en el cuerpo humano. Este tiene efecto directo sobre las células musculares, ya que activa las MAPquinas las cuales llevan a la proliferación celular además de generar MCP1 que participa en la arteroesclerosis y en la acumulación de macrófagos.

Es por ello, que si este ácido permanece en sus valores normales, la arteriopatía puede ser evitada o al menos disminuida y así habría un factor de riesgo menos para desarrollar hipertensión.

Todos los mecanismos fisiopatológicos previamente mencionados pueden estar de cierta manera alterados en el paciente andino, en quien los mecanismos compensatorios generados por la hipoxia en la altura pueden generar ciertos cambios a nivel vascular y eventualmente sistémicos.

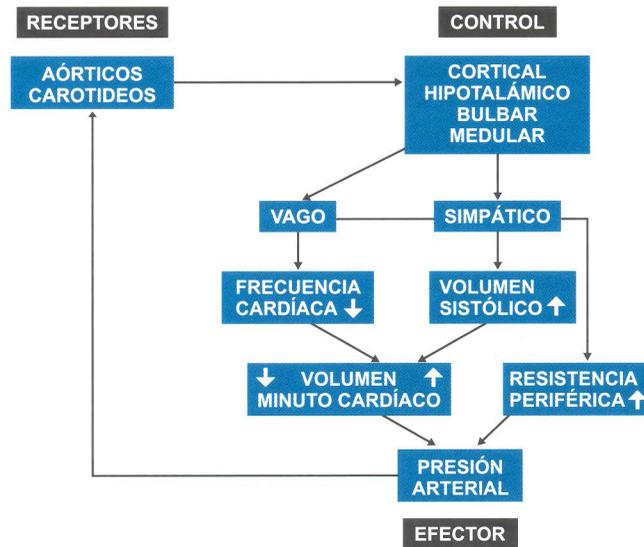


Figura 2. Mecanismo Nervioso.

En el artículo *Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú* ⁽¹²⁾, se postula que existe una relación entre el hematocrito del paciente y la presión arterial diastólica. Esto se debe a la hipoxia crónica de los habitantes de la altura en los cuales, como medio compensatorio, se genera policitemia que para su organismo se considera normal pues evita que los diferentes órganos reciban menos cantidad de oxígeno. En estos pacientes, además, existe una vasodilatación generalizada para que así circule más cantidad de sangre y poder llevar más oxígeno a dichos órganos.

Entonces, el aumento de glóbulos rojos estaría compensando la disminución de la presión diastólica producida por esa vasodilatación, la cual en situaciones normales causaría la disminución de la presión arterial sistémica, pero al tener esta mayor producción de glóbulos, se genera una mayor resistencia vascular y, por lo tanto, un aumento en la presión diastólica.

Finalmente un factor de gran importancia tanto etiológico como pronóstico en pacientes hipertensos es la obesidad. La obesidad es uno de los factores más comunes y es también responsable del desarrollo de hipertensión ⁽¹³⁾. Se ha encontrado relación, entre el SRAA y el ácido úrico, los cuales además de participar de manera independiente en el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión intervienen en los mecanismos para desarrollar hipertensión en la obesidad. Las disfunciones de las adipocitoquinas, como la hiperleptinemia, se ven involucradas en el incremento del ácido úrico sérico debido al estrés oxidativo en las células endoteliales ⁽¹⁴⁾ y el incremento de la reabsorción tubular de sodio ⁽¹⁵⁾. Se ha evidenciado un círculo vicioso, donde mecanismos específicos pueden contribuir y a la vez desencadenar otros mecanismos, conduciendo al deterioro del sistema cardiorenal.

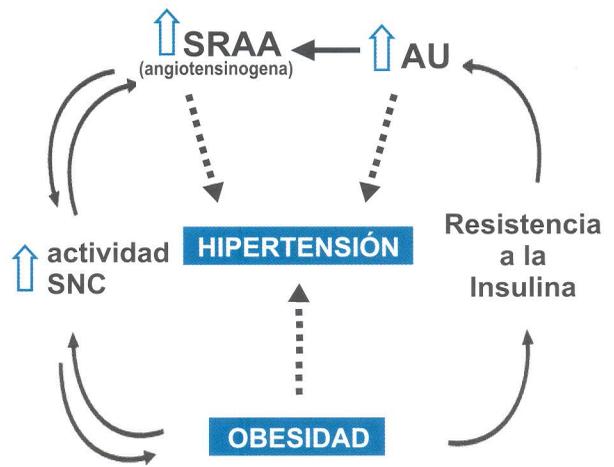


Figura 3 ⁽¹³⁾

Zhang y cols. ⁽¹⁶⁾, hallaron a la angiotensina como un importante inductor del incremento de la masa grasa en estos pacientes, así como la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad pueden inducir la reabsorción activa del ácido úrico y reducir el aclaramiento renal. Como se puede ver en la figura 3, existe una relación directa entre todos estos factores, sin embargo, no está del todo establecido cómo el ácido úrico puede ser la causa del deterioro cardiorenal que se observa en la hipertensión asociada a la obesidad. Estudios clínicos demuestran también que adolescentes obesos tratados con alopurinol han presentado disminución de su presión arterial y retardo en la aparición y progresión de la enfermedad renal ⁽¹⁷⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Gamboa AR.** Fisiología de la hipertensión arterial esencial. *Acta Médica Peruana.* 2006;23:76-82.
2. **Márquez S.** Fisiopatología de la Hipertensión Arterial. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas, Facultad de Ciencias Médicas UNR. 2012.
3. **Hosoda K, Nakao K, Hiroshi A, Suga S-i, Ogawa Y, Mukoyama M, et al.** Cloning and expression of human endothelin-1 receptor cDNA. *FEBS Letters.* 1991;287(1-2):23-26.
4. **Sakamoto A, Yanagisawa M, Sakurai T, Takuwa Y, Yanagisawa H, Masaki T.** Cloning and functional expression of human cDNA for the ETB endothelin receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1991;178(2):656-663.
5. **Schiffirin EL.** Vascular endothelin in hypertension. *Vascular Pharmacology.* 2005;43(1):19-29.
6. **Wagner-Grau P.** Fisiopatología de la hipertensión arterial. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2010;71:225-229.
7. **Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodríguez-Iturbe B.** Subtle Acquired Renal Injury as a Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2002;346(12):913-923.
8. **Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang D-H.** Resurrection of Uric Acid as a Causal Risk Factor in Essential Hypertension. *Hypertension.* 2005;45(1):18-20.
9. **Qiu L, Cheng X-q, Wu J, Liu J-t, Xu T, Ding H-t, et al.** Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health.* 2013;13(1):664.
10. **Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Kinjo K, Ohya Y.** Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2015;38(3):213-218.
11. **Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'Oro R, et al.** Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *Journal of Hypertension.* 2014;32(6):1237-1244.
12. **Régulo Agusti C.** Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. *Acta Médica Peruana.* 2006;23:69-75.
13. **Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM.** Hypertension and Obesity: Correlates with renin-angiotensin-aldosterone system and uric acid. *Journal of Clinical Hypertension.* 2014;16(8):559-560.
14. **Rahmouni K, Haynes W.** Endothelial effects of leptin: Implications in health and diseases. *Curr Diab Rep.* 2005;5(4):260-266.
15. **Jackson EK, Li P.** Human leptin has natriuretic activity in the rat. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 1997;272(3):F333-F338.
16. **Zhang J, Zhang Y, Deng W, Chen B.** Elevated serum uric acid is associated with angiotensinogen in obese patients with untreated hypertension. *Journal of Clinical Hypertension.* 2014;16(8):569-574.
17. **Goicoechea M, de Vinuesa S, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al.** Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010;5(8):1388-1393.



Fihunanue



@Fihunanue

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

CORREO ELECTRÓNICO:

fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe

WEB:

www.fihu-diagnostico.org.pe