

Papel del sistema nervioso simpático en la etiopatogenia de la hipertensión arterial

P. Armario, R. Hernández del Rey y M. C. Almendros Ribas

Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular. Consorci de la Creu Roja a Catalunya.
Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Se ha observado un incremento de la actividad simpática en la hipertensión arterial (HTA) esencial con respecto a individuos normotensos. Sin embargo, dicho incremento del tono simpático no se ha observado en pacientes con HTA secundaria. Estudios recientes en los que se han realizado medidas de la actividad simpática regional, medida mediante técnicas electrofisiológicas y neuroquímicas, han demostrado que existe un aumento de la actividad simpática a nivel del corazón, riñones y sistema vascular del músculo esquelético en individuos jóvenes menores de 45 años. Estos resultados han venido a confirmar hallazgos previos, por lo que se puede afirmar que el incremento del tono simpático puede estar ya presente en fases tempranas de la HTA. Las causas y mecanismos del incremento del tono simpático no son bien conocidas, pudiendo estar involucrados factores de personalidad y estilo de vida. El incremento del tono simpático es un mecanismo que interviene tanto en el inicio como en el mantenimiento de la elevación de la presión arterial (PA), así como en el desarrollo de algunas complicaciones, promoviendo el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, arritmias o muerte súbita. Un incremento del tono simpático es también responsable de muchas de las alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina o dislipidemia, así como de otras anomalías hemodinámicas y tróficas asociadas a la HTA esencial, involucradas en el incremento de la morbilidad y de la mortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

Palabras clave: sistema nervioso simpático, hipertensión arterial esencial, hipertensión límite, hipertrofia ventricular izquierda, agregación factores de riesgo.

Role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension

An increased in sympathetic activity has been observed in essential hypertension but not in secondary hypertension. Recent studies using new electrophysiology and neurochemical tests have demonstrated an increased of sympathetic activity in heart, kidneys and muscle in subjects younger than 45 years old. According to the results of these studies the evidence now is clear that a sympathetic hyperactivity and parasympathetic underactivity is early present in essential hypertension. The mechanisms and causes of the increased sympathetic activity are not very well known, but behavioural and other style life factors appear to be involved.

Sympathetic hyperactivity is implicated in the aetiology of not only early and borderline hypertension, but also in the maintenance of sustained essential hypertension. Sympathetic nervous activation also confers specific cardiovascular risk, promoting the development of target organ damage like left ventricular hypertrophy, arrhythmias and sudden death. A high sympathetic tone is also responsible for many of metabolic (insulin resistance and dyslipidemia), hemodynamic and trophic abnormalities that cluster with hypertension and is implicated in the increased morbidity and mortality induced by hypertension.

Key words: Sympathetic activity, essential hypertension, borderline hypertension, left ventricular hypertrophy, cardiovascular risk factors clustering.

Introducción

Los antecedentes históricos más importantes del estudio de la función del sistema nervioso

simpático (SNS) en la hipertensión arterial (HTA) en humanos son la descripción de los nervios vasomotores por Bernard en 1851 y posteriormente el aislamiento y síntesis del principio presor de la médula adrenal: la adrenalina, por Elliot en 1905¹. Posteriormente, Euler demostró en 1945 que el transmisor del SNS era la noradrenalina y no la adrenalina, por lo cual se introdujeron en la investigación las medidas de la noradrenalina plasmática o de su excreción como guía de la función del SNS y de su papel en la HTA².

Correspondencia:

P. Armario.

Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular.

Consorci de la Creu Roja a Catalunya.

Avda. Josep Molins, 29-41.

08906 Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Correo electrónico: pedro.armario@chcr.scs.es

Goldstein publicó en 1983 una revisión ya clásica sobre el tema en la que concluyó que la mayor parte de los estudios habían observado una elevación en los niveles de noradrenalina plasmática en individuos jóvenes con HTA³.

No obstante, hemos de resaltar que existen sustanciales limitaciones sobre el valor de dichas medidas, ya que no permiten discernir entre las diferentes influencias que actúan sobre la función simpática. Además existen importantes diferencias regionales en la actividad y control de la función simpática que limitan el valor de la noradrenalina plasmática para evaluar la función simpática en la HTA. Afortunadamente en las 2 últimas décadas se han incorporado nuevas técnicas que permiten una mejor medida de la función del SNS. A continuación se expone una relación de las distintas técnicas en la actualidad, así como sus ventajas y limitaciones.

Técnicas para valorar la actividad simpática en humanos

La actividad simpática en humanos puede ser medida mediante distintas técnicas: hemodinámicas, farmacológicas, bioquímicas, neurofisiológicas y neuroquímicas, que han sido revisadas recientemente por Grassi y Esler⁴.

Medidas hemodinámicas

El grado de activación adrenérgica puede ser inferido a partir de la evaluación de las respuestas taquicárdica y presora a estímulos estresores estandarizados, estudios que pueden ser complementados mediante la evaluación directa de las respuestas hemodinámicas en distintos territorios cardiovasculares regionales, como el renal, territorio esplácnico, coronario y musculatura del antebrazo. Como limitaciones de estas pruebas estarían la limitada reproducibilidad de las respuestas hemodinámicas evaluadas y la carencia de correlación entre las respuestas hemodinámicas ante diferentes estímulos⁴. Existirían otras 2 limitaciones: a) que la respuesta presora anormal a estas maniobras de estrés (respuesta hipereactiva) podría no ser debida a un aumento del tono adrenérgico, sino más bien secundaria a anomalías en la composición y estructura de la pared vascular, lo que amplificaría los efectos vasoconstrictores de un estímulo dado, y b) la respuesta de la frecuencia cardíaca a estímulos presores tiene tan sólo una limitada correlación con otros marcadores adrenérgicos como la noradrenalina plasmática o la actividad simpática a nivel muscular⁵.

Bloqueo farmacológico adrenérgico ganglionar

Dentro de este grupo se incluirían la evaluación de la magnitud de: a) la reducción de la frecuen-

cia cardíaca inducida mediante el bloqueo farmacológico de los receptores betaadrenérgicos con la administración aguda de propanolol; b) la reducción de la presión arterial (PA) mediante el bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos con la administración aguda de fentolamina, y c) el incremento en el flujo sanguíneo regional con el bloqueo agudo de los receptores adrenérgicos. Estas pruebas, basadas en las respuestas de la frecuencia cardíaca y de la PA, tendrían las mismas limitaciones anteriormente mencionadas para las pruebas hemodinámicas, aunque recientemente han recobrado interés si se evalúa no sólo la respuesta hemodinámica, sino también las respuestas neurofisiológicas y neuroquímicas⁴.

Medida de la noradrenalina urinaria o plasmática

La medida de la excreción de noradrenalina, adrenalina o de sus precursores en orina de 24 horas proporciona únicamente una visión estática de la función simpática y dependería de la tasa de filtración glomerular, por lo que sus resultados variarían en casos de alteración de la función renal. Grassi y Esler preconizan su sustitución por las medidas de la concentración de noradrenalina a nivel de sangre venosa, aunque también existen importantes limitaciones técnicas y biológicas, por lo que su sensibilidad como método para detectar el incremento de la actividad simpática está lejos de ser óptima⁴. Por otra parte, la noradrenalina circulante representa tan sólo una pequeña fracción (5 %-10 %) de la cantidad de neurotransmisor secretado a nivel de las terminaciones nerviosas. En conclusión, podemos decir que la noradrenalina plasmática no refleja invariablemente los cambios de actividad simpática en humanos y no permite diferenciar entre los mecanismos que determinan que exista un aumento en los niveles circulantes de neurotransmisores, bien sean de tipo central, por aumento de la secreción, o periférico, por reducción de su aclaramiento^{4,6}.

Técnicas neurofisiológicas

La microneurografía representa el único método actualmente disponible para medir directamente en humanos la actividad nerviosa simpática eferente postganglionar en los músculos, en los nervios braquial y peroneo. Esta técnica requiere la colocación de un microelectrodo de tungsteno en un fascículo nervioso después de dibujar el trayecto subcutáneo del nervio y de colocar un microelectrodo de referencia a una distancia de unos 2-3 cm. Los electrodos se conectan a un preamplificador y la señal registrada se dirige mediante un discriminador de amplitudes hasta un osciloscopio de almacenamiento, un polígrafo y un altavoz. Este sistema permite la

identificación tanto visual como acústica de ráfagas espontáneas de actividad simpática (descargas de múltiples fibras), su cuantificación como número de descargas en el tiempo o en determinadas circunstancias (como, por ejemplo, cuando se compara la actividad simpática en distintos sujetos o distintos grupos de pacientes), como el número de ráfagas corregidos según los valores de frecuencia cardíaca. También se puede calcular la amplitud total de la ráfaga (amplitud media de la ráfaga número de ráfagas por minuto) a fin de obtener una mayor cuantificación de la respuesta simpática ante diferentes estímulos realizados en una sola sesión experimental en un sujeto dado. La grabación de estos estallidos corresponden a la actividad simpática eferente postganglionar a nivel muscular⁴.

Esta técnica tiene también sus limitaciones: a) la amplitud de las ráfagas no puede ser fácilmente comparada entre sujetos debido a la dependencia de la amplitud de la posición del electrodo en relación a las fibras nerviosas activas; b) el lecho regional a nivel muscular y cutáneo, aunque es importante para el control homeostático cardiovascular, representa sólo una fracción de la circulación periférica y no sabemos por tanto si es representativo de la conducción adrenérgica cardiovascular; c) la técnica es invasiva, compleja y de utilidad cuestionable para la valoración del tono adrenérgico en situaciones caracterizadas por una hipofunción simpática en reposo, y d) la información obtenida por micro-neurografía (evaluación estática y dinámica) se ciñe a los datos obtenidos en el laboratorio, y se debe ser cauteloso con la extrapolación a lo que ocurre en la vida diaria.

Recientemente esta técnica ha sido utilizada para cuantificar el tráfico nervioso simpático muscular de una única fibra, siendo la mayor ventaja de este método con respecto al de múltiples fibras que permite obtener de esta forma una evaluación más selectiva de los impulsos nerviosos adrenérgicos con propiedades vasoconstrictoras. Una segunda ventaja es que con la descarga nerviosa de una sola fibra se puede realizar más fácilmente la comparación entre distintos sujetos experimentales que cuando se obtiene una lectura de múltiples fibras, en las que la amplitud de la ráfaga depende de la posición del electrodo de registro⁴.

Cinética de la noradrenalina plasmática

Las medidas de noradrenalina plasmática proporcionan una guía útil para evaluar el funcionamiento del SNS, pero también poseen limitaciones importantes. Las concentraciones de noradrenalina plasmática dependen no sólo del tono simpático y de la secreción de noradrenalina, sino también de las tasas de eliminación

del neurotransmisor del plasma (es decir, del proceso de aclaramiento). Actualmente es posible estudiar clínicamente la secreción neta del neurotransmisor utilizando las mediciones de la tasa de aparición de la noradrenalina plasmática hacia el organismo como un todo, derivadas de un marcador radiactivo. Es la denominada tasa de excedente (*spillover*) de noradrenalina⁴. Una segunda limitación a las mediciones de la noradrenalina plasmática (probablemente la más importante) es que los índices globales de función nerviosa simpática no suponen ninguna información sobre la funcionalidad nerviosa simpática regional. El flujo simpático hacia algunos órganos puede estar activado, mientras que en otras regiones puede permanecer invariable o incluso inhibido. Mediante la micro-neurografía se puede acceder al estudio de los nervios del músculo esquelético y cutáneos, pero una importante limitación clínica es la inaccesibilidad para comprobar los nervios simpáticos en los órganos internos. No obstante, es preciso resaltar algunos estudios que han observado en individuos sanos normotensos una correlación entre la conducción simpática en reposo en músculo esquelético y en riñones⁷, así como una relación directa entre la conducción simpática a nivel del nervio peroneo y el excedente de noradrenalina de las regiones cerebrales subcorticales⁸.

Análisis de la potencia espectral

Mediante esta técnica se ha utilizado un sofisticado análisis matemático para identificar cada ritmo individual superpuesto que produce las variaciones cíclicas en la frecuencia cardíaca⁹, y menos frecuentemente en la PA¹⁰. Permite reconocer ritmos de alta frecuencia y de baja frecuencia. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en cardiología, existiendo unas *Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Norteamericana de Estimulación y Electrofisiología*¹¹, aunque una reciente revisión ha resaltado las múltiples deficiencias que presenta esta herramienta para el estudio del control cardiovascular nervioso simpático¹².

Técnicas de imagen

Se han aplicado diversas modalidades de técnicas de imagen, incluyendo la tomografía de emisión de positrones y la tomografía computarizada por emisión de fotón único para visualizar la innervación simpática de los órganos humanos¹³. Se han utilizado las sondas de emisión de positrones o de emisión de rayos gamma, que son captados en las neuronas simpáticas por los transportadores de captación de noradrenalina para obtener una información topo-

gráfica y funcional del órgano en estudio (fundamentalmente el corazón). Los fármacos utilizados con mayor frecuencia en el escaneo son las 123-I-metayodobencilguanina, la 6-18F-fluorodopamina y la 11C-hidroxiefedrina¹⁴. Las técnicas de neuroimagen, especialmente las que utilizan los 2 últimos marcadores mencionados, son de elevado coste y precisan soporte tecnológico completo, como el uso de ciclotrones, lo que dificulta su uso más amplio en la investigación cardiovascular⁴.

Aumento de la actividad simpática en la hipertensión arterial esencial

Diversos trabajos han documentado de forma clara la existencia de un incremento de la actividad simpática en la HTA. Estos resultados han sido ratificados por los hallazgos observados con las nuevas técnicas anteriormente descritas¹⁵⁻²⁰. Mediante la medición directa de la actividad simpática de la circulación del músculo esquelético se ha observado que la actividad simpática era progresivamente mayor desde los normotensos hasta las formas moderadas o severas de HTA (tabla 1). Sin embargo, en los pacientes con HTA secundaria, la actividad simpática era similar a la de los normotensos, sugiriendo que se trata de un hallazgo específico de los hipertensos esenciales, en los cuales su temprana aparición podría desempeñar un papel patológico²¹.

El incremento del tono simpático puede estar ya presente en fases tempranas de la HTA, pudiéndose asociar a su vez a síndrome metabólico, dislipidemia y resistencia a la insulina. Anderson et al²² observaron una mayor actividad simpática en hipertensos límite con respecto a normotensos. Similares resultados han sido observados por Julius et al en el estudio poblacional de Tecumseh^{23, 24}. El estudio de las características hemodinámicas de los hipertensos límite ha mostrado una amplia distribución del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas. No obstante, en una proporción importante de ellos el patrón hemodinámico muestra un patrón de incremento del

gasto cardíaco, con resistencias periféricas normales, especialmente en el grupo de edad más joven. Messerli et al²⁵ observaron que los individuos jóvenes menores de 30 años de edad con HTA límite presentaban un mayor índice cardíaco y un mayor flujo sanguíneo renal con respecto a individuos normotensos. Estos sujetos presentaban a su vez una resistencia periférica normal, mientras que estaba elevada en los sujetos hipertensos mayores de 40 años (tabla 2).

Julius et al han observado que la elevación del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca observadas en los individuos con HTA límite es de tipo neurogénico, pudiendo ser normalizada mediante un bloqueo combinado de los receptores cardíacos simpático y parasimpático del corazón (fig. 1)²⁶. A su vez mediante un bloqueo alfa-adrenérgico se normalizaría la presión arterial en dichos sujetos. Este estado circulatorio hipercinético es similar a la respuesta hemodinámica que se produce como respuesta a la ansiedad que acompaña a las emociones agudas, por lo que se podría cuestionar si los sujetos voluntarios que se presentan a estudios podrían tener un elevado nivel de ansiedad y representar, por tanto, un sesgo. No obstante, Julius et al han observado resultados similares en el estudio poblacional de Tecumseh llevado a cabo en individuos jóvenes, donde se puso de manifiesto un incremento del tono simpático en sujetos con HTA límite con respecto a los normotensos. En dicho estudio un 37% de todos los sujetos con HTA límite previamente no diagnosticada presentaba una circulación hipercinética y un incremento en los niveles de noradrenalina²⁷.

Recientemente, Dao et al²⁸ han publicado los resultados de un estudio de 84 sujetos normotensos estratificados por el riesgo genético de padecer HTA esencial (67 casos con historia familiar positiva de HTA y 17 con historia familiar negativa) y 18 sujetos con HTA establecida. Estos autores evaluaron los cambios hemodinámicos (PA, gasto cardíaco, resistencia vascular, volumen sistólico y contractilidad cardíaca) y cambios bioquímicos (nivel plasmático de fármacos, catecolaminas, renina y niveles de cro-

VALORES EN REPOSO DE PRESIÓN ARTERIAL MEDIA Y DE ACTIVIDAD NERVIOSA SIMPÁTICA EN NORMOTENSOS Y EN INDIVIDUOS CON HIPERTENSIÓN ESENCIAL E HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

	NORMOTENSOS (n = 15)	HTA MODERADA (n = 14)	HTA SEVERA (n = 14)	HTA SECUNDARIA (n = 13)
PAM (mmHg)	98,4 ± 2,6	107,2 ± 1,7*	116,1 ± 4,5*	117,8 ± 4,4*
ASNS en músculo (descargas/100 latidos cardíacos)	40,3 ± 3,3	55,6 ± 4,1*	68,2 ± 4,1*	40,5 ± 6,7

HTA: hipertensión arterial; PAM: presión arterial media; ASNS: actividad del sistema nervioso simpático. Tomada de Mancía G¹⁵.

TABLA 2
Efectos de la edad sobre los parámetros hemodinámicos en normotensos e hipertensos límite

	20 AÑOS	20-29 AÑOS	30-39 AÑOS	40-49 AÑOS	50 AÑOS
Número de sujetos					
NTA	0	10	13	10	5
HTA límite	5	19	27	16	5
Presión arterial					
NTA		85 ± 1,7	89 ± 7	84 ± 4,7	87 ± 7
HTA límite	92 ± 0,7	93 ± 2,6	95 ± 1,8	94 ± 1,9	97 ± 4
FC (lpm)					
NTA		67 ± 3	67 ± 2	68 ± 4	69 ± 3
HTA límite	76 ± 3	71 ± 3	72 ± 2	65 ± 2	62 ± 2
Índice cardíaco (l/m/m²)					
NTA		3,01 ± 0,2	3,08 ± 0,2	3,26 ± 0,7	2,79 ± 0,3
HTA límite	3,57 ± 0,6*	3,39 ± 0,1*	3,13 ± 0,2	3,28 ± 0,2	2,73 ± 0,1
Resistencia periférica (unidades)					
NTA		30,1 ± 3,1	28,4 ± 1,3	27,7 ± 2,5	28,0 ± 0,3
HTA límite	28,04 ± 0,4	29,8 ± 1,4	31,4 ± 1,3	30,6 ± 1,5**	32,3 ± 2,6**

*p < 0,02 pacientes menores de 30 años frente a normotensos. **p < 0,02 pacientes mayores de 40 años frente a normotensos. NTA: normotensión; HTA: hipertensión arterial. Adaptada de Messerli FH, et al²⁵.

mogranina A) y observaron que la PA aumentó durante el bloqueo alfaadrenérgico, siendo la respuesta mayor en los hipertensos que en los normotensos. Hemodinámicamente, el aumento de PA se tradujo en un incremento del gasto cardíaco, con aumento del volumen sistólico y de la contractilidad cardíaca, sin cambios en las resistencias vasculares sistémicas. Desde el punto de visto bioquímico se produjo un aumento de la noradrenalina plasmática, de la adrenalina y de la cromogranina A. El aumento del volumen sistólico y de gasto cardíaco se co-

relacionaron con el incremento de las catecolaminas plasmáticas (especialmente de la adrenalina) en el grupo con historia familiar positiva, pero no en el grupo sin historia familiar de HTA. El nivel de catecolaminas plasmáticas predijo los incrementos de volumen sistólico que tuvieron lugar tras el bloqueo alfaadrenérgico con yohimbina en el grupo con historia familiar, pero no en los que no tenían historia familiar de HTA. Incluso dentro de los individuos con historia familiar de HTA, las respuestas hemodinámicas al bloqueo alfaadrenérgico fue heterogénea y bimodal, identificando quizá un subgrupo con mayor riesgo de HTA futura. Estos resultados sugieren que existen unas alteraciones patogénicas tempranas (fase prehipertensiva) en el control adrenérgico de la circulación.

En resumen, podemos decir que existirían algunas características hemodinámicas propias de las primeras fases de la HTA, tanto en la forma límite como en la HTA ligera, y también en adolescentes con niveles de PA situados en percentiles altos de distribución tensional. Estas características se modificarían con el transcurso del tiempo a medida que avanza la edad.

Mecanismos neurogénicos que inician la hipertensión arterial

Los mecanismos y las causas de incremento de la actividad simpática en la HTA esencial siguen siendo objeto de debate, pudiendo intervenir factores de conducta y de estilo de vida. Una posibilidad es que la hiperactividad adrenérgica sea secundaria a la activación del sistema

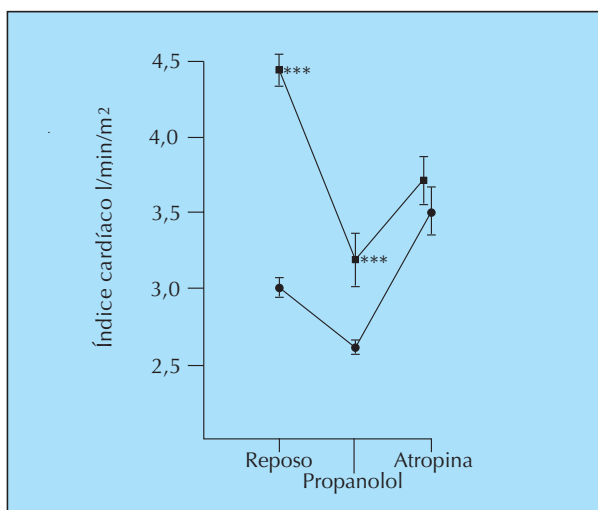


Fig. 1. Reducción del índice cardíaco con el bloqueo de los receptores simpático y parasimpático. ***p < 0,001. Tomada de Julius S²⁶.

renina-angiotensina, pues existe evidencia de que la angiotensina II ejerce efectos de estímulo sobre el flujo simpático de tipo central, sobre la secreción de noradrenalina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas y sobre la respuesta de los receptores adrenérgicos¹⁷. A su vez podría depender de un estado de resistencia a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia (que se asocia con frecuencia a la HTA), pues existe evidencia de que la insulina estimula el SNS, incrementando la secreción de noradrenalina y la actividad neuronal simpática a nivel de músculo periférico^{29, 30}. Podrían existir otros factores o causas específicas que incrementarían la actividad simpática en la HTA esencial, como factores genéticos, el estrés y factores de comportamiento y personalidad, obesidad e incremento de la ingesta, o la inactividad física, recientemente revisados por Esler¹⁹.

Como ya se ha comentado previamente, en una proporción notable de pacientes la HTA es neurogénica, habiéndose documentado tasas elevadas del excedente de noradrenalina del corazón y de los riñones. Esto es debido, al menos en parte, a un incremento del tono simpático, aunque esto no pueda ser medido directamente. Podrían existir otros hipotéticos mecanismos neurogénicos que contribuirían a elevadas concentraciones intrasinápticas de noradrenalina y a un incremento en el excedente de adrenalina en la HTA esencial, aunque estos mecanismos no son aún bien conocidos. Los resultados de un trabajo reciente del grupo de Esler³¹ llevado a cabo en 34 individuos sanos con normopeso, 19 con sobrepeso (índice de masa corporal > 28,0), 13 hipertensos con normopeso y 14 individuos con HTA relacionada con obesidad, sugieren que la recaptación neuronal de noradrenalina está alterada en la HTA esencial.

Las consecuencias neuroquímicas típicas de dicha alteración en la recaptación de noradrenalina serían la facilitación del excedente de noradrenalina, la reducción de su aclaramiento y alteración en el patrón de metabolitos de la noradrenalina debido a su reducción en el metabolismo neuronal y aumento del metabolismo extraneuronal. Estas alteraciones podrían representar una variante neurogénica de la HTA esencial.

Se han observado elevaciones en las concentraciones de noradrenalina en el líquido cerebroespinal, indicando posibles anormalidades de la transmisión neuronal central monoaminérgica. Los mecanismos noradrenérgicos son de importancia en la regulación de las respuestas del SNS, incluyendo aquellas que acompañan las reacciones de estrés.

Diversos estudios han demostrado que las ratas expuestas a condiciones que inducen y mantienen estados de ansiedad o agresividad desarrollan HTA. La estimulación de la pars postrema,

rica en fibras que influyen sobre la actividad vasomotora simpática, pueden producir hipertensión. Julius ha señalado que el estado hiperkinético observado en la HTA neurogénica, con incremento de la PA, de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco se asemeja al complejo descrito como "reacción de defensa"³². La elevación del gasto cardíaco en la HTA límite es enteramente neurogénica, ya que el bloqueo autonómico de la frecuencia cardíaca mediante propanolol intravenoso y atropina consigue abolir la diferencia en el gasto cardíaco entre los hipertensos y los sujetos controles³³.

Aunque la resistencia vascular en estos individuos con circulación hiperkinética no está significativamente elevada con respecto a los controles normotensos, conceptualmente dichos valores no pueden ser dados como normales puesto que un incremento del gasto cardíaco debe acompañarse de una reducción de las resistencias periféricas, permaneciendo la PA normal. En cambio en estos sujetos con HTA límite el incremento del gasto cardíaco no se acompaña de la correspondiente vasodilatación, por lo que su PA está elevada.

Las causas del incremento de la actividad del SNS en la HTA continúan siendo más bien hipótesis y conjeturas que hechos confirmados, aunque factores de estilo de vida y de conducta pueden tener su importancia. Julius ha sugerido que la anormalidad básica derivaría del sistema nervioso central (SNC)³⁴. El grupo más amplio de neuronas conteniendo noradrenalina (aproximadamente el 50 % de la noradrenalina cerebral) es el *locus ceruleus* y sus proyecciones. Estudios electrofisiológicos y anatómicos en animales proporcionan evidencia de conexiones entre el *locus ceruleus*, el núcleo presor del hipotálamo y la amígdala con las neuronas simpáticas preganglionares en la cuerda torocolumbar, bien directamente, o más frecuentemente a través de grupos de neuronas de la médula ventrolateral. Nazzaro³⁵, en una excelente revisión sobre el tema, sugiere un arco reflejo que consistiría en una proyección aferente vagal al núcleo del *tractus solitarius*, probablemente de tipo glutaminérgico, una estación de segundo nivel en el área C1 (área con neuronas adrenérgicas C1, situada a nivel de la región ventrolateral rostral), probablemente GABAérgica, y una proyección directa a las columnas intermediolaterales, probablemente glutaminérgicas y adrenérgicas. La disfunción del reflejo de integración podría aumentar el nivel de PA como respuesta al estrés emocional en diversos tipos de conducta. Según Reis, los mecanismos de control de la variabilidad de la PA serían independientes, al menos parcialmente, de los encargados del control del tono basal³⁶.

En forma de resumen podríamos decir que independientemente de los mecanismos que pro-

voquen el incremento de la actividad simpática, aún no bien conocidos, hay una evidencia creciente de que existe una alteración a nivel del SNC en el control monoaminérgico del flujo simpático, el cual podría ser quizá el mecanismo mediador común de la activación simpática periférica que tiene lugar con el estrés, la obesidad y la inactividad física¹⁹.

¿La hipertensión arterial neurogénica conduce a la hipertensión arterial establecida?

Los datos actualmente disponibles parecen indicar que la HTA límite constituiría la primera fase de la HTA establecida. Sin embargo, sólo una proporción de hipertensos límite progresa hacia la HTA establecida. Es decir, aunque el riesgo de que la HTA límite progrese hacia HTA establecida esté incrementado con respecto a los normotensos, la mayoría de dichos individuos no desarrollarán una HTA sostenida.

La elevación del gasto cardíaco observado en individuos jóvenes con HTA límite no es un rasgo presente en la HTA establecida. Por otra parte, la respuesta periférica a la descarga simpática del cerebro también disminuye en el curso de la hipertensión. Como han señalado Julius y Nesbitt³⁷ no existe una respuesta directa a esta cuestión, aunque dichos autores proponen una hipótesis del mecanismo de dicha transición. A medida que se instaura la HTA, el patrón hemodinámico inicial cambia de incremento del gasto cardíaco hacia un patrón de incremento de resistencias periféricas. Este cambio hemodinámico se explica por una alteración en la estructura y respuesta del corazón y de los vasos sanguíneos. La disminución de la distensibilidad cardíaca y de la respuesta betaadrenérgica tiende a incrementar el gasto cardíaco, mientras que la hipertrofia vascular incrementa la resistencia vascular. De forma paralela se produce una nueva regulación del tono simpático a nivel inferior, de tal manera que se necesita un menor tono simpático para mantener la PA elevada.

La activación del sistema simpático puede contribuir no sólo a la etiopatogenia de la HTA, como hemos visto, sino que también puede contribuir a la regulación a largo plazo de la PA³⁸, así como a la aparición de afectación de órganos diana como veremos a continuación.

Relación entre hiperactividad del sistema nervioso simpático y consecuencias clínicas de la hipertensión arterial

La evidencia actual es que el incremento del tono simpático promueve directamente altera-

ciones cardíacas y vasculares, independientemente del efecto de la elevación de la PA, que conducen a morbilidad y mortalidad relacionada con la HTA. A nivel de experimentación animal se ha observado una relación entre actividad simpática e hipertrofia ventricular izquierda, la cual ha sido inducida mediante dosis subpresoras de agentes adrenérgicos y prevenida sólo si el descenso de la PA no se acompaña de una estimulación simpática refleja¹⁵. Julius et al observaron en estudios experimentales llevados a cabo en perros que episodios neurogénicos presores repetidos, con incremento de los valores de noradrenalina plasmática, provocaban hipertrofia ventricular izquierda, que ya era detectable a las 3 semanas y se observaba un aumento de la masa ventricular izquierda del 28 % respecto al valor basal a las 9 semanas³⁹. Por otra parte es bien conocida la contribución del incremento de la actividad simpática sobre la arritmogénesis. Existe evidencia experimental al respecto, aunque en la HTA esencial existe una obvia relación entre hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y arritmias. Las alteraciones de remodelamiento arteriolar que caracterizan a la HTA esencial, con incremento de las resistencias periféricas e incremento de la relación entre pared y volumen del vaso, se ha observado que es mucho menos marcada en los vasos sometidos a una denervación con respecto a los que presentaban una inervación normal⁴⁰. Por otra parte se ha observado a nivel de experimentación animal un incremento de la distensibilidad de arteria femoral y carótida como consecuencia de simpatectomía⁴¹. Estos hallazgos se han confirmado en humanos, a nivel de arteria radial y femoral, con incremento de la distensibilidad mediante eliminación del tono adrenérgico a través de anestesia del plexo braquial y de la médula espinal⁴².

La activación simpática puede a su vez favorecer el proceso aterogénico mediante un estímulo para la replicación de la célula muscular lisa⁴³.

Por otra parte, la vasoconstricción neurogénica puede provocar efectos metabólicos indeseables, con alteración en la liberación de glucosa al músculo esquelético, causando resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y a nivel hepático retardando el aclaramiento postprandial de lípidos, contribuyendo a la aparición de hiperlipidemia. La alteración en el balance entre incremento del tono simpático y disminución del parasimpático puede conducir a diferentes efectos, algunos ya comentados, entre los que se incluyen las alteraciones metabólicas (fig. 2). Este desbalance del sistema nervioso autónomo produciría resistencia a la insulina por varios mecanismos⁴⁴: a) por un mecanismo de receptor la adrenalina puede reducir la captación de glucosa mediada por insulina, y b) un estudio reciente llevado a cabo en un grupo de sujetos

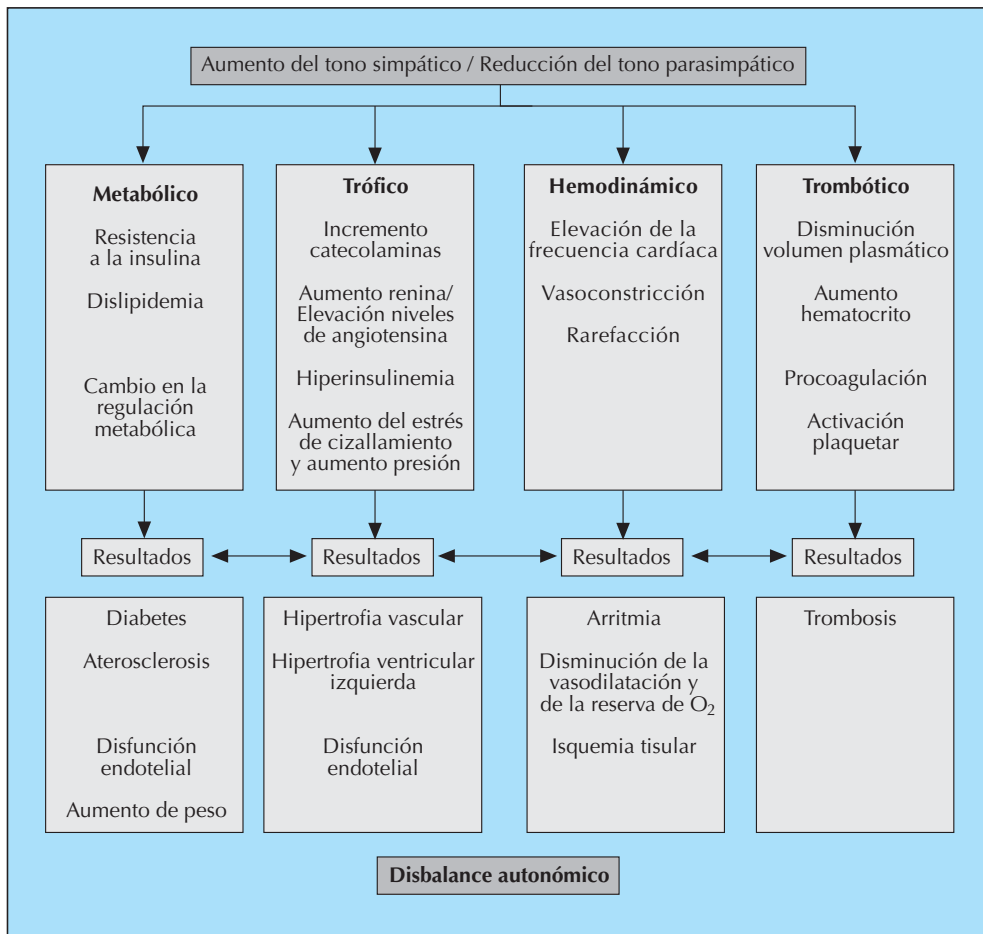


Fig. 2. Consecuencias del desbalance autonómico con incremento del tono simpático y disminución del tono parasimpático en la hipertensión arterial esencial. Tomada de Brooks RD, Julius S⁴⁴.

hipertensos observó que un incremento mínimo en la resistencia vascular del antebrazo, medido mediante pletismografía, predijo de forma independiente la resistencia a la insulina mediante el clamp euglucémico⁴⁵. Ello probablemente se produce a través de la rarefacción local del tejido vascular, que lleva a cabo negativos concomitantes en la microcirculación, como han sido descritos en la HTA⁴⁴. En resumen, el incremento de la actividad simpática y la reducción del parasimpático contribuye no sólo a la etiopatogenia de la HTA, sino también a la aparición de afectación de órganos diana secundaria a la HTA, así como a las alteraciones metabólicas asociadas, y en definitiva al incremento del riesgo cardiovascular y de la morbilidad asociada a la HTA.

Bibliografía

- Aranda P, Armario P, Bragulat E, Coca A, Luque M, Tamarago J, Aranda FJ. El sistema nervioso simpático en la HTA. Importancia de su control terapéutico. Grupo de Trabajo en Hipertensión. Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid, 1999.
- Von Euler US, Hellner S, Purkhold A. Excretion of noradrenaline in the urine in hypertension. Scand J Clin Lab Invest 1954; 6:54-59.
- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. Hypertension 1983; 5:86-89.
- Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. J Hypertens 1999; 17:719-734.
- Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R, et al. Heart rate as a marker of sympathetic activity. J Hypertens 1998; 16:1.635-1.639.
- Mazzeo RS, Rajkumar C, Jennings G, Esler M. Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. J Appl Physiol 1997; 82:1.869-1.874.
- Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, Esler MD. Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. J Physiol 1996; 15:777-881.
- Lambert GW, Thompson JM, Turner AG, Cox HS, Wilkinson D, Vaz M, et al. Cerebral noradrenaline spillover and its relation to muscle sympathetic nervous activity in healthy human subjects. J Auton Nerv Syst 1997; 64:57-64.
- Yamamoto Y, Hughson RL. Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. J Appl Physiol 1991; 71:1.143-1.150.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. Hypertension 1991; 17:III36-III42.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Circulation 1996; 93:1.043-1.065.
- Eckberg DL. Spectral balance: a critical appraisal. Circulation 1997; 96:3.224-3.232.

13. Goldstein DS, Chang PC, Eisenhofer G, Miletich R, Finn R, Bacher J. Positron emission tomographic imaging of cardiac sympathetic innervation and function. *Circulation* 1990; 81:1.606-1.621.
14. Goldstein DS, Holmes C, Stuhlmüller JE, Lenders JW, Kopin IJ. 8-(18-F)-fluorodopamina positron emission tomography (PET) scanning in the assessment of cardiac sympathetic neuronal function. *Clin Auton Res* 1997; 7:17-29.
15. Mancia G. The sympathetic nervous system in hypertension. Björn Folkow Award Lecture. *J Hypertens* 1997; 15:1.553-1.565.
16. Jennings GL. Noradrenaline spillover and microneurography measurements in patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(suppl 3):S35-S38.
17. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1.979-1.987.
18. Greenwood JP, Stoker JB, Mary DASG. Single-unit sympathetic discharge. Quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* 1999; 100: 1.305-1.310.
19. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13:99S-105S.
20. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13:112S-122S.
21. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17 (suppl 3):S11-S14.
22. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14:177-183.
23. Julius S, Schork N, Schork A. Sympathetic hyperactivity in early stages of hypertension: the ann arbor data set. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (suppl 3):S121-S129.
24. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Kraus L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA* 1990; 264:354-358.
25. Messerli FH, Frohlich ED, Suárez DH, Reisin E, Dreslinski ED, Dunn FG, Cole FE. Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981; 64:760-764.
26. Julius S. Autonomic nervous dysfunction in essential hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14:249-259.
27. Julius S, Krause L, Schork N, Mejia AD, Jones KA, Van de Ven C, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9:77-84.
28. Dao T, Kailasam MT, Parmer RJ, Le HC, Le Verge R, Kennedy BP, et al. Expression of altered alfa2-adrenergic phenotypic traits in normotensive humans at genetic risk of hereditary (essential) hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 779-792.
29. Anderson EA, Hoffman RP, Baron TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87:2.246-2.252.
30. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympatho-excitatory hormone. *Circulation* 1997; 96:4.104-4.113.
31. Rumanir MS, Kaye DM, Jennings GL, Vaz M, Hastings JA, Esler MD. Phenotypic evidence of faulty neuronal norepinephrine reuptake in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36:824-829.
32. Julius S. The defense reaction: a common denominator of coronary risk and blood pressure in neurogenic hypertension? *Clin Exp Hypertens* 1995; 17:375-386.
33. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971; 44:413-418.
34. Julius S. The blood pressure seeking properties of the central nervous system. *J Hypertens* 1988; 6:177-185.
35. Nazzaro P. Respuesta al estrés e hipertensión arterial. Notas sobre psicofisiología y experiencias clínicas (ed. esp.). Madrid: Harcourt Brace de España, SA, 1997.
36. Reis DJ, LeDoux JE. Some central neural mechanisms governing resting and behaviorally coupled control of blood pressure. *Circulation* 1987; 76 (suppl I):2-9.
37. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9:113S-120S.
38. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 5):S159-S165.
39. Julius S, Li Y, Brant D, Krause L, Buda AJ. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. *Hypertension* 1989; 13:422-429.
40. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34 (part 2): 724-728.
41. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Mancia G, Ferrari AU. Effects of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30:1.085-1.088.
42. Fila M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Fraschini N, Giannattasio C, Mancia G. Sympathetic tone restrains distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1991; 17:1.117-1.124.
43. Clarkson TB, Kaplan IR, Adams MR. Psychological influences on the pathogenesis of arteriosclerosis among non human primates. *Circulation* 1987; 76 (suppl I):I29-I40.
44. Brooks RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13:112S-122S.
45. Fossum E, Hoiegggen A, Moan A, Rostrop M, Nordby G, Kjeldsen SE. Relationship between insulin sensitivity and maximal forearm blood flow in young men. *Hypertension* 1998; 32:838.