

Hipertensión arterial

Dirección: J. Díez

Hipertensión arterial (I). Aspectos fisiopatológicos

J. Díez y V. Lahera^a

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. División de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. ^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Definición de hipertensión arterial

La presión arterial (PA) es un parámetro cuantitativo muy variable, y se ha observado en estudios de población que sigue una distribución normal, con un ligero desplazamiento a la derecha; es decir, que la mayoría de la población presenta valores por encima de 130 y 85 mmHg de PA sistólica (PAS) y de PA diastólica (PAD), respectivamente. Por otra parte, la correlación existente entre la PA y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y muerte es positiva y continua para todos los valores de PA. No existe, pues, un valor específico de PA a partir del cual se produzcan las complicaciones cardiovascular y renal. Por tanto, la definición de la hipertensión arterial (HTA) como PA anormalmente elevada es arbitraria.

No obstante, y dado que desde el punto de vista práctico es preciso disponer de valores de referencia para evaluar y tratar a los pacientes, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la Sociedad Internacional de Hipertensión y el Comité Nacional Conjunto Estadounidense para la Prevención, la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (CNC) han establecido que la HTA se diagnostica cuando en varias ocasiones consecutivas la PAD es superior o igual a 90 mmHg o cuando la PAS es superior o igual a 140 mmHg^{1,2}.

Palabras clave:

Hipertensión arterial. Fisiopatología genérica. Hipertensión arterial esencial.

Correspondencia: Dr. J. Díez.
División de Fisiopatología Cardiovascular.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, s/n. 31080 Pamplona.
Correo electrónico: jadimar@unav.es

En términos generales se puede afirmar que la HTA afecta a 1 de cada 4-5 adultos. Dado que su prevalencia aumenta con la edad y que la sociedad actual evoluciona hacia el envejecimiento de la población, es de esperar que dentro de una década la HTA afecte a más del 50% de las personas adultas.

Patogenia de la hipertensión arterial

La HTA esencial, primaria o idiopática (HTAE) se define como la PA anormalmente elevada no asociada con enfermedades que cursan secundariamente con hipertensión (enfermedad renovascular, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, etc.) o a un trastorno monogénico hipertensivo (síndrome de Liddle, aldosteronismo corregible con glucocorticoides, déficit de 11 beta-hidroxilasa, etc.). El 95% de todos los pacientes hipertensos presentan una HTAE.

La HTAE es el resultado de un proceso en el que intervienen dos tipos de factores: los que inician la disregulación de la PA, o inductores, y los que determinan la elevación de la PA, o efectores (fig. 1)³. Como se detallará a continuación, se han descrito múltiples factores inductores y efectores, por lo que las interrelaciones posibles entre éstos son también múltiples. Ello determina la heterogeneidad patogénica y fenotípica de la HTAE y, a la postre, su carácter clínico de síndrome.

Factores inductores de la hipertensión arterial esencial

Genes

La gran mayoría de las enfermedades humanas tienen una base genética, pero aun dentro de una misma enfermedad hay variaciones debido a que existe más de un gen implicado en su desarrollo o a que un mismo gen se expresa de manera variable.

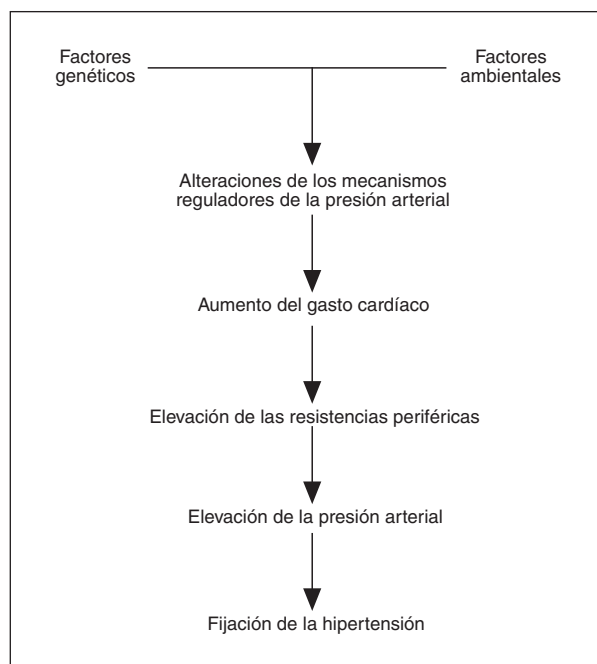


Figura 1. Esquema de la secuencia de acontecimientos que participan en el desarrollo de la hipertensión arterial esencial.

Desde un punto de vista general, existen dos grandes tipos de variaciones del ADN: las mutaciones y los polimorfismos. Las mutaciones se dan en menos del 1% de la población y se deben a modificaciones en la secuencia del ADN por deleciones, inserciones, duplicaciones, etc. Los polimorfismos afectan a más del 1% de la población y responden a variaciones de un nucleótido que aparecen puntual o repetidamente (minisatélites, microsátélites). A diferencia de las mutaciones, los polimorfismos no se asocian siempre con un fenotipo letal de enfermedad.

Los estudios de asociación o ligamiento utilizando genes candidatos (o sea, relacionables con la patogenia de la HTA) han permitido identificar hasta ahora un amplio número de genes o de *loci* cuyos polimorfismos se asocian significativamente con la HTAE; es decir, la prevalencia de HTAE es significativamente mayor entre los portadores de esos polimorfismos que entre los no portadores. Los genes así identificados se pueden clasificar en tres grupos⁴: a) los que codifican enzimas implicadas en la síntesis de sustancias vasoactivas; b) los que codifican receptores para sustancias vasoactivas, hormonas del metabolismo con propiedades vasoactivas y proteínas de señal acopladas a receptores, y c) los que codifican péptidos o proteínas con funciones diversas en la regulación de la homeostasis cardiovascular (precursores de sustancias vasoacti-

vas, sustancias vasoactivas propiamente dichas, proteínas implicadas en la reabsorción renal de sodio, factores de crecimiento con propiedades vasoactivas y proteínas de transporte de lípidos con actividad vascular).

Es preciso ser prudentes al considerar el valor patogénico de las asociaciones entre polimorfismos de genes candidatos y la HTAE. En primer lugar, porque es muy probable que aún no se hayan caracterizado la mayoría de los genes candidatos; en segundo lugar, porque los estudios de asociación o ligamiento son de limitado poder estadístico, y en tercer lugar, porque las interacciones de los genes entre sí y/o con los factores ambientales (epigenética) pueden condicionar críticamente la asociación de uno concreto con la HTAE. La aplicación a amplias muestras de población de los estudios genómicos que exploren sistemáticamente el genoma (utilizando microchips de ADN) y que detecten las interacciones existentes entre polimorfismos diversos (empleando potentes programas bioinformáticos) permitirá superar esas limitaciones en un futuro no muy lejano.

Factores ambientales

La prevalencia de la HTAE se asocia con la presencia de dos tipos de factores ambientales: unos propios del individuo y otros dependientes del medio. Los factores ambientales se reconocen como factores hipertensivos, o sea, que cuando se dan en un individuo con alguna variante genética de las señaladas anteriormente facilitan la elevación de la PA y el desarrollo de hipertensión⁵.

Entre los factores hipertensivos ligados al propio individuo, o endógenos, cabe señalar la raza negra, la edad avanzada, el sexo masculino, el estado hormonal (menopausia, resistencia a la insulina), la obesidad y la dislipemia. Entre los factores hipertensivos que dependen del medio, o exógenos, cabe señalar unos relacionados con el estilo de vida del sujeto y otros no relacionados con éste. Entre los primeros destacan factores alimentarios (elevada ingestión de sal y/o alcohol, baja ingestión de potasio y/o calcio), factores psicosociales (estrés) y factores relacionados con el grado de actividad física (vida sedentaria). Entre los segundos cabe señalar el lugar geográfico (la hipertensión es más prevalente en ciertas latitudes que en otras, incluso dentro de un mismo país) y el nivel sociocultural (que se relaciona inversamente con la prevalencia y la morbilidad de la hipertensión).

Interrelaciones genes-ambiente

Es fácil reconocer que el impacto final de los factores ambientales sobre la PA está claramente

condicionado por el sustrato genético individual. Así, por ejemplo, la ingestión elevada de sal sólo eleva significativamente la PA en la mitad de los sujetos. Ello es debido a que la capacidad hipertensiva de este factor ambiental está modulada por la sensibilidad o la resistencia a la sal de cada sujeto, lo que a su vez está ligada al control genético de la excreción renal de sodio (p. ej., en relación con polimorfismos del gen de la aducina alfa).

Por otra parte, mientras que algunos grupos han descrito asociaciones entre variaciones en genes que codifican proteínas del sistema renina-angiotensina (SRA) (el gen del angiotensinógeno, el gen de la enzima conversiva de la angiotensina [ECA] y el gen del receptor de tipo 1 de la angiotensina II [AT₁]) y la HTAE, otros grupos no han reproducido los resultados. El análisis de estos trabajos demuestra que el tipo de pacientes seleccionados y el lugar geográfico donde se realizaban los estudios podían ser determinantes a la hora de explicar la discrepancia de los resultados. Ello sugiere que los factores ambientales del individuo y/o del medio influyen sobre los genes candidatos, condicionando su mayor o menor impacto fenotípico hipertensivo.

A tenor de estas dos consideraciones previas se entiende que cualquier intento por elaborar modelos de las interrelaciones entre las variaciones genéticas y los factores ligados al ambiente es necesariamente especulativo, dadas las múltiples posibilidades combinatorias existentes. Sin embargo, Carretero y Oparil³ han propuesto recientemente un modelo que puede ser orientativo al respecto. Según estos autores existirían 4 tipos de sujetos, desde el punto de vista de la posible influencia de los polimorfismos de los genes candidatos sobre el valor de la PA (definido según los criterios del VI Informe del CNC): grupo 1: sujetos en los que la influencia determina que la PA se mantenga en un nivel óptimo (< 120/80 mmHg); grupo 2: sujetos en los que la PA es normal (≤ 135/85 mmHg); grupo 3: sujetos en los que la PA es normal-alta (130-139/85-89 mmHg), y grupo 4: sujetos con hipertensión (139/89 mmHg). La concurrencia de uno o más factores hipertensivos hará que la cifra de PA del sujeto pase a un nivel superior. Así, por ejemplo, en un sujeto del grupo 1 la existencia de obesidad comportaría que su PA óptima se elevase hasta ser normal; el consumo exagerado de alcohol en un sujeto del grupo 2 haría que su PA normal se elevase al nivel de PA normal alta; una mujer del grupo 3 que entrase en la menopausia e ingiriese poco calcio podría convertirse en hipertensa del grupo 4 y un hipertenso que ingiriese mucho sodio y poco

potasio, y viviera permanentemente estresado evolucionaría hacia estadios más graves de hipertensión.

Factores efectores de la hipertensión arterial esencial

Las interacciones entre los factores genéticos y los ambientales dan lugar a influencias desfavorables sobre los factores intermedios que regulan la PA. Como resultado de las alteraciones de esos factores se alteran los factores finales reguladores de la PA y ésta se eleva. Por tanto, la HTAE puede considerarse como el resultado de un proceso de disregulación de la PA.

Fenotipos intermedios

Entre los factores reguladores intermedios de la PA cabe destacar el equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras de origen endotelial; el control renal del volumen del líquido extracelular; el sistema nervioso simpático (SNS); la contractilidad del miocardio, y la estructura de la propia pared arterial. En la patogenia de la HTAE es necesario, pues, reconocer los siguientes fenotipos intermedios: disfunción endotelial con predominio de las sustancias vasoconstrictoras sobre las vasodilatadoras, y una implicación relevante de las especies reactivas del oxígeno⁶, retención renal de sal y agua propiciando la expansión del volumen del líquido extracelular⁷, hiperactividad simpática⁸, hipercontractilidad cardíaca⁹ y alteraciones estructurales de la pared arterial¹⁰.

Es interesante señalar que los tres primeros fenotipos intermedios mencionados podrían tener un origen común en la resistencia a la insulina, que está presente en la práctica totalidad de los hipertensos obesos y el 40% de los hipertensos no obesos¹¹. La resistencia a la insulina se produce como consecuencia del menor número de receptores de insulina o de alteraciones funcionales de éstos, lo que da lugar a una captación reducida de glucosa por parte del músculo esquelético y a una producción compensadora aumentada de insulina por el páncreas, con la consiguiente hiperinsulinemia.

Fenotipos finales

Los dos factores reguladores finales de la PA son el gasto cardíaco (GC) y las resistencias periféricas totales (RPT). Por tanto, en el proceso hipertensivo, los fenotipos finales resultantes son el incremento del GC y la elevación de las RPT. En estudios hemodinámicos efectuados por el grupo de Lund-Johanssen en amplios grupos de población seguidos durante varias décadas, se ha comproba-

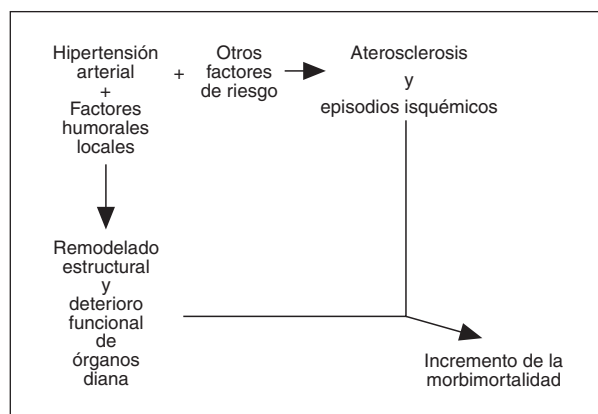


Figura 2. Esquema de las vías implicadas en la repercusión vascular y visceral de la hipertensión arterial.

do que en la HTAE existe una evolución cronológica de ambos fenotipos, de tal manera que en las fases iniciales del proceso es más importante el incremento del GC que el de las RPT, mientras que en las fases avanzadas sucede lo contrario¹².

Un área de creciente interés en la investigación de la HTAE es la de la respuesta dinámica del GC y de las RPT ante diferentes estímulos, como medio para objetivar la disregulación de la hemodinámica sistémica y los posibles factores implicados en ello¹³. El estímulo más utilizado es el ejercicio (efectuado en cinta rodante o en bicicleta estática). En los sujetos normotensos el ejercicio se acompaña de aumento del GC y descenso de las RPT. En los sujetos con HTAE ya diagnosticada, la respuesta al ejercicio se caracteriza por un incremento supranormal del GC y un descenso menor de las RPT. Un patrón similar de respuesta, aunque cuantitativamente menos intenso, se observa en los sujetos normotensos con antecedentes familiares de HTAE, lo que refuerza el papel del genoma en el proceso de disregulación de la PA que conduce a la HTAE.

Relevancia clínica de la hipertensión arterial

Los pacientes con HTA tienen menor esperanza de vida que los sujetos normotensos, debido a la elevada morbimortalidad que presentan¹⁴. Esa morbimortalidad es el resultado tanto de que en el organismo del hipertenso está favorecido el desarrollo de aterosclerosis¹⁵, como de que en los órganos diana de la HTA están actuando una serie de factores lesionales mecánicos (fundamentalmente relacionados con la sobrecarga mecánica impuesta por el incremento de la presión del pulso)¹⁶ y humorales (es el caso de sustancias vasoactivas como la angiotensina II, factores de crecimiento como el

factor de crecimiento de transformación beta y citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa)¹⁷ (fig. 2).

La HTA, la hipercolesterolemia y el tabaquismo constituyen los tres factores de riesgo principales para el desarrollo de aterosclerosis. Por ello, la HTA es el principal factor causante de los ictus cerebrales aterotrombóticos, el segundo factor causante de los infartos de miocardio y el tercer factor causante de la enfermedad aterosclerótica ocluyente de las extremidades. Estos datos dan una idea del papel que desempeña la HTA en la elevada morbimortalidad asociada a la aterosclerosis.

La conexión HTA-aterosclerosis es especialmente importante en el caso de los pacientes con HTAE y resistencia a la insulina¹⁸. En estos casos, la HTA se asocia frecuentemente a dislipemia, intolerancia a la glucosa y obesidad e hipertensión, dando lugar al denominado "síndrome X metabólico", que presenta un elevado riesgo cardiovascular.

Pero además, la HTA daña la estructura y la función de los parénquimas de aquellos órganos considerados diana de la misma, como el cerebro, el corazón y el riñón. Por ello, la HTA es un determinante crítico del desarrollo de deterioro cognitivo cerebral, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Es importante reseñar que mientras que la incidencia y la prevalencia de complicaciones ateroscleróticas asociadas a la HTA ha descendido en las últimas 2 décadas, la frecuencia de aparición de compromiso funcional en órganos como los mencionados está creciendo de manera exponencial en los últimos años entre la población hipertensa^{1,2}. Dado que el envejecimiento de la población facilita el desarrollo de este problema, se comprende bien la dimensión casi epidémica que puede llegar a alcanzar en las próximas décadas¹⁹.

Bibliografía

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
3. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-335.
4. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-1878.
5. Sever PS, Poulter NR. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. *J Hypertens* 1989; 7 (Supl 1): S9-S12.
6. Sowers JR, Izzo JL. Endothelial dysfunction. En: Izzo JL, Black HR, editores. *Hypertension Primer*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 167-169.
7. Alderman MS. Salt, blood pressure, and human health. *Hypertension* 2000; 36: 890-893.

8. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-1988.
9. Crager MA, Gerhard MD. Hyperkinetic hypertension and vascular hyperresponsiveness. En: Izzo JL, Black HR, editores. *Hypertension Primer*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 113-114.
10. Fortuño MA, Hernández M, Díez J. Alteraciones de la estructura y la composición de la pared vascular en la hipertensión arterial. En: Díez J, editor. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 93-108.
11. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136-141.
12. Lund-Johansen P, Omvik P. Hemodynamic patterns of untreated hypertensive disease. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension. Pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Nueva York: Raven Press, 1995; 323-342.
13. Fouad-Tarazi F, Izzo JL. Hemodynamic profiles and responses. En: Izzo JL, Black HR, editores. *Hypertension Primer*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 115-117.
14. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000; 13: S3-S10.
15. Agmon Y, Khanderia BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon M et al. Independent association of high blood pressure and aortic stenosis. A population-based study. *Circulation* 2000; 102: 2087-2093.
16. Wilkinson IB, Cockcroft JR. Mind the gap: pulse pressure, cardiovascular risk, and isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1315-1317.
17. Cohn JN. Arteries, myocardium, blood pressure and cardiovascular risk: towards a revised definition of hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 2117-2124.
18. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
19. Díez J, Laviades C. Los retos de la hipertensión arterial en el siglo XXI. *Nefrología* 1999; 19: 487-491.