

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Mecanismos involucrados en la regulación normal de la presión arterial y en la génesis de hipertensión

Dra. Gloria Valdés Stromilli
Profesor Adjunto de Medicina
Departamento de Nefro-Urología

La presión arterial es la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes arteriales. Es un valor variable, que configura a lo largo del ciclo cardíaco una curva con dos puntos extremos: la presión arterial sistólica, dependiente del volumen sistólico y de las características de la cámara que lo recibe (elasticidad y tamaño), y la presión arterial diastólica, dependiente de la resistencia periférica y del intervalo diastólico.

Para comprender las alteraciones que generan hipertensión arterial es necesario conocer los mecanismos responsables de la regulación normal de la presión. A continuación se describirán algunos de los múltiples factores que regulan estas variables.

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Es el responsable de los cambios agudos, como la respuesta a modificaciones de posición, tensión emocional, ejercicio. Los componentes más importantes de este sistema son receptores en la periferia (baro y quimiorreceptores), centros suprabulbares y corticales, del hipotálamo anterior (inhibidor), hipotálamo posterior (excitatorio) y centros bulbares. Sus fibras eferentes se proyectan al hipotálamo, al núcleo preganglionar vagal del bulbo y a los simpáticos de la médula espinal. Estos dos últimos estimulan a las fibras postganglionares, las que liberan acetilcolina y noradrenalina, los efectores finales.

Su compromiso en la hipertensión arterial esencial se apoya en el efecto hipotensor de bloqueadores de la acción simpática (metildopa, clonidina, guanabenz, minipres) y en la presencia de índices de hiperactividad adrenérgica, como taquicardia, aumento de la contracción sistólica, hipertensión ortostática e hiperreninemia en las primeras etapas de la hipertensión arterial esencial.

En este sistema se pueden producir elevaciones de la presión arterial mediante modificaciones en:

- Sensibilidad de los baroreceptores (arteritis, ateroma o cirugía carotídea, *resetting* por hipertensión previa).
- Estimulación de la actividad hipotalámica a través del estrés.
- Hiperactividad adrenérgica del centro vasomotor, ya sea esencial o secundaria a estimulación paroxística (epilepsia autonómica).
- Mayor liberación de noradrenalina en la terminación nerviosa.
- Hipersensibilidad de los receptores.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Interviene en cambios agudos, como los posturales, y en cambios en el mediano plazo, como los determinados por depleciones de volumen. La renina es sintetizada principalmente por el riñón en el aparato

yuxtaglomerular, el cual es estimulado por la disminución de tensión de la arteriola aferente (hipotensión sistémica o intrarrenal), por disminución de la llegada de NaCl a la mácula densa (régimen hiposódico, disminución de filtrado glomerular, diuréticos), por estimulación simpática y por la acción de calcireína y prostaglandina.

Renina actúa sobre el angiotensinógeno de origen hepático y lo convierte en angiotensina I, deca péptido que por acción de la enzima de conversión pierde dos aminoácidos y se transforma en angiotensina II. Este es un potente vasoconstrictor por su acción específica; además, posee efecto sobre el centro vasomotor del bulbo, sobre la liberación de vasopresina (vasoconstrictora, antidiurética), potencia a noradrenalina en la placa sináptica y es estímulo de aldosterona, mineralcorticoide que aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo distal, causando expansión de volumen extracelular y enriquecimiento celular de sodio, que potencia la reactividad.

Las situaciones clínicas en que el sistema renina-angiotensina-aldosterona es responsable de hipertensión son:

- Hipertensión arterial esencial hiperreninémica
- Hipertensión renovascular.
- Hipertensión maligna.
- Nefropatías con importante distorsión de la vasculatura renal (pielonefritis y glomerulonefritis crónica).
- Excepcionales casos de tumor secretor de renina

La aldosterona u otros mineralocorticoides intermedios pueden aumentar secundariamente a adenoma o hiperplasia de la corteza suprarrenal o a defectos de síntesis esteroideal.

SODIO Y CALCIO

Existe una clara correlación positiva entre la ingesta de sal y la prevalencia de hipertensión, en estudios de poblaciones. Desde el punto de vista individual, la restricción de sodio causa descensos de presión cuya magnitud depende generalmente de la intensidad de la restricción, mientras que su aumento eleva la presión en hijos de hipertensos y en hipertensos lábiles, e incrementa la actividad simpática eferente, exagerando las respuestas vasoconstrictoras reflejas. La asociación entre sal e hipertensión no es simple y homogénea, habiéndose descrito hipertensos sensibles e insensibles a la sal.

En la década de los 80, el rol del calcio en la reactividad vascular ha sido apoyado por el eficaz efecto hipotensor de los antagonistas de calcio. La magnitud de éste es habitualmente proporcional a la cuantía de la hipertensión, sugiriendo que actúa directamente sobre los mecanismos generadores de hipertensión. Blaustein ha propuesto una relación entre

el enriquecimiento de sodio y la reactividad vascular, a través del intercambio Na-Ca en la membrana celular, que causaría un aumento del Ca intracelular secundario al ingreso de sodio. En músculo liso arteriolar, el aumento de Ca citoplasmático, por ingreso de Ca extracelular y liberación del Ca del retículo sarcoplásmico, activa a la enzima miosina-quinasa, la que fosforila a la cadena liviana de miosina y permite la unión a actina, lo que se traduce en vasoconstricción.

VOLUMEN PLASMÁTICO

El individuo normal regula el volumen plasmático por una fina relación entre la excreción de sodio y agua y la presión arterial. Esta regulación se pierde en algunas hipertensiones esenciales (hipervolémica-hiporreninémica-sensible a diurético), en el deterioro de función renal y en algunos hiperaldosteronismos primarios, con lo que se eleva el volumen plasmático y se provoca alza tensional, por un desequilibrio de la relación continente/contenido. Si esta hipervolemia se acompaña de falta de complacencia venosa, aumentan la fracción central del volumen intravascular, el llenado sistólico y el gasto cardíaco.

En el otro extremo existen situaciones de gran elevación de resistencia periférica en las que el volumen plasmático está disminuido, debido a que la menor complacencia del árbol vascular altera la relación intra/extravascular del volumen extracelular.

Se ha descrito una correlación inversa entre el volumen plasmático y la resistencia en feocromocitomas, hipertensión esencial, hipertensión renovascular y algunos hiperaldosteronismos primarios. La alta frecuencia de una correlación inversa entre el volumen plasmático y resistencia periférica llevó a Laragh a postular que las hipertensiones arteriales se distribuyen entre dos extremos de un espectro: intensa vasoconstricción renindependiente (hipertensión maligna), por un lado, e hipervolemia y supresión de renina por otro (hiperaldosteronismo primario). La realidad clínica ha mostrado que si bien en grandes líneas esta hipótesis es correcta, no pueden dejar de considerarse las influencias que sobre la vasoconstricción ejercen el sistema adrenérgico, el intercambio celular de sodio y los factores vasoactivos endoteliales.

COMPLACENCIA AORTICA

Existen también factores mecánicos que modifican la presión arterial sistólica, que depende del volumen eyectado en cada sístole (fuerza contráctil del ventrículo izquierdo), y de la elasticidad y capacidad de la aorta. La elasticidad disminuye a lo largo de la vida por la aterosclerosis o por pérdida de las fibras elásticas y aumento del contenido de calcio y tejido fibroso de la pared vascular. La coartación de aorta, en la cual existe una importante disminución de capacidad de la cámara receptora del gasto cardíaco, es otra causa de hipertensión sistólica.

A continuación se mencionan algunas áreas que han emergido recientemente, o cuya responsabilidad sobre la regulación de la presión normal y génesis de la hipertensión arterial, si bien incierta, es altamente probable.

SISTEMA CALICREINA-CININAS

La calicreína glandular, al actuar sobre cininógeno, sustrato de origen hepático, produce cininas, potentes vasodilatadores con efecto diurético y natriurético, con acción estimuladora de PGE₂ (principal prostaglandina vasodilatadora renal) y de prostaciclina. Calicreína es sintetizada en diversos órganos (riñón, glándulas salivales, intestino, paredes aórticas, hipófisis). Desde el punto de vista de la presión arterial sistémica, la más importante sería calicreína renal, sintetizada en el túbulo de conexión. Sus acciones más aceptadas son la vasodilatación local y el manejo de agua y electrolitos, pero existen hechos que sugieren una acción sistémica. En humanos, sugieren un rol del sistema calicreína-cininas el déficit de su excreción urinaria en negros, población proclive a la hipertensión, y en la hipertensión inducida por el embarazo. Otros apoyos al rol sistémico del sistema calicreína-cininas son los efectos hipotensores de inhibidores de enzima de conversión (bloqueadores de

la inactivación de bradicinina) en situaciones de reninas bajas, así como de la suplementación oral de potasio (estimula calicreína renal).

FACTORES VASOACTIVOS ENDOTELIALES

El endotelio se consideraba como un revestimiento inerte que sufría el impacto mecánico de la hipertensión. En la década pasada se encontró en las paredes endoteliales enzima de conversión, calicreína glandular, capacidad de sintetizar prostaciclina y factor relajador derivado del endotelio ("endothelium derived relaxing factor" o EDRF).

Prostaciclina (PGI₂) no sólo relaja al músculo liso subyacente, sino que aumenta la metabolización de ésteres de colesterol, disminuye la acumulación de colesterol por macrófagos, el depósito de plaquetas y la liberación de factores de crecimiento que causan engrosamiento de la pared vascular. Un déficit de prostaciclina participa en el alza tensional, los fenómenos de coagulación y las alteraciones de la perfusión uteroplacentaria de la preeclampsia.

Otro importante vasodilatador y vasculoprotector es el EDRF, que ha sido identificado como óxido nítrico que se origina de L-arginina; su síntesis es estimulada por acetilcolina y bradicinina. Apoyan un rol del EDRF en el control de la presión arterial la demostración de un déficit de su generación en hipertensos y la importante vasoconstricción lograda al inhibir su síntesis en normotensos. Al igual que PGI₂, EDRF inhibe la agregación plaquetaria y disminuye el efecto de los factores que estimulan la proliferación vascular.

Pocas sustancias han sido objeto de una investigación tan acelerada como endotelina, péptido de 21 aminoácidos generado de la "gran endotelina", de 38-39 aminoácidos, descrita en 1988 y que ya ha sido sintetizada. Es el más potente vasoconstrictor conocido, diez veces mayor que angiotensina II. Los niveles plasmáticos muy bajos sugieren un rol local; éstos se encuentran elevados en hipertensos y en preeclámpticas.

HORMONA NATRIURETICA AURICULAR

Es un péptido de 28 aminoácidos liberado por los miocitos de la aurícula derecha en respuesta al estrechamiento. Posee un potente efecto natriurético, suprime renina y causa descenso de presión arterial. Su rol en hipertensión es aún incierto, y a pesar que pudiera esperarse un déficit, se han encontrado niveles elevados en distintos tipos de hipertensión.

INSULINA

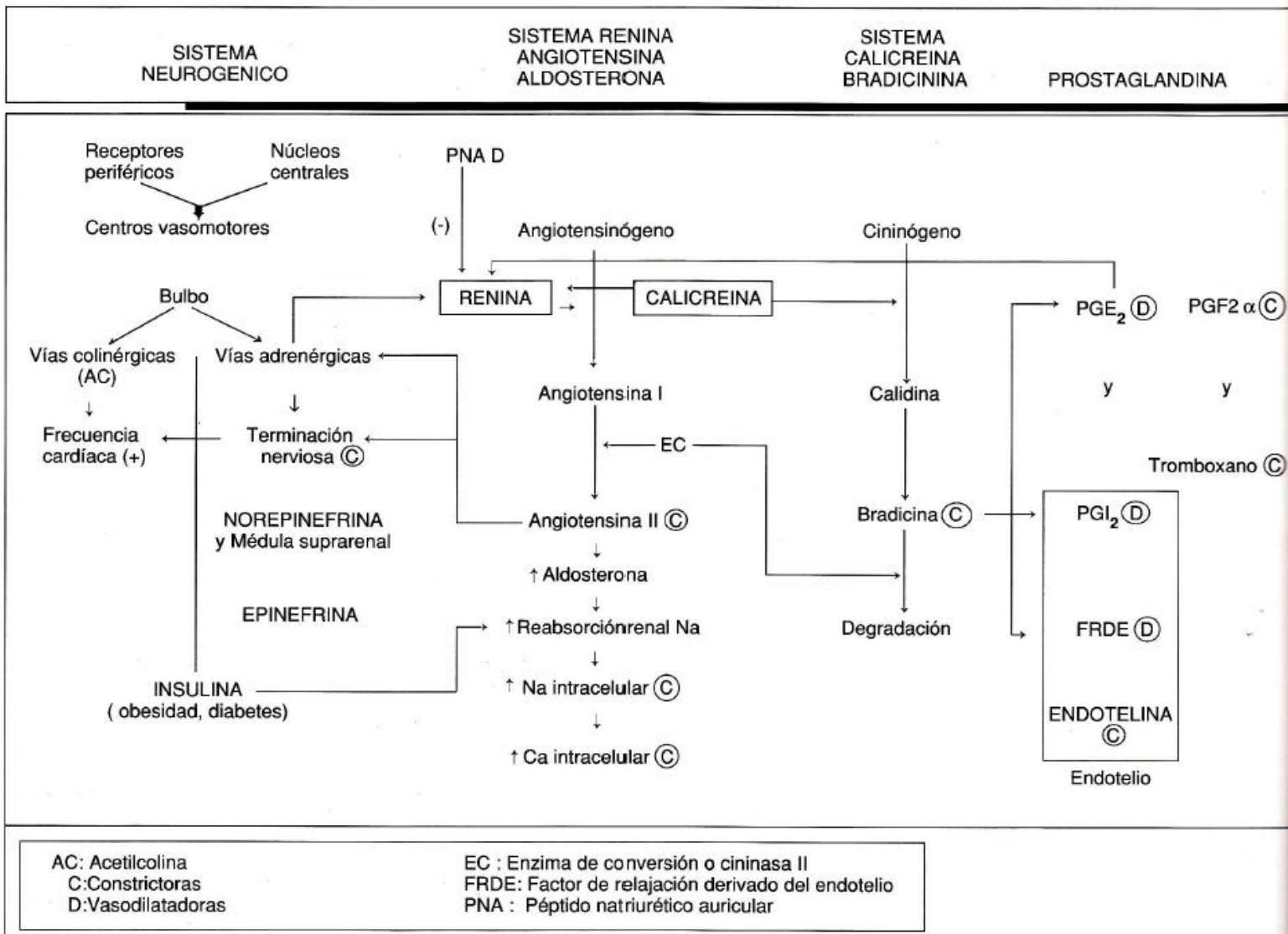
El estudio de las causas de hipertensión arterial en la obesidad ha detectado un rol central de insulina, aumentada por la resistencia propia del sobrepeso. La importancia de este aspecto, especialmente en relación a diabetes, ha hecho que este punto sea expuesto en detalle en otro artículo de este número.

CONCLUSION

Se han descrito algunos de los diversos sistemas que intervienen en el control normal y patológico de la presión arterial, que ejercen sus acciones por vías neurogénicas, endocrinas (a distancia), paracrinas (sobre estructuras vecinas) y autocrinas (sobre las mismas células).

Este breve análisis permite comprobar lo complejo de la regulación normal y las múltiples posibilidades de llegar a hipertensión (Figura 1). Es fácil comprender que en la mayoría de las situaciones con hipertensión se produzcan modificaciones de varios sistemas y una desregulación de los sistemas indemnes, que se vuelven incapaces de retornar la presión arterial a los niveles normales. Page visualizó en 1948 a la hipertensión arterial como una alteración de todos los sistemas interrelacionados en el control de presión arterial. El tiempo le ha dado la razón y ha agregado nuevos componentes al mosaico propuesto.

Figura 1. Sistemas reguladores de presión arterial y sus relaciones.



REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Albertini R. Sistema adrenérgico y presión arterial. En: Valdés G, Pérez J, Román O, Zárate H: Hipertensión arterial. Editorial Mediterráneo, Santiago, 1989; 49-69.
2. Blaustein M. Sodium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. Am J Physiol, 1977; 232:C165-C173.
3. Dzau VJ, Gibbons GH. Cell biology of vascular hypertrophy in systemic hypertension. Am J Cardiol, 1988; 62:30G-35G.
4. Roessler E. El sistema renina-angiotensina aplicado a la clínica. En: Valdés G, Pérez J, Román O, Zárate H: Hipertensión arterial. Editorial Mediterráneo, Santiago, 1989; 70-85.
5. Vane J, Angard EE, Botting RM. Regulatory function of the endothelium. New Engl J Med, 1990; 323:27-36.
6. Vio C. Sistema calicreina cininas, prostaglandinas e hipertensión. En: Valdés G, Pérez J, Román O, Zárate H: Hipertensión arterial. Editorial Mediterráneo, Santiago, 1989; 86-101.
7. Yanisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by the endothelial cells. Nature, 1988; 332:411-415.