



# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad:  
**HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Tema:  
**FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Dr. Emilio Roessler



## FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

Dr. Emilio Roessler  
Campus Oriente

La comprensión de los mecanismos patogénicos involucrados en la Hipertensión Arterial (HTA), permite elegir e interpretar adecuadamente sus estudios y tratamientos.

En un circuito hidráulico cerrado donde el fluido circula impulsado por una bomba con eyección intermitente:

$$\text{PRESIÓN} = \text{VOLUMEN DE EYECCIÓN} \times \text{RESISTENCIA}$$

En el sistema circulatorio la Presión Arterial (PA):

$$\text{PA} = \text{VOLUMEN DE EYECCIÓN} \times \text{RESISTENCIA PERIFÉRICA.}$$

El GASTO CARDÍACO dependen de:

- Volumen de eyección
- Frecuencia cardíaca.

El volumen de eyección dependen de:

- Energía contractil dependiente de:
  - Factores propios del músculo cardíaco
  - Catecolaminas
- Retorno venoso dependiente de:
  - *Volemia*, gobernada por el manejo renal del sodio en respuesta a señales hormonales (aldosterona, Angiotensina, péptido natriurético, prostaglandinas)
  - *Tono venoso, dependiente de catecolaminas*

La RESISTENCIA PERIFÉRICA (RP) depende del diámetro de los vasos de resistencia (arteriolas) que está determinado por el balance entre estímulos vasodilatadoras y vasoconstrictoras y además influye la estructura (grosor de la pared) y reactividad del vaso.

- Los estímulos vasoconstrictores son las *Catecolamina, Angiotensina-2 Aldosterona, Endotelina* y algunas *Prostaglandinas*
- Los estímulos vasodilatadores están dados por *Oxido Nítrico, Bradiquininas*, la mayoría de las *Prostaglandinas* y otros tales como *Medulipina, Adrenomedulina*.

La PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA depende además y en forma muy importante de la calidad de la pared aórtica. Si esta es elástica absorbe un porcentaje importante de la energía transmitida al volumen eyectado en la sístole, amortiguando el incremento sistólico de la presión del sistema pero, si las paredes son rígidas, toda la energía contráctil se transmite a la sangre, con un incremento importante de Presión Arterial Sistólica.

El Riñón juega un papel central en la regulación de la PA: como efector permitiendo que aumente o disminuya el VEC (VEC) según las necesidades fisiológicas. y produciendo sustancias vasoactivas, tanto tensopresoras como depresoras.

Cada uno de estos reguladores de la PA ha sido estudiado en relación con su papel en la génesis de la HTA esencial y Secundaria. Analizaremos los modelos experimentales y evidencias clínicas que ilustran su participación en la HTA experimental y clínica.

## I .- PARTICIPACIÓN DEL SIMPÁTICO.

En ratas la lesión experimental del núcleo del *tractus solitario* de la médula produce hipertensión lábil.

También se ha demostrado aumento de la actividad simpática en ratas hechas hipertensas por aumento de su contenido de sodio, mediante NaCl y DOCA<sup>1</sup>. En ellas los niveles de catecolaminas están elevados a más del doble que en sus controles normotensas.

En clínica la generación de HTA por la no modulación de la actividad del simpático está perfectamente representada en feocromocitoma, crisis hipertensivas durante las “tormentas adrenérgicas” post supresión brusca de Clonidina o consumo de cocaína.

Existen evidencias de hiperactividad simpática en algunas subpoblaciones de hipertensos esenciales. Ello es particularmente evidente en hipertensos jóvenes en quienes se han encontrado mayores niveles de Catecolaminas circulantes junto con manifestaciones clínicas de hiperactividad simpática tales como taquicardia, mayor incremento de la presión en posición de pie y sudoración fácil. La buena respuesta de dichos pacientes a clonidina y betabloqueadores, apuntan en el mismo sentido.

En algunos pacientes HT se ha demostrado mayor actividad simpática a nivel del territorio muscular, mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca, aumento de la reactividad vascular ante la NorAdrenalina (NAD).

Extremadamente interesante es haber demostrado hiperactividad simpática en hijos normotensos de padres hipertensos. Uno de los experimentos más elegantes realizado en humanos, es aquel que demostró en normotensos con alta carga genética de hipertensión, que durante el stress intelectual al resolver problemas matemáticos, entraron en antinatriuresis, a diferencia de sus controles quienes excretaron una cantidad de sodio levemente mayor que en la basal.

Otros investigadores han encontrado que hijos normotensos de hipertensos durante el stress tienen aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial, NAD y del sodio leucocitario en relación a los controles y reducción de la vasodilatación post ejercicio. Además en ellos se ha encontrado mayor densidad de alfa-2 receptores plaquetarios.

En hipertensos esenciales sus niveles de renina se normalizan al igual que sus presiones arteriales al darles propranolol, demostrándose así como la hiperactividad renínica es secundaria, al menos en parte, a un mayor tono simpático.

Extremadamente interesantes son los hallazgos reportados por el neurocirujano P. Jannetta quien pensando que diversas patologías de nervios craneanos tales como espasmo hemifacial, neuralgia del trigémino, eran producidas por compresión de estos nervios por un asa de un vaso arterial vecino, implantó un artefacto plástico entre el vaso y el nervio en cuestión. En 1000 pacientes intervenidos por compresión de la cara lateral izquierda de la médula, 42 eran HT, controlándose la PA en el 76 %. Posteriormente se ha comunicado HTA experimental en babuinos, conectando un balón instalado en cara ventrolateral de la médula con otro en aorta torácica para obtener una compresión pulsátil continua de la médula.

En un estudio de autopsia, se encontró compresión vascular ventrolateral izquierda de la médula de 24 de 24 hipertensos pero en ninguno de 10 hipertensos renovasculares y en ninguno de 21 normotensos estudiados.

Un estudio con Resonancia Nuclear Magnética mostró este tipo de compresión en 20 de 24 HT esenciales vs sólo 2 de 12 hipertensos nefrogénicos y 1 de 14 normotensos.

---

<sup>1</sup> DOCA= Desoxicorticosterona (un mineralocorticoide)

Lo rescatable de todos los hechos aquí señalados es que no solo en la patogenia de algunas HTA secundarias el simpático juega un papel importante, si no que hay subpoblaciones de HT esenciales, como los jóvenes e hiperreninémicos, en quienes el aumento del tono adrenérgico es un hecho importante y manipulable, con b-Bloqueadores y a 2-agonistas Centrales como la Clonidina.

## II.- EXPANSION DEL VOLUMEN EXTRACELULAR (VEC).

La expansión del VEC es el mecanismo más importante y a veces único, en la génesis de del alza de la PA en varios modelos de HTA esencial y secundaria. El Sodio y el anión que lo acompañan, forman el 90 % de los iones que dan osmolaridad efectiva al VEC. Por tanto, el tamaño de este último dependerá de la cantidad total de sodio del organismo. Cualquier dificultad en la excreción de sodio significará un balance positivo del mismo con expansión del VEC y eventual alza de la PA.

Un riñón sano perfundido a una presión normal es capaz de excretar todo el aporte de sodio que se recibe diariamente. Este se puede aumentar hasta seis veces, sin que aumente la presión arterial, pues a mayor aporte hay mayor eliminación, sin producirse una expansión del VEC, y por tanto sin variar la presión arterial. **(FIGURA 1)**

En todos los experimentos y situaciones clínicas que expondremos a continuación, lo anterior no ocurre, produciéndose un balance positivo de sodio y expansión del VEC hasta que aumenta la presión a tal nivel, que la presión de perfusión renal entonces alcanzada permite aumentar la excreción de sodio quedando en balance a expensas de un nuevo estado de equilibrio con expansión del VEC e HTA. **(FIGURA 2)**. Algunos de los modelos en los que es necesario tener una mayor presión arterial-presión de perfusión renal para quedar en balance de Na son:

- Hipertensión *Sodio-DOCA*
- Hipertensión por *nefrectomía Parcial*
- *Ratas de Dahl Sodio Sensibles:*
- *Nefroesclerosis*
- *Oligonefronia y bajo peso al nacer:*

### a.-Hipertensión *Sodio-DOCA (desoxicorticosterona)*

En animales de experimentación se ha logrado inducir HTA por la expansión del VEC mediante administración de Sodio y un mineralocorticoide sintético, DOCA. Este último dificulta la excreción del sodio aportado al aumentar su reabsorción tubular. Cuando se administra DOCA, el VEC se expande progresivamente pero este balance positivo de Na se comienza a limitar por el encendido de factores natriuréticos y al 5º día del experimento, se vuelve a excretar la misma cantidad de Na administrado (fenómeno de "escape") pero, este equilibrio se logra con un VEC expandido y la PA aumentada. El fenómeno de *escapa* aparece por acción del Péptido Auricular Natriurético (PAN), prostaglandina E2 (PG E 2), Kalicreina-Kinina, y supresión de la actividad de los sistemas tensopresores.

*En suma los efectos del mineralocorticoide son:*

- *Expansión del VEC, sin edema por el fenómeno de escape*
- *HTA.*
- *Hipokalemia*
- *Supresión de la actividad renínica del plasma (ARP) por perfusión renal con alta presión y un VEC expandido.*

En humanos el equivalente de este modelo de HTA es el Hiperaldosteronismo Primario producido por diversas causas que lo que tienen en común es una producción autónoma de Aldosterona **(Ver Capítulo XXX, Hipertensión Secundaria)**

### **b.-Hipertensión por nefrectomía Parcial:**

Otros modelos en los que se produce HTA por aumento del contenido de Na con la consecuente expansión del VEC, son aquellos en que se dificulta su excreción reduciendo la masa renal. En algunos experimentos se practica nefrectomía 5/6 y en otros nefrectomía total. En todos estos se logra HTA, expansión del VEC, supresión de la ARP y, la HTA se controla suprimiendo el sodio de la dieta o removiendo VEC con diálisis. La contrapartida clínica de los modelos anteriores son la Enfermedad Renal Crónica en etapas avanzadas, final de la 4 y en etapa 5.

Es un hecho conocido que a los pacientes en hemodiálisis crónica, funcionalmente anéfricos en lo que a regulación de la volemia se refiere, su PA se controla normalizando el VEC mediante ultrafiltración durante diálisis. **(FIGURA 3)**.

### **c.-Nefroesclerosis:**

Cuando en un hipertenso aparece nefroesclerosis se produce un balance positivo de Na por que la isquemia nefronal determina un aumento de su reabsorción y luego, la reducción del número de nefrones llega a un punto crítico dificultándose su excreción. El resultado de lo anterior es expansión del VEC y aumento de la PA. Es un hecho clínico conocido, que en presencia de nefroesclerosis, el control de la PA es muy difícil sin el uso de diuréticos.

### **e.-Ratas de Dahl:**

Otro modelo de HTA mediada por aumento del contenido de Na, por tanto de la volemia es el que Dahl logró al obtener dos cepas de ratas, unas que se hacían hipertensas en dieta con sal, y otras que al ingerir sodio no hicieron HTA. A las primera las llamó Na sensibles, conocidas como Dahl-S y las segundas sodio resistente, conocidas como Dahl-R.

Con el tiempo se supo que la condición de sodio sensibilidad es por una incapacidad funcional renal para excretar una carga de Na a una PA normal. Este logra ser excretado sólo después de un alza de la PA ante la expansión de VEC producida por dicha carga. Si se trasplanta un riñón de una rata Dahl-S a otra Dahl-R, esta última se hace hipertensa, y ante lo inverso ocurre lo contrario. Se ha demostrado que los riñones aislados de ratas Dahl-S deben ser perfundidos a una presión hasta un 47 % más elevada que los riñones R para excretar la misma cantidad de Na.

El modelo de hipertensión obtenido en las ratas Dahl es extremadamente interesante al poner en evidencia como en la hipertensión puede haber un interjuego entre la carga genética y el medio ambiente, en este caso la ingesta de Na, que pone en evidencia un trastorno genético. En seres *humanos* también hay observaciones similares. Curtis comunicó remisión a largo plazo de la HTA en 6 pacientes de raza negra, hipertensos esenciales trasplantados con riñones de normotensos y, a la inversa, trasplantar a normotenso riñones de hipertensos aumenta las probabilidades de desarrollar HTA post trasplante.

### **f.-Sodio sensibilidad en humanos:**

Al confrontar estos hechos con la epidemiología, no puede escapar el hecho que la prevalencia de hipertensión en las diferentes culturas, se relaciona directamente con su ingesta de sodio **(FIGURA 4)**.

El estudio *Intersalt Cooperative Reseach Group* midió la excreción de Na y la PA en 10079 personas con edades entre 20 y 59 años en 52 lugares diferente del mundo, mostrando una relación positiva y significativa entre la ingesta de Na y PAS y PAD.

Si a *recién nacidos hijos de hipertensos* se les reduce el aporte de sodio en un 50 %, al ser comparados con controles a los 6 meses de edad se observa que en el 50 % hay una caída de la PAS en - 2,1 mmHg. El 35 % pudo ser seguido hasta los 15 años observándose en quienes fueron asignados a una dieta baja en Na una PA de 3,6/2,2 mmHg menor que los controles.

Finalmente es un hecho clínico demostrado que los HT con restricción moderada de Na, aporte de 75 a 100 mEq/día, reducen su PA.

¿Por que el aumento de la ingesta de sodio condiciona HTA? Por un lado la expansión del VEC condiciona un aumento del gasto cardíaco, que se traduce en aumento del flujo tisular y en ese momento por fenómenos de autorregulación se produce vasoconstricción periférica, la que si bien mantiene constante el flujo capilar, hace subir la PA por aumento de la RP.

Una larga serie de datos experimentales aislados que muestra relación entre alta ingesta de Na y aumento del Ca intracelular, catecolaminas plasmáticas, y un aumento no efectivo del PAN. Las explicaciones más integradoras de estos hechos clínicos y experimentales son aquellas relacionadas con el concepto de "sensibilidad al sodio". En el 50% de los HT esenciales y en el 26 % de los normotensos, se ha demostrado una dificultad para excretar una carga de sodio. Usando el mismo concepto del modelo experimental de las ratas Dahl, a estas personas se las denominan "Sodio Sensibles".

Extremadamente interesante es el que la sensibilidad al sodio se asocia a otros importantes defectos funcionales vistos en hipertensos tales como resistencia a la insulina, microalbuminuria y pérdida de la normalización nocturna de la PA. Diversas explicaciones se han invocado en la causa de la sodio sensibilidad: Aumento de la reabsorción de sodio en túbulo proximal por baja de las Kininas intrarrenales,

- No supresión de la Renina generada localmente en el glomérulo con la expansión del VEC
- Secreción paradójica del PAN
- Aumento de la actividad bomba Na/H+
- Aumento del Tono Simpático que dificulta la excreción de Na.
- Presencia de una sustancia uabaño símil
- Menor distensibilidad arterial que explicaría un aumento desproporcionado de la PA con cargas salinas.

### III.- SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA .

#### **a.- Hipertensión Renovascular**

Los hallazgos experimentales y clínicos de la Hipertensión Renovascular (HT-RV) permiten valorar el papel del sistema Renina-Angiotensina tanto en este tipo de HTA como, en algunos HT esenciales.

Se entiende por Hipertensión Renovascular aquella producida por hipoperfusión renal unilateral, bilateral o segmentaria, secundaria a enfermedad de la arteria renal principal o de sus ramas.

La patogenia de la HT-RV ha dado lugar a extensas líneas de investigación desde 1934, cuando Goldblat produjo HTA experimental en perros mediante nefrectomía unilateral y estrechamiento de la arteria renal del riñón remanente. Estos experimentos han contribuido a entender la HT-RV, y también algunos aspectos de la HTA esencial.

Goldblat diseñó básicamente tres modelos experimentales de HT-RV, todos con contrapartida clínica:

1. "Dos riñones y un clip " (2K 1C)
2. "Un riñón y un clip " (1K 1C).
3. "Dos Riñones, dos clip" (2K 2C).

En el primero, 2K 1C, la HTA se produce al estrechar el lumen de la arteria renal de un lado dejando intacta la contralateral. En el modelo 1K 1C, se estrecha la arteria renal de un lado y se practica nefrectomía contralateral. En el tercero, se estrechan las arterias renales de

ambos riñones. Tanto en el segundo como en el tercero ocurre lo mismo: hipoperfusión de toda la masa nefronal existente, a diferencia del primero, en el que el 50 % de la masa nefronal está perfundida normalmente y la otra mitad está hipoperfundida. Para simplificar la discusión nos referiremos a los modelos 1K1C y 2K2C como HTA 1K1C.

*a.- Hipertensión renovascular 2K 1C:*

En este modelo, en una primera etapa la HTA es dependiente de renina liberada por hipoperfusión renal unilateral, la cual determina generación de angiotensina II (AII) responsable del aumento de la RP y aumento de aldosterona. Lo anterior se demuestra al obtener normotensión con saralasin, un competidor de la Angiotensina II; con Losartan, un bloqueador de los receptores AT-1 de AII o con Inhibidores de la enzima convertidora (IEC). El riñón contralateral, intacto y perfundido a presión elevada previene la expansión exagerada del VEC inducida por A II, por su acción tubular y por el hiperaldosteronismo secundario por ella inducido. Resumiendo, el modelo 2K 1C se caracteriza en los períodos iniciales por:

- Aumento de Renina-AII
- Volemia normal
- Velocidad de filtración glomerular cercana a lo normal.

Con el transcurso del tiempo aparece nefroesclerosis del riñón inicialmente indemne. En ese momento, la nefroesclerosis de un lado y la EAR del otro impiden desembarazarse de la expansión del VEC generada por Aldosterona y AII. La expansión del VEC reduce, pero no suprime el exceso de Renina pero, sus valores aunque son normales o bajos están inapropiadamente elevados para la PA y VEC existente ya que por las cifras de PA y expansión del VEC existentes, debiera estar suprimida. En esta etapa la HTA no revierte con saralasin o a la revascularización renal. La HT-RV se ha “renalizado,” al agregarse un factor parenquimatoso. Estos conceptos experimentales explican hechos clínicos no infrecuentes, como es la no corrección de la HTA en algunos enfermos después de revascularizar su riñón isquémico.

*b.- Modelo 1K1C: y 2K 2C*

En este modelo la génesis de la HTA tiene un doble mecanismo: aumento de la producción de renina como fenómeno inicial y, luego una significativa expansión del VEC con reducción de los niveles de renina-A II al no existir un riñón contralateral indemne que mantenga una volemia normal como en el modelo 2K 1C. La saralasin, los IEC y el Losartan habitualmente no controlan la HTA, pero si lo hacen adicionando diuréticos.

En resumen, en este modelo además de aumento de la RP, hay expansión significativa del VEC, con niveles bajos de renina que de todos modos son inapropiadamente altos para el VEC. La VFG puede estar normal o, reducida en grado variable si la EAR es crítica.

Un último punto a comentar es que excepto en una EAR muy crítica, la VFG del riñón comprometido se mantendrá poco alterada dado el aumento de la fracción filtrada. Es decir, la disminución del flujo plasmático renal se compensa filtrando más el plasma que llega. Ello es posible por que en un riñón hipoperfundido aumenta la presión hidrostática intraglomerular por constricción de la arteriola eferente por acción de la AII y se vasodilata la aferente por prostaglandinas vasodilatadoras. Al usar un IEC desaparece la AII y se dilata la arteriola eferente cayendo la VFG. Si se trata de una HTA 2K1C, el riñón contralateral mantiene la VFG impidiendo el ascenso de la creatinina. En el modelo 1K1C en cambio, el uso de un IEC habitualmente es seguido de deterioro de la función renal.

## **b.- Hipertensión Esencial**

En 1972 Laragh y Brunner comunicaron que en los HT esenciales se pueden encontrar 3 subpoblaciones de enfermos según su Actividad Renínica Plasmática: Hipertensos hiper, normo e hiporreninémicos. En un total de 219 enfermos, el 20 % pertenecía al primer grupo, el 50% al segundo y el 30 % al tercero.

Los investigadores pudieron demostrar que esta heterogeneidad de la población de hipertensos esenciales, se correlacionaba con otras características de los pacientes. Así, estas tres sub poblaciones eran diferentes en la edad, repercusión parenquimatosa de la HTA y respuesta a la terapia. Los hiperreninémicos son más jóvenes y tienen un curso más grave con mayor incidencia de accidente vascular cerebral e infarto agudo del miocardio. Los hiporreninémicos en cambio, eran en promedio diez años mayores que los anteriores e incluso mayores que los normorreninémicos pero, su enfermedad es de curso más benigno, con menor número de complicaciones. En relación con la respuesta a la terapia, los primeros respondían mejor al propranolol, y ahora a los inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores AT 1 no existentes en esa época. Los hiporreninémicos en cambio mostraron muy buena respuesta a los a los diuréticos.

Se pensó que la causa de la hiperreninemia era el tono simpático aumentado, determinando que estos HT sean vasocontraídos y presenten mayores complicaciones vasculares. Evidencias experimentales han mostrado además acción tóxica de la A II a nivel miocárdico y vascular.

En los hiporreninémicos se piensa que esa característica está dada por expansión del VEC. Se especuló que la causa sería la presencia de un mineralocorticoide no aldosterona, el que no se ha encontrado, pero pueden existir otras explicaciones para esos hallazgos, tales como una dificultad renal para excretar sodio a presión normal requiriéndose una presión de perfusión renal mayor que en el resto de la población, lo que se logra por la expansión del VEC.

Particularmente interesante es el tratar de comprender que significa ser hipertenso normorreninémico. En primer lugar el que un hipertenso tenga una ARP dentro de los valores normales, es un hecho altamente anormal ya que lo fisiológico sería que ella estuviera suprimida al perfundirse sus riñones a presión mayor que la normal. Por tanto, que un hipertenso tenga la ARP "normal", no excluye su rol en la patogenia de la HTA.

Se ha demostrado que es posible entorpecer la excreción de sodio por la acción intrarrenal de la A II en pequeñas dosis, de tal manera que esta última, sin una acción periférica de aumentar la RP, es capaz de generar y mantener la HTA por acción intrarrenal. Estos experimentos servirían para mostrar la importancia de la AII en la patogenia de la HTA en los hipertensos normorreninémicos. Hall y Guyton lograron producir hipertensión en perros, infundiéndoles angiotensina II en dosis subpresoras junto con una dieta rica en sodio. Ninguna de las dos variables por separado fueron capaces a las dosis empleadas de aumentar la presión arterial.

En seres humanos existe igualmente una experiencia que muestra como con mínimas cantidades de A II es posible producir hipertensión, al coexistir esta con expansión del VEC. Ames comunica el caso de una mujer voluntaria de 35 años, a quien se le infundió durante 10 días angiotensina II en una cantidad suficiente como para aumentar la Presión Arterial de 100 / 60 mmHg a 135 / 65. En los primeros 4 días de infusión, la voluntaria entró en balance positivo de sodio ganando 2 kg de peso, efecto atribuido a un aumento de la secreción de aldosterona. El 5º día, al iniciar el fenómeno de escape, este balance positivo de sodio se cancela, excretando el 100% del sodio ingerido pero con un VEC que continuaba expandido en 2 Litros. Sin embargo el hecho más importante de este estudio está dado por el hallazgo que a medida que transcurrieron los días de infusión cada vez se requirió una menor dosis de angiotensina para mantener la presión de 130/65 mmHg y al 5º día, sólo con 1/5 de la dosis inicial de Angiotensina era posible mantener el aumento de la PA. La secreción diaria de aldosterona se redujo a niveles cercanos a los normales, indicando que el balance positivo de Na se mantuvo por acción directa de la angiotensina en el riñón. Esta interesante observación y el experimento de Hall y Guyton grafican como es posible que la A II juegue un papel tanto en la iniciación como en la mantención de un aumento de la PA y, como ella puede producir o mantener un estado hipertensivo, administrándola en dosis muy cercanas a

la producción diaria normal si coexiste con una expansión del VEC. La angiotensina actúa tanto iniciando como manteniendo la expansión del VEC.

Como causa de esta producción inapropiada de renina, Sealey y Laragh han propuesto que en algunos hipertensos existe una heterogenicidad nefronal. Estos pacientes tendrían nefrones isquémicos altamente productores de renina, entremezclados con nefrones normales e hiperfiltrantes y con supresión en su producción de renina, por lo cual la renina periférica no está elevada pero, esos niveles “normales” son inapropiadamente elevados determinando la génesis y mantención de la HTA. Los fundamentos morfológicos de esta hipótesis están dados por las observaciones de Sommers en la década de los '50, cuando demostró esta heterogenicidad nefronal estudiando las biopsias renales practicadas en casi 1880 pacientes sometidos a simpatectomía por HTA. La mayoría de estos hipertensos tenían una HTA moderada y no complicada. Sealey propone que la A II generada a partir de esta renina, interferiría con la excreción normal de sodio por que en los nefrones hiperfiltrantes aumentaría la reabsorción tubular de sodio y en ellos, al filtrar mayor cantidad de sodio, tienen amplificado el “feedback” túbulo glomerular lo que en definitiva vasoconstricción aferente. Por la isquemia glomerular que se ha generado y el envejecimiento, hay mayor pérdida de nefrones incrementándose la dificultad en excretar sodio.

A los clínicos, estos hechos nos muestran que la presencia de renina- angiotensina en un hipertenso, aún en niveles “normales”, significan que de alguna forma ella está participando en la génesis y mantención de la HT, muy posiblemente asociada a una expansión del VEC discreta, no detectable con métodos clínicos, pero si evidenciables por el tratamiento ya que

#### IV.- AUMENTO DE LA ENDOTELINA-1

Algunos datos como los enumerados a continuación muestran el papel de la Endotelina en la génesis de HTA de algunos pacientes.

- Presencia de HTA en los hemangioendoteliomas, tumores secretantes de Endotelina.
- Aumento de la expresión del gen de ET-1 en las arteriolas de pacientes HT esenciales.
- El uso de Basentan, un antagonista de endotelina, produce una caída de la PA comparable con la de enalapril y superior

No obstante lo atractivo que parece ser el rol de la endotelina en la HTA, sus niveles plasmáticos son normales en hipertensos esenciales aunque se desconoce si hay aumento de la sensibilidad a esta.

#### V.- CAMBIOS EN LA PARED ARTERIOLAR

En algunos hipertensos esenciales existen alteraciones de la bombas de transporte electrolítico de la pared celular, produciéndose alteraciones de la composición electrolítica intracelular, lo que en células excitables como los miocitos arteriulares determinaría su mayor excitabilidad con mayor respuesta a los vasoconstrictores. Estudios en eritrocitos y leucocitos de algunos hipertensos muestran alteraciones en el contenido iónico intracelular y de las bombas que los regulan. Algunos ejemplos de los defectos de transporte en membrana celular son:

- Aumento de la velocidad de la bomba Sodio –Litio
- Disminución de la afinidad por el Sodio intracelular de la Na/K ATP<sup>ASA</sup>.
- Entrada pasiva de sodio desde el extracelular al intracelular a través de una membrana celular más permeable.

Estas y otras alteraciones encontrada se traducen finalmente en aumento del contenido de sodio y Calcio intracelular (Ca IC). El Ca IC aumenta pasivamente al aumentar el Na intracelular y disminución de la actividad de la bomba de calcio. Estudios en plaquetas de hipertensos han mostrado que en hipertensos el CaC libre aumenta hasta tres veces, existiendo relación directa entre la concentración de CaC y PAD. La terapia hipotensora, con

otras drogas además de los Bloqueadores de Canales de Calcio, reducen el CaC en razón directa con la caída de la PA.

Otro efecto del aumento del CaC es mayor síntesis proteica intracelular, con la consecuente hipertrofia e hiperplasia arteriolar. El engrosamiento de la pared arteriolar significa a la larga una reducción del lumen y por tanto aumento de la resistencia periférica y lo que es más grave, la acción vasodilatadora de los hipotensores está muy limitada por el mayor grosor de la pared vascular.

Lo anterior muestra otro círculo vicioso en la patogenia de la hipertensión arterial; a los cambios funcionales que aparecen al inicio, con el tiempo se agregan alteraciones anatómicas, que contribuyen a la irreversibilidad del proceso. Dichos cambios estructurales determinan aumento de la resistencia periférica y a nivel renal nefroesclerosis, responsable de aumento secundario de la volemia, lo que contribuye también hacer más severa la hipertensión. La gran enseñanza clínica de estos hechos fisiopatológicos, es que el tratamiento del hipertenso debe ser muy precoz, antes que aparezcan daños estructurales.

## VI.- DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD VASODEPRESORA

El mayor esfuerzo en investigación de la génesis de la HT se ha centrado en su producción por sistemas tensopresores que operen en forma no modulada. Otra vertiente menos explorada del es demostrar que en algunos HT el déficit de mecanismos tensodepresores juegue algún papel patogénico. Hay algunas situaciones en las que la HTA está determinada por una disminución de estos factores.

En animales, el bloqueo crónico de síntesis de NO y el “knock out” del gen codificador de NO-sintetasa, llevan al desarrollo de HTA.

La *Pre Eclampsia* es un excelente ejemplo de un tipo de HTA no producido la por puesta en marcha de factores tensopresores en forma primaria si no que el primer hecho patológico parece ser una reducción en la síntesis de óxido nítrico, prostaglandinas vasodilatadoras, como la PG E2 y de Bradiquininas.

También en la *HTA esencial* parece ser que una reducción en la generación de vasodilatadores juega un papel en su patogenia. En ella se ha encontrado disminución de PG E2 y Bradiquininas en orina e igualmente disminución de la producción o de la liberación de NO. La respuesta vasodilatadora a acetilcolina en el antebrazo de hipertensos está reducida, aunque es normal a los nitritos, nitroprusiato de sodio y vuelve a lo normal al dar precursores de la síntesis de NO. En hijos aún normotensos de padres hipertensos se han reproducido estos mismos hallazgos.

La inhibición de la síntesis de PG vasodilatadoras, agrava una HTA y si existe una dificultad previa para la excreción de sodio, (ancianos, nefroesclerosis), el uso de anti inflamatorios no esteroideos (AINE), poderosos inhibidores de la síntesis de PG, agrava o aparece HTA por balance positivo de sodio y aumento de la resistencia periférica.

## VII.-RESISTENCIA A LA INSULINA.

Se ha encontrado Resistencia a la Insulina (R-Ins) en el 100 % de los hipertensos obesos y el 50 % de los no obesos, relacionándose la R-Ins con la HTA esencial, pero no con la secundaria, ya que en esta última no hay mayor R-Ins que la observada en normotensos.

En los obesos se han encontrado algunas alteraciones que favorecen la R-Ins, tales como un aumento de la liberación de Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$  y una mutación de los receptores  $\beta$ 3.

La obesidad encontrada en pacientes con R-Ins es de distribución abdominal (en “manzana” o androide) y no la de glúteos y piernas. (en “pera” o ginecoide), siendo la obesidad androide un factor de riesgo independiente. El por que la R-Ins se asocia a HTA es un punto aún controvertido pero se sabe que:

1. Hay numerosos reportes de hiper insulinemia, tanto de ayuno como post carga de glucosa e HTA.
2. Seguimiento por 8-12 años mostró que las personas con niveles elevados de Insulina en ayuno tenían mayor riesgo de desarrollar HTA. Quienes tenían niveles de Insulina

ayuno sobre el percentil 75 tenían un riesgo de ser hipertensos 3 veces mayor que el resto de la población.

3. Se ha visto mayor R-Ins en hijos normotensos de padres hipertensos.
4. Hay una relación positiva entre niveles de insulina y PA. La hiperinsulinemia produciría HTA por los siguientes mecanismos:
  - Aumento del tono simpático por acción de la insulina a nivel central. Este aumento del tono simpático condiciona aumento de la PA por un doble mecanismo, uno a nivel del árbol circulatorio y otro a nivel renal aumentando la reabsorción de sodio.
  - Además del aumento de la reabsorción de Na mediada por el aumento del tono simpático, la insulina actúa a nivel tubular favoreciendo su reabsorción.
  - Aumento de la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores, con aumento de la Resistencia periférica: Se ha demostrado una mayor respuesta vasoconstrictora a la A II y catecolaminas, posiblemente secundaria a los cambios electrolíticos intracelulares existentes en los pacientes R-Ins, tales como aumento del Na, Ca, secundarios a cambios en la actividad de las bombas transportadoras de electrolitos de la pared celular. En pacientes con R-Ins se ha encontrado una menor actividad de la bomba Na/K ATP<sup>asa</sup>.

En sujetos normales el aumento del tono simpático producido por la insulina es balanceado por una acción vasodilatadora de la misma, impidiendo el aumento de la PA. Esta acción vasodilatadora está mediada por generación de óxido nítrico a nivel de endotelio, inducida por la insulina. En presencia de R-Ins, en vez de vasodilatación hay vasoconstricción con aumento de la PA por reducción en la generación de óxido nítrico, al haber menor consumo de glucosa en presencia de R-Ins.

Sin embargo los hallazgos anteriores no pueden explicar algunos hechos tales como la ausencia de HTA en pacientes con Insulinomas, no aparición de HTA en perros sometidos a hiperinsulinemia crónica por infusión mantenida de insulina, la no existencia de una mayor prevalencia de HTA en indios Pinas, que tienen si tienen alta prevalencia de R-Ins. Es posible que existan factores genéticos que deban estar asociados a la R-Ins. para que esta última condicione HTA. Por ejemplo la hiperinsulinemia se asocia a HTA en blancos, negros, japoneses pero no en indios Pinas.

#### VIII.-ALTERACIONES GENÉTICAS EN HIPERTENSION ARTERIAL.

La incidencia de HTA es dos veces más frecuente en hijos de padre hipertensos, lo cual apoya fuertemente la existencia de factores genético en su génesis. En oportunidades las alteraciones genéticas hereditarias son renales como ocurre en ratas Dahl y posiblemente en algunos humanos hipertensos sodio sensibles. En riñones de hipertensos se ha encontrado una mutación del gen que codifica una proteína del citoesqueleto, la *aducina*. Es posible que dicho trastorno condicione una alteración en la polimerización de la actina, permitiendo un aumento de la reabsorción tubular de sodio. No obstante lo anterior en la gran mayoría de los HT no ha sido posible encontrar mutaciones genéticas específicas, salvo en algunas causas poco frecuentes de HTA.

Confunde más las cosas el haber encontrado mutaciones que teóricamente serían responsables de algunos tipos de HTA pero, los hechos no lo han demostrado. Tal es el caso del polimorfismo encontrado en dos sitios del gen de angiotensinógeno, codones 174 y 235, mutación que no se ha podido relacionar con mayor incidencia de HTA en quienes la poseen.

A continuación enumeraremos las escasas situaciones en las que está demostrada la relación entre el trastorno genético y la aparición de HTA.

1. *Síndrome de Liddle*, un pseudo hiperaldosteronismo primario, se encontró una mutación del gen que codifica para un canal de sodio, de tal manera que este tiene una mayor permeabilidad, permitiendo un aumento del sodio intracelular.

2. En el *hiperaldosteronismo respondedor a glucocorticoides*, hay un quimerismo genético. Al gen de la 11  $\beta$  hidroxilasa, respondedor a ACTH, se le agrega una porción del gen de la aldosterona sintetasa, de tal manera que la actividad de este último es modulada por ACTH y por tanto es inhibible por beta o dexametasona.
3. El síndrome de *aparente exceso de mineralocorticoides* se produce por una mutación del gen que codifica para la 11  $\beta$  hidroxiesteroide deshidrogenasa, produciéndose una reducción en los niveles de esta enzima. Ello entorpece el paso de cortisol a cortisona, aumentando localmente la concentración de cortisol, ocupando los receptores de aldosterona.
4. Se ha encontrado un aumento del angiotensinógeno en hipertensos y en hijos de padres HT.
5. En ratones con “Knock out” del gen de angiotensinógeno la PA es menor que las normales y aunque su PA sube con NaCl, la presión alcanzada es menor que en las normales.

#### IX.- INTEGRACIÓN DE LAS DIVERSAS TEORÍAS.

No es posible en este momento integrar todos los hechos descritos en una sola teoría armónica que explique la causa de la hipertensión esencial. En parte por nuestra falta de conocimientos y por otro lado porque el universo de hipertensos esenciales es heterogéneo, formado por subpoblaciones de enfermos con diferentes patogenias de la HTA, quienes lo único que tienen en común es el aumento de la presión arterial.

Es un hecho conocido por los clínicos que a veces es posible identificar el mecanismo patogénico predominante de la HTA en algunos pacientes (**TABLA 1**). Es así como en hombres hipertensos jóvenes, muchas veces son evidentes los signos de hiperactividad simpática. Por otro lado hay enfermos en quienes el examen físico muestra evidencias de vasoconstricción a diferencia de otros en los cuales se puede sospechar una expansión del VEC al tener renina baja, creatinina algo elevada por nefroesclerosis o leve tendencia al edema como ocurre en mujeres en período perimenopáusic.

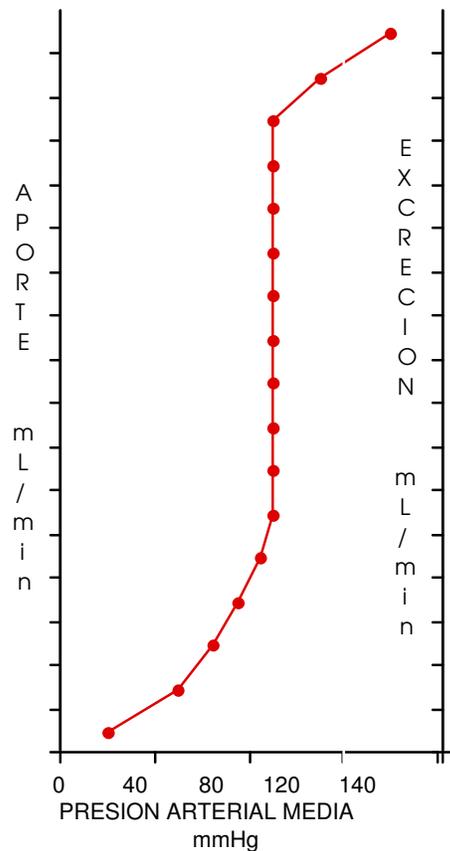
#### **TABLA 1**

##### HTA “ESENCIAL”: PATRONES FISIOPATOLÓGICOS Y SUS MARCADORES CLÍNICOS

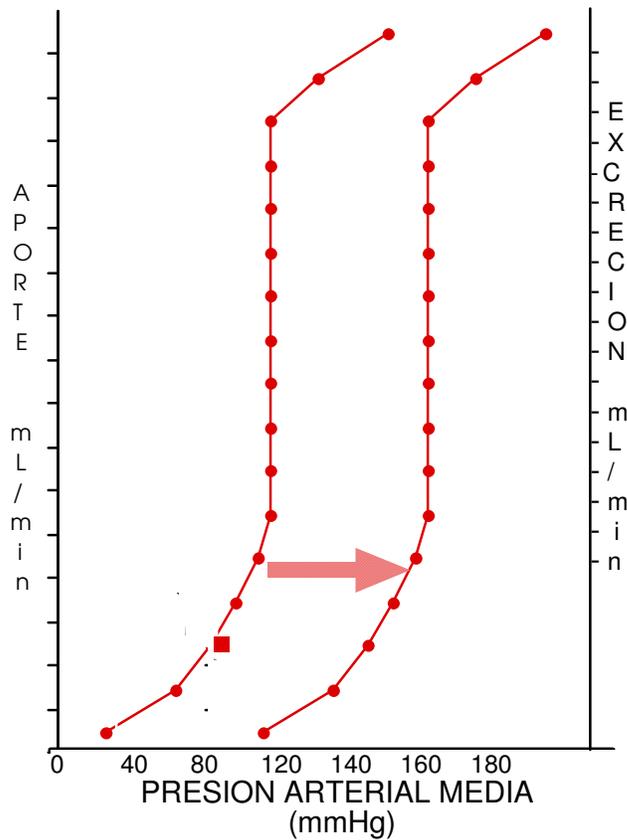
- HTA VOLUMEN DEPENDIENTE
  - ARP suprimida
  - Creatinina
  - Nefroesclerosis
  - Buena respuesta a diuréticos y restricción Na
- HTA CON TONO SIMPÁTICO
- Hipertensos jóvenes y normales altos
  - Taquicardia- manos sudorosas
  - Buena respuesta a bloqueadores
- HTA RENINO DEPENDIENTE
  - Hipertensos jóvenes
  - Vasoconstruidos
  - ARP
  - Buena respuesta IEC
- HTA POR HIPERMINERALOCORTICOIDISMO
  - K
  - ARP/Aldosterona > 30

Es posible que en un 50% de los hipertensos *sodio sensibles* tengan como trastorno inicial la incapacidad para excretar el Na. La causa de ello parece ser genética y algunas veces mediada por angiotensina, ya sea por el tono simpático aumentado o como cree Laragh por

que existan nefrones isquémicos que estarían produciendo en forma constante una “microinfusión” continua y no modulada de angiotensina. Sea como fuere el resultado final sería una modesta expansión del VEC que estimula la producción de una sustancia de origen cerebral con el nombre putativo de *hormona natriurética*. (no es el péptido Natriurético) que tiene una acción uabáinica deprimiendo la actividad de la Sodio - Potasio ATP<sup>ASA</sup>, aumentando la entrada de Na y luego la de calcio a las células, entre otras las de la musculatura lisa arteriolar, llevando a un aumento sostenido de la PA por vasoconstricción (FIGURA 5). Luego el aumento del calcio intracelular sumado a factores mitogénicos como la A II, catecolaminas, insulina y otros, producen hipertrofia e hiperplasia de las miocélulas con mayor aumento de la resistencia periférica y mayor dificultad para una respuesta a los vasodilatadores. Lo anterior se complica más aún pues estos cambios estructurales vasculares a nivel renal producen nefrosclerosis sobreagregándose nuevamente la expansión de la volemia a la génesis y mantención del estado hipertensivo.



**FIGURA 1**  
 RESPUESTA RENAL ANTE EL APORTE DE UNA CARGA DE NaCl 0,9%:  
 A medida que se aumenta la velocidad de infusión, aumenta la excreción renal de agua y sodio manteniéndose constante el VEC, hecho reflejado en una PAM constante.  
 Sólo aumentos extremos en la velocidad de infusión, logran aumentar la PAM en el momento que no puede seguir aumentando la excreción renal.

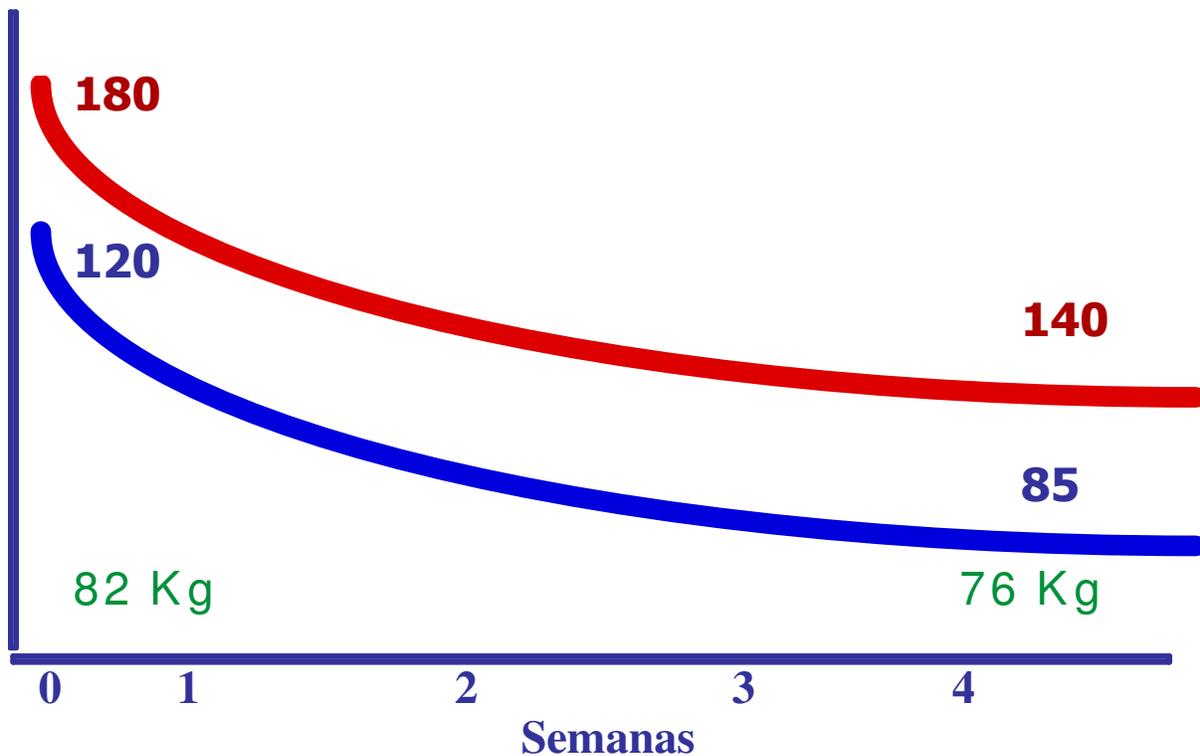


**FIGURA 2**

DESPLAZAMIENTO DE LA CURVA EXCRECION DE SODIO VS APORTE A LA DERECHA EN EL HIPERTENSO.

El hipertenso tiene una curva idéntica a la del normotenso (ver explicación en FIGURA 1) pero desplazada a la derecha. Ante un aumento del aporte de sodio y agua, logra excretar lo mismo que recibe, a igual que los normotensos pero, lo hace después de expandir el VEC y por tanto aumentando de la PAM, por incapacidad de excretar mayor sodio a presión normal.

**FIGURA 3**  
**EVOLUCION PRESIÓN ARTERIAL Y VOLUMEN EXTRACELULAR EN PACIENTE QUE INICIA HEMODIALISIS CRÓNICA**



Paciente de 48 años, portador de una Glomerulonefritis Crónica y Enfermedad Renal Crónica Etapa 5, iniciando Hemodiálisis Crónica, edematoso con signos congestivos pulmonares y con PA 180/120 mmHg. Es llevado a “peso seco” mediante ultrafiltración, perdiendo en 4 semana 6 L de VEC con desaparición del Síndrome congestivo y baja de la PA a 140/85 mmHg, sin uso de Anti hipertensivos.

## INGESTA PROMEDIO DE NA Y PREVALENCIA HTA Y PREVALENCIA HTA EN DIVERSAS POBLACIONES

\* Norte Japón

\* Sur Japón

\* Norte América

\* Islas Marshal  
\* Esquimales

### FIGURA 4

PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL Vs INGESTA DE SODIO

La correlación entre ingesta de sodio y prevalencia de HTA están en razón directa en diversas razas y culturas del mundo.

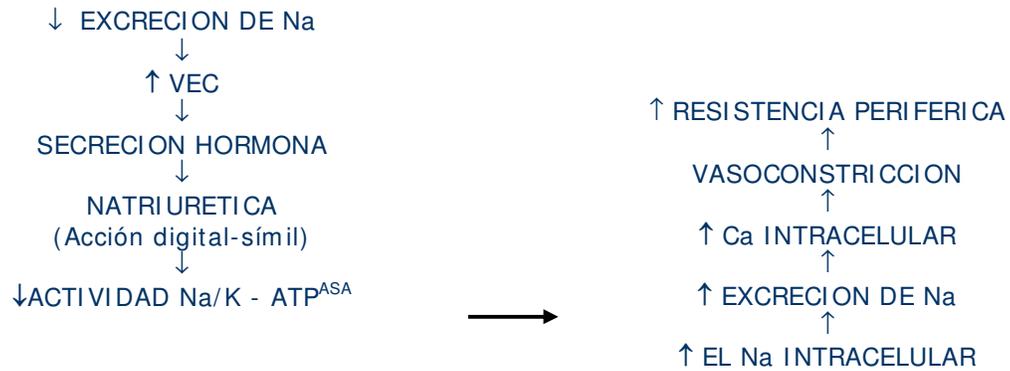


FIGURA 5  
POSIBLES RELACIONES ENTRE AUMENTO DEL VEC  
Y RESISTENCIA PERIFERICA