

Avances en el conocimiento patogénico de la hipertensión arterial esencial

Participantes:

Coordinador: Dr. Gustavo Sánchez Torres. Jefe de piso, INCICH

Dr. Carlos Fernández. Jefe de residentes INCICHs,

Dr. Roberto Olguín. Médico adscrito, Servicio de Endocrinología INCICH

Dr. Carlos Posadas. Jefe de servicio de Endocrinología INCICH

Dr. Sergio Trevethan C. Médico adjunto del INCICH

Introducción

Moderador A pesar del esfuerzo realizado en los últimos años por numerosos grupos de investigación, no se ha definido la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial. No obstante, se conocen mejor los mecanismos que mantienen el estado hipertensivo, y a últimas fechas, el conocimiento etiopatogénico se ha enriquecido en virtud del descubrimiento de nuevos procesos de índole vasoconstrictora o vasodilatadora, cuya desviación empieza a ser implicada en la compleja alteración fisiopatológica que conduce al exceso de impedancia circulatoria arterial característica de esta enfermedad.

Un fenómeno que no deja de llamar la atención y que es especialmente un producto del reciente avance exponencial de la bioquímica y de la fisiofarmacología, entre otras disciplinas, es la velocidad con que se han sintetizado e identificado en sus propiedades biológicas, un número considerable de sustancias vasoactivas con efecto agonista o antagonista de los mecanismos fisiológicos alterados en la hipertensión arterial, y que no sólo prometen tener utilidad terapéutica, sino que han sido instrumentos indispensables en la investigación básica de la entidad. Por otra parte, la comercialización de estas sustancias ha dotado al clínico con elementos nuevos cuyo lugar tanto dentro del ar-

Los autores revisan dos nuevas aportaciones sobre la patogenia de la hipertensión arterial para integrarlas a los conocimientos clásicos y permitir el manejo más adecuado del padecimiento. El factor hemodinámico principal determinante de la PA es el aumento de la resistencia vascular periférica, y es entre los factores que la determinan donde hay que buscar el o los agentes etiopatogénicos responsables de la HA. Todos los órganos tienen mecanismos autorregulatorios del flujo tisular; o sea, que dentro de cierto rango de TA, el flujo de un órgano permanece constante. Cuando este mecanismo falla, se produce HA. La actividad adrenérgica produce vasoconstricción arteriolar periférica, venoconstricción y aumento del gasto cardiaco; estos cambios obran sobre el nivel de la presión arterial en hemorragias, choque, o insuficiencia cardiaca, entre otras.

mamentarismo terapéutico como dentro de la teoría general de la patogenia de la hipertensión arterial, dista mucho de estar establecido.

Por estos motivos, consideramos de interés revisar dos nuevas aportaciones científicas sobre el tema, para integrarlas a los conocimientos clásicos y así lograr una mejor comprensión fisiopatológica que permita un manejo más adecuado del padecimiento.

¿Existen nuevas ideas acerca de la hemodinámica de la enfermedad?

Dr. Fernández En general está bien establecida la existencia de tres patrones hemodinámicos en la hipertensión arterial. Debe recordarse, aunque parezca una sobresimplificación, que sigue siendo útil la aplicación de la fórmula que relaciona los factores físicos determinantes de la presión arterial, o sea: la presión arterial media (PAM) es directamente proporcional al producto del gasto cardíaco (GC) por la resistencia vascular periférica total (RVPT), $PAM = GC \times RVPT$. Uno de los patrones arriba mencionados se encuentra en los casos de hipertensión arterial fronteriza, o en la hipertensión arterial de las personas jóvenes, en los que la evaluación de la PAM se debe fundamentalmente a un incremento del GC, ya que la RVPT no se modifica.

El segundo patrón está presente en la hipertensión arterial establecida y se caracteriza por un GC normal y una RVPT aumentada. Finalmente, en los casos con cardiopatía hipertensiva avanzada, a pesar de que el GC suele estar disminuído, la elevación de la presión arterial se mantiene, en virtud de un incremento notable de la resistencia vascular periférica.

Esta última variedad hemodinámica, en realidad, no está relacionada con la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial (HA). En cambio, las dos primeras han sido motivo de interés en este sentido. Se pensó en un tiempo incluso, que la primera estaba ocasionada por factores que aumentan el gasto cardíaco y, por lo tanto, el flujo tisular; en una segunda fase, por un mecanismo de autorregulación circulatoria, se origina un estado de vasoconstricción; este último normaliza el flujo tisular que tiende a disminuir el retorno venoso y normaliza el gasto cardíaco.

Según este concepto, la hipertensión arterial

consta de dos fases sucesivas, una lábil o fronteriza, caracterizada por un gasto cardíaco elevado, y otra fase de estado o establecida, en la que el GC es normal y la RVPT está aumentada. Recientemente investigadores europeos han visto esta evolución hemodinámica en un pequeño grupo de hipertensos, seguidos por diez años. Sin embargo, en modelos de hipertensión arterial experimental, provocados por una estimulación simpática prolongada, no se ha identificado esta primera fase. Además, en la HAE humana fronteriza, se ha demostrado una alteración inicial de la RVPT que se evidencia, sobre todo, durante el ejercicio.

Moderador Se puede concluir que el factor hemodinámico primordial, determinante, del estado hipertensivo es un aumento de la resistencia vascular periférica y es entre los factores que la determinan donde debe buscarse el agente o los agentes etiopatogénicos responsables. Conviene aclarar que la RVPT está constituida por varios elementos. Además del arteriolar sistémico, existe un componente venoso. Recientemente se sabe que la distensibilidad del sistema venoso, compartimiento de gran capacitancia (concepto físico que implica una relación volumen-presión), está disminuida en algunas formas de hipertensión arterial (HA) experimental, y en la HAE humana y que muy probablemente es de tipo dinámico, es decir, existen sustancias venoconstrictoras que reducen la capacidad del sistema venoso periférico, translocando volumen al compartimiento circulatorio central, esto es, espacio vascular intrapulmonar y cardíaco, lo que origina no sólo un aumento de la RVPT, sino también una elevación del gasto cardíaco, favorecedora del estado hipertensivo. No debe sorprender que los fármacos venodilatadores puedan disminuir la presión arterial sistémica, influyendo en este mecanismo. De hecho, el tratamiento de las crisis hipertensivas con estas sustancias ha demostrado ser útil.

Es importante ahondar en el fenómeno de la autorregulación circulatoria. ¿Qué significa esto?

Dr. Trevethan Todos los órganos tienen mecanismos autorregulatorios del flujo tisular. Esto significa que dentro de cierto rango de presión arterial, el flujo de un órgano permanece al

mismo nivel. En principio, todo incremento de la presión arterial debe aumentar la presión de perfusión tisular. Biológicamente existen mecanismos poderosos para evitar un “flujo de lujo”. El más conocido es el descrito por Bayliss a principios de este siglo. Al aumentar la presión intraarterial se origina una dilatación de la arteriola que es rápidamente contrarrestada por una contracción del músculo arteriolar. Esta respuesta miogénica, que no es de carácter reflejo, regula el calibre del vaso de tal forma, que evita el aumento de la perfusión en el tejido involucrado y ello explica el por qué el flujo no se modifica. Este fenómeno no debe confundirse con la autorregulación metabólica local, en la cual el nivel sanguíneo se adapta a las necesidades de actividad tisular mediante la existencia de metabolitos “autorregulatorios”. La autorregulación circulatoria corporal total, como la denomina Gayton, implica que los cambios de presión arterial son contrarrestados en su efecto perfusorio por una respuesta vascular particular: el alza de presión por una vasoconstricción y la caída de la presión arterial por una vasodilatación. Esto ocurre dentro de un rango de presión; en el cerebro, por ejemplo, se encuentra dentro de 70-200 mm. de Hg.

Recientemente se ha visto que este rango se mueve hacia el lado de mayor presión en el sujeto hipertenso. Existen algunos fármacos antihipertensivos que son capaces de modificar favorablemente este rango, como el captopryl, lo que hace que el sujeto pueda tolerar presiones arteriales relativamente bajas, sin experimentar isquemia cerebral. No se conoce la forma cómo esto ocurre, pero en la actualidad se investiga el efecto de algunos fármacos sobre las arterias elásticas en relación con el de las arteriolas musculares, lo que podría ser una posible explicación, es decir, la ocurrencia de cambios de volumen dentro del propio sistema arterial.

Moderador Debe verse la autorregulación circulatoria como un fenómeno protector que evita las consecuencias de un flujo inapropiadamente elevado. De hecho, cuando este mecanismo falla, se ocasiona daño tisular, como ocurre en la encefalopatía hipertensiva y en el riñón.

Revisemos la participación patogénica del sistema adrenérgico.

Dr. Olguín Los efectos cardiovasculares principales de la actividad adrenérgica producen vasoconstricción arterial periférica, venoconstricción y aumento del gasto cardiaco; este último a través de incrementar la frecuencia y el inotropismo del corazón. Estos cambios influyen en el nivel de la presión arterial al afectar los parámetros físicos que determinan la presión arterial media, o sea, la resistencia vascular periférica total y el gasto cardiaco.

Numerosos estudios hechos durante este siglo, demuestran que el sistema adrenérgico tiene una gran importancia fisiológica en la regulación de la presión arterial y lo consideran como un factor compensatorio en diversas situaciones urgentes, ya sea la hemorragia, el choque, la insuficiencia cardiaca o las crisis hipertensivas.

En esta última situación se frena la actividad adrenérgica a través de un mecanismo barorreceptor inhibitorio.

Desde hace varias décadas, se ha involucrado una hiperactividad del sistema adrenérgico en la etiopatogenia primaria de la hipertensión arterial esencial. Esta forma de pensar se refuerza si se recuerda que el feocromocitoma –tumor productor de catecolaminas– ocasiona un cuadro indistinguible de la HAE. Aún más, en las fases iniciales de este último proceso, no es raro observar síntomas y signos clínicos sugestivos de hiperactividad simpática. No obstante, la medición de numerosos elementos bioquímicos de este sistema en la HAE humana, no ha dado resultados uniformes. En efecto, la captación tisular de catecolaminas y los valores de los productos de excreción de estas sustancias, como son el ácido homovainílico y el ácido vainilil-mandélico, o el de las catecolaminas plasmáticas mismas (norepinefrina, epinefrina y dopamina), en algunas observaciones han sido normales, mientras que en otras han estado elevadas, especialmente en casos de hipertensión arterial lábil o “fronteriza” (esto es, con cifras de presión arterial ligeramente altas), o en la hipertensión arterial asociada a una actividad de la renina plasmática aumentada. Recientemente, observaciones muy cuidadosas efectuadas en sujetos con hipertensión arterial y en un grupo de sujetos normales de la misma edad y sexo, y en condiciones de estudios similares, han revelado

una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el nivel de la norepinefrina plasmática y el de la presión arterial media o la tasa de actividad plasmática de la renina. En la hipertensión arterial establecida y de carácter crónico, así como en los individuos hipertensos de más de 50 años de edad, esta relación es menos significativa. Sin embargo, en estos últimos casos existe una hiperreactividad vascular a la norepinefrina, esto es, la administración de una dosis de esta sustancia ocasiona una respuesta presora mayor, en relación con la desencadenada en individuos sanos y la respuesta es intermedia en los hipertensos fronterizos.

Debe resaltarse que existe imbricación de los valores de catecolaminas entre las poblaciones hipertensas y sanas, por lo que este estudio no es útil para identificar en un caso determinado una participación patogénica particularmente importante.

En conclusión, puede afirmarse que una hiperactividad del sistema adrenérgico juega un papel importante en el mantenimiento del estado hipertensivo. No se ha encontrado una evidencia firme para involucrar a este sistema, como un factor etiopatogénico primario que sea causa de la HAE humana.

Los receptores alfa 1 y 2 median vasoconstricción del sistema adrenérgico. Los alfa 1 condicionan respuesta contractil en vasos sanguíneos y los 2 arteriolar y venosa, en casi todos los territorios vasculares. Se ha pensado que en la HA hay aumento de número y afinidad de receptores alfa, lo que pudiera ocasionar respuesta exagerada a la liberación normal de adrenalina, sólo estudios futuros dilucidarán esto. Algunas alteraciones del Sistema Nervioso Central producen hipertensión arterial sistémica, que se llamaría neurogénica. Se cree que el sistema baroreceptor inhibitorio, de asiento bulbar, es influido por centros superiores localizados en el locus ceruleus y en el hipotálamo. Sin embargo, no se ha encontrado una alteración del sistema adrenérgico

Moderador Otro hecho que apoya la participación del sistema adrenérgico en el mantenimiento del estado hipertensivo es la atenuación de la hipertensión arterial, que ocurre al administrar fármacos inhibitorios del sistema como son la reserpina, la guanetidina, el alfa metildopa y la clonidina, entre otros. Este efecto ha sido plenamente documentado en numerosos estudios llevados a cabo en los últimos 30 años.

La observación de que en la HAE exista

central como causa de la hipertensión arterial esencial.

una hiperreactividad vascular a la norepinefrina ha hecho pensar que los receptores adrenérgicos alfa 1 y 2 pueden tener una participación patogénica. ¿Qué se puede decir al respecto?

Dr. Posadas la mayoría de las hormonas y de los fármacos inician su actividad biológica en sitios específicos de reconocimiento celular, denominados receptores. La epinefrina y la norepinefrina, así como numerosas sustancias agonistas y antagonistas de estas sustancias realizan su acción mediante dos clases de receptores llamados alfa y beta adrenérgico. La respuesta vasoconstrictora del sistema adrenérgico es mediada por los receptores alfa 1 y alfa 2. Los primeros determinan una respuesta contractil del músculo liso en los vasos sanguíneos y en el tracto genitourinario, y su localización es fundamentalmente postsináptica (esto es, en la célula efectora misma). La subsecuente respuesta efectora se lleva a cabo a través de una modificación de los flujos celulares del ion calcio. Los receptores alfa 2 median una vasoconstricción arteriolar y venosa en casi todos los territorios vasculares, a la vez que inhiben la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Estos receptores se sitúan en lugares presinápticos (o sea, terminación nerviosa sináptica), postsinápticos y no sinápticos (plaquetas).

Otros efectos mediados por estos receptores son: la agregación plaquetaria y la inhibición yuxtglomerular de la secreción de renina. Los receptores beta 2 producen relajación del músculo liso (no muy acentuada), una estimulación de la secreción yuxtglomerular de la renina y una facilitación de la secreción presináptica de la norepinefrina. Parte del efecto antihipertensivo de los bloqueadores adrenérgicos beta se realiza a través del antagonismo ejercido en estos dos últimos efectos. El mecanismo intracelular íntimo que desencadena la actividad de los receptores alfa 2 y beta 2, es una inhibición en el primer caso, o una estimulación en el segundo, de la variedad catalítica de la adenilciclase. La producción, subsecuente de mono fosfato cíclico de adenosina, determina cambios en la concentración del calcio intracelular y la respuesta vasoconstrictora o vasodilatadora del músculo

liso vascular.

En la hipertensión arterial se ha pensado que un aumento en el número y en la afinidad de los receptores alfa pudiera ocasionar una respuesta exagerada a una liberación normal de adrenalina. En un estudio se encontró esta situación, pero no ha sido comprobada por otros observadores.

En el Instituto de Cardiología, en una observación realizada en nuestro laboratorio, no se encontraron diferencias significativas de los receptores plaquetarios entre los adolescentes normales y otros con antecedentes familiares de hipertensión arterial, utilizando técnicas con marcadores radioactivos para determinar las uniones con los sitios de recepción. Estudios futuros darán luz acerca de la participación de estas estructuras en esta entidad.

Moderador Recientemente se ha demostrado en la rata la existencia de receptores alfa 2 en las células renales del túbulo proximal, que promueven la reabsorción de sodio. En la rata genéticamente hipertensa, la afinidad de estos receptores (a últimas fechas se conoce que se trata de glicoproteínas con una fotoafinidad de 80,000 daltons) se ha encontrado aumentada y por ello se piensa en una probable participación patogénica que deberá establecerse con un mayor número de observaciones.

¿Qué hay de la participación del sistema adrenérgico central en la patogenia de este mal?

Dr. Olguín Tanto desde el punto de vista experimental como en cierta patología humana, no hay duda que algunas alteraciones del sistema nervioso central producen hipertensión arterial sistemática. Este tipo de hipertensión recibe el nombre de neurogénica y los ejemplos más conocidos se relacionan con daño cerebral, que evoluciona con hipertensión endocraneana, tumores cerebrales, con o sin elevación de la presión, o lesiones destructivas de algunos nervios craneales, especialmente el glossofaríngeo o el vago. Este último tipo de hipertensión arterial se debe a una defearentación del reflejo barorreceptor y ha sido bien identificada en sus mecanismos patogénicos en modelos experimentales.

En la última mitad de este siglo se han estudiado intensamente las vías centrales del sistema adrenérgico y se sabe bien la intervención de numerosas regiones encefálicas en la regulación de la presión arterial.

Pese a que todavía no se terminan los estudios anatómicos y fisiológicos al respecto, se piensa que el sistema barorreceptor inhibitorio de asiento bulbar —y que funciona como un mecanismo que regula la circulación cerebral, manteniendo el flujo a un nivel estable e independiente de las fluctuaciones extremas de la presión arterial sistémica— es influido por la actividad de centros superiores, situados en el **locus ceruleus** y sobre todo en el hipotálamo. Algunos centros inhiben y otros estimulan los centros bulbares, de tal forma que el tren de impulsos simpáticos periféricos puede modificarse, en virtud de la actividad de los centros superiores. No es difícil entender que las lesiones de estas estructuras pueden ocasionar hipertensión arterial o un estado de labilidad de la presión arterial, como ocurre en algunos animales de experimentación cuando se lesiona el tracto o el núcleo solitario. Sin embargo, en la hipertensión arterial esencial no se ha encontrado una alteración importante de estos centros.

Por otra parte, se ha logrado un considerable avance en el conocimiento de los mecanismos transmisores sinápticos de las vías adrenérgicas centrales. Se conoce, por ejemplo, que la adrenalina es una sustancia agonista de los receptores alfa 2 postsinápticos bulbares. Como estas neuronas forman parte del sistema barorreceptor inhibitorio (o sea, su estimulación ocasiona una disminución de la presión arterial), no debe sorprender que sustancias farmacológicas agonistas de estos receptores se utilicen en el tratamiento de la hipertensión arterial, ya que actúan estimulando la inhibición del sistema adrenérgico central. El prototipo de estos fármacos en la clonidina. Desde luego, la estimulación de los receptores alfa 2 postsinápticos periféricos, produce una vasoconstricción, pero en el caso de la clonidina es muy intenso el efecto central y por ello en la respuesta global predomina la acción antihipertensiva. Recientemente se ha visto que la estimulación alfa-2-adrenérgica central libera endorfinas que actúan en receptores

opioiérgicos que pueden mediar una respuesta analgésica e hipotensora coadyuvante. Asimismo, en la actualidad se estudia el efecto principal de otro mediador central catecolamínico como es la dopamina, y que interviene en la patogenia de algunas hipertensiones arteriales experimentales. Debe recordarse que parte del efecto antihipertensivo de los bloqueadores beta se ejerce a través de un mecanismo central y que la angiotensina II —la más vasoconstrictora de las sustancias naturales— aumenta la presión arterial no sólo por su bien reconocido efecto periférico, sino también provocando una estimulación simpática central. Todos estos datos indican que el sistema adrenérgico central participa en la elevación de la presión arterial de numerosos estados hipertensivos adquiridos o genéticos. No obstante, hasta el momento actual no se ha encontrado una alteración del sistema adrenérgico central que pueda ser involucrada como la causa primaria de la enfermedad hipertensiva esencial.

Moderador Revisemos ahora la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Es bien sabida la importancia del sistema renina-angiotensina en la regulación del metabolismo del sodio y de la TA. Asimismo su participación en la hipertensión arterial renovascular uni o bilateral. La saralacina es un antagonista competitivo de la angiotensina II, con ella se espera probar la participación activa del SRA. La experiencia con el teprotide, el enalapril y el captopril ha sido semejante a la de la saralacina. Hace más de cuatro décadas que se conoce la importancia de la acción antihipertensiva de la dieta hiposódica en casos individuales. Se ha visto recientemente una relación directa excreción de potasio o relación sodio-potasio y presión arterial.

Dr. Posadas Es un conocimiento firme la importancia que el sistema renina-angiotensina (SRA) tiene en la regulación del metabolismo del sodio y en la regulación de la presión arterial. Igual se conoce la participación patogénica del sistema en la hipertensión arterial renovascular uni o bilateral.

En esta última, actuando sinérgicamente con el estado del sodio

extracelular y mediante un mecanismo lento en el que el SRA de la pared vascular arteriolar, recientemente descrito, actúa en cooperación con el sistema adrenérgico en su porción postsináptica, para mantener la vasoconstric-

ción inapropiada de este tipo de hipertensión arterial. Asimismo, se sabe que la extracción quirúrgica del riñón isquémico en la hipertensión renovascular unilateral o en el bloqueo del SRA con fármacos antagonistas, atenúan estas variedades hipertensivas.

En la hipertensión arterial esencial se ha sedimentado ya el conocimiento de tres tipos de estado: uno con actividad aumentada del sistema (10 a 15 por ciento de los casos), los más con actividad normal (cerca del 70 por ciento de los casos) y un grupo de un 20 a 30 por ciento con hiporreninemia en la que la actividad del sistema es baja. En estos últimos se ha desechado la idea de que un aldosteronismo o un mineralocorticoidismo primario o “inapropiado” sea la causa del cuadro, como se sostuvo en la década pasada, y que la explicación más viable se encuentre en la edad relativamente avanzada de la población afectada, ya que aún en sujetos normales añosos, el sistema está deprimido. Quizás en los sujetos hipertensos, el aparato yuxtglomerular se atrofie en virtud de los cambios nefrosclerosos característicos de la hipertensión arterial tardía.

Como sucede cuando se considera la participación del sistema adrenérgico, el elemento más firme para considerar la importancia patogénica del SRA es la HAE, ya que hasta el momento tampoco se ha demostrado que una desviación primaria del mismo sea responsable de la entidad, es el efecto antihipertensivo que los fármacos inhibidores del sistema ejercen en casos con hiper, normo y aun hiporreninemia. Ello indica que la actividad de la angiotensina II interviene en el mantenimiento del estado hipertensivo. Debe aclararse que en los casos de HAE hiporreninémica, el efecto antihipertensivo de sustancias como la saralacina (antagonista competitivo con acción agonista débil de la angiotensina II) o los nuevos inhibidores de la enzima convertidora captopril o enalapril, actualmente en el comercio (esta enzima promueve el cambio de angiotensina I a angiotensina II), es menor que en los casos con hiporreninemia o hiperreninemia, indicando que el RAA actúa en forma variable dentro de la realmente heterogénea población de sujetos con HAE humana.

Moderador ¿Qué tan útil ha sido la inhibición del SRA en el estudio de la etiopatogenia de la HAE humana?

Dr. Fernández Hace algunos años se contó con la saralasin, que como ya se dijo es un antagonista competitivo de la angiotensina II (angio II). Esta sustancia sólo se puede administrar por vía intravenosa y su efecto es de corta duración. Además, tiene acción agonista débil, esto es, estimula el receptor angio II y, por lo tanto, puede ocasionar inclusive una vasoconstricción que enmascara el efecto antihipertensivo (desde luego la angio II es un mejor agonista del sistema y el hecho de que el receptor esté ocupado por un transmisor débil, hace que el efecto predominante sea el de la interferencia de la vasoconstricción "normal", esto equivale a una vasodilatación, o sea, un efecto antihipertensivo). De todas maneras, con esta sustancia se espera probar en un caso dado la participación activa del SRA. En sujetos con hipertensión arterial renovascular unilateral, se espera un importante efecto antihipertensivo, ya que en ellos la hiperactividad del sistema es mandatoria en la causa del estado hipertensivo. Se pensó, incluso, que la administración de saralasin podría constituir una prueba clínica diagnóstica de la presencia de este tipo de hipertensión arterial. Aunque en la mayoría de los casos el fármaco disminuye ostensiblemente la presión arterial, también lo hace en algunos casos de HAE y, por ello, esta prueba pierde confiabilidad. Por otra parte, en esta última patología, la correlación entre el nivel previo de la actividad de la renina plasmática (CARP) y el efecto antihipertensivo durante el tratamiento no es estadísticamente significativa; ello indica que el sistema no es totalmente responsable de la elevación de la presión, o bien que el fármaco tiene otras propiedades antihipertensivas. La síntesis de nuevos fármacos inhibidores del sistema como son los que condicionan una inhibición de la enzima convertidora entre los que resaltan el teprotide, el enalapril y el captopril, trajo consigo una esperanza en la posibilidad de una supresión más acentuada de este mecanismo. Sin embargo, la experiencia con estos fármacos ha sido un tanto cuanto semejante a la de la saralasin, ya que tanto los casos de hipertensión renovascular co-

mo algunos de hipertensión esencial bajan la presión arterial cuando ellos se administran. En una experiencia realizada en el Instituto de Cardiología, se observó en sujetos con hipertensión arterial moderada un efecto antihipertensivo con captopril, que se acentúa al agregar un diurético. La correlación del cambio de la presión arterial con la actividad de la renina, obtenida previamente o durante el tratamiento (con este fármaco se espera un incremento de la misma), y con la aldosterona plasmática no fue estadísticamente significativa. Se piensa que además del efecto inhibitorio del SRA, el captopril posee otras propiedades antihipertensivas; en esto promueve la excreción renal de sodio, por un mecanismo que involucra a las prostaglandinas y para algunos autores tiene una acción antiadrenérgica. Quizás en un futuro, al contar con fármacos más poderosos, se pueda determinar mejor la participación patogénica en este sentido.

Moderador Conviene agregar que recientemente se ha logrado establecer la estructura molecular tridimensional de la renina, la cual consta de 360,000 aminoácidos y tiene dos hendiduras activas. Se han identificado análogos de segmentos de renina que son capaces de inactivar estos sitios de acción de tal manera que impiden su unión con el sustrato respectivo. Se trata de pentapéptidos bien identificados cuya interferencia es capaz de ocasionar una importante disminución de la angiotensina II. También ha sido posible producir anticuerpos antirenina, de gran actividad biológica, que prácticamente inutilizan en un momento dado la producción de renina. Además, se sabe que existe un inhibidor plasmático circulante que forma un complejo renina-inhibidor que impide la acción de la renina y que algunos fragmentos inactivos de renina pueden actuar como inhibidores de esta sustancia.

Por otra parte, las características bioquímicas de los receptores de angio II están a punto de ser esclarecidos, por lo que es probable que pronto se logren producir antagonistas efectivos. Todo esto indica que en un futuro próximo, se contará con elementos terapéuticos de gran importancia práctica, así como utensilios bioquímicos que ayudarán a precisar la importancia real del SRA en diversos estados hipertensivos.

Revisemos la relación ingestión de sodio-presión arterial elevada que, históricamente, fue uno de los primeros factores etiopatogénicos reconocidos.

Dr. Posadas Efectivamente, desde hace más de cuatro décadas se reconoce la importancia de la acción antihipertensiva que tiene la dieta hiposódica en casos individuales. Esta medida constituyó una de las primeras con demostración científica que ocasionó una modificación favorable de la hipertensión arterial avanzada o maligna, lo cual contribuyó, por otro lado, a estimular la investigación de los fármacos diuréticos como agentes antihipertensivos. El estudio epidemiológico de diferentes comunidades en las cuales se relacionó la ingestión de sodio con los niveles de presión arterial, ha sido claro en demostrar un vínculo directo entre estos parámetros. Además, recientemente la excreción de potasio se ha medido en algunas poblaciones y se ha visto que hay una relación directa entre excreción de potasio o relación sodio/potasio y presión arterial. Aún más, en los últimos años se estudió una población de soldados Samburver, en Fenicia, a los que se les administró 16 gramos de sal al día y se produjo un incremento estadísticamente significativo de la presión arterial. Por otro lado, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, a un grupo de hipertensos arteriales moderados se administró una dieta rica en potasio y pobre en sodio y se observó un decremento de la presión arterial.

Estudios similares se han realizado en otras partes del mundo. Por lo anterior, no parece haber duda de la relación: ingestión de sodio e hipertensión arterial.

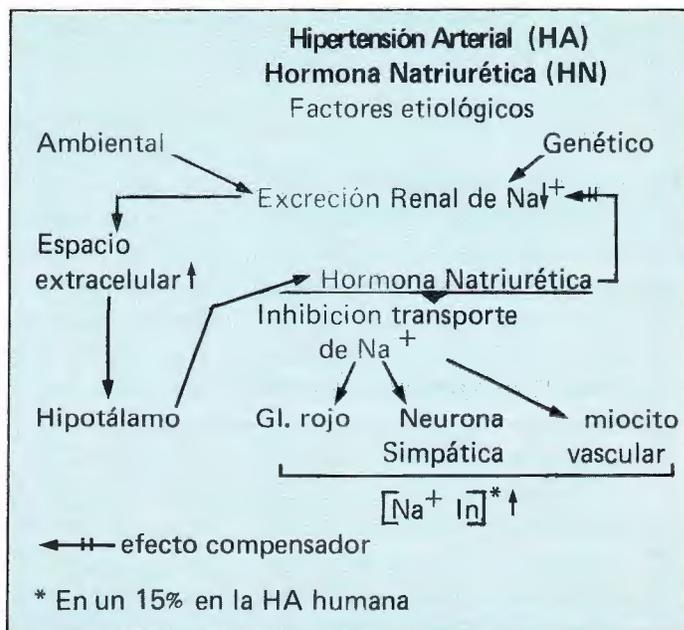
Moderador Pero, ¿cuál es el mecanismo que se encuentra debajo de este hecho?

Dr. Posadas A primera vista debe aceptarse que para que un exceso de ingestión de sodio —de hecho, en la actual civilización ésta es excesiva— pueda ocasionar hipertensión arterial de existir una inhabilidad renal para excretar este ión. Así la retención de sodio y agua aumenta el espacio intravascular y por ello el retorno venoso al corazón, en virtud de la ley de Starling, aumenta el gasto cardíaco y mediante el fenómeno de la autorregulación finalmente ocurre el incremento de la resistencia periférica caracterís-

tico de la enfermedad.

En la hipertensión arterial renopriva este mecanismo es operante; sin embargo en la hipertensión arterial esencial los volúmenes extracelular y plasmáticos son normales, lo que no apoya este concepto. Empero, debe recordarse, como lo ha establecido Guyton, entre otros investigadores, que existe el fenómeno de la natriuresis o diuresis de presión; esto es, el riñón responde a la elevación de la presión arterial aumentando la excreción de sodio y agua y por lo tanto “normalizando” el volumen vascular y extracelular. En otras palabras, la hipertensión arterial es el factor que compensa la inhabilidad renal de excreción de sodio. Debe recordarse que la rata genéticamente hipertensa de tipo “Milán” tiene previamente un defecto genético en lo que toca a la excreción de sodio, por lo que se piensa que es posible que esto esté presente en algunos casos de hipertensión humana.

Figura 1. Hipótesis patogénica de la Hormona Natriurética



Moderador En los últimos años, esta hipótesis ha tenido mayor apoyo. El transporte de sodio está alterado en las membranas de algunas células de sujetos hipertensos y en los de la rata genéticamente hipertensa; es por ello que el

sodio intracelular está aumentado. Algunos investigadores piensan que esta alteración podría ser la causa primaria de la hipertensión arterial, pero para otros es de tipo secundario. En los últimos 2 o 3 años se ha invocado que este trastorno se debe a la presencia de un factor natriurético circulante. ¿Qué hay al respecto?

Dr. Trevethan La historia de este factor se inicia cuando Brody describe que lesiones pequeñas de la región anteroventral del hipotálamo cerca del tercer ventrículo previenen o atenúan varios tipos de hipertensión arterial en la rata, presumiblemente por la ausencia de un factor humoral. En el plasma de sujetos con hipertensión arterial humana existe un factor sensible a la Ouabaina, que inhibe la bomba de sodio. Y la actividad de este inhibidor guarda una relación con la presión arterial media. En el riñón esta sustancia inhibe el transporte de sodio del citoplasma de las células epiteliales tubulares hacia el intersticio; por ello más sodio permanece en la luz tubular, el cual finalmente es excretado en la orina. Debido a que promueve la excreción de sodio, se le ha denominado hormona natriurética y se piensa que también en el humano tiene un origen hipotalámico.

El incremento del sodio intracelular que se provoca en neuronas simpáticas y en el miocito vascular, puede ser responsable del estado hipertensivo. También es posible que el aumento de sodio intracelular en la neurona simpática favorezca vasoconstricción arterial. En condiciones de hipernatremia e hipervolemia, los atriocitos de ambas aurículas transforman un precursor, el atripeptinógeno, en auriculina. Es muy probable que esta hormona tenga propiedades antihipertensivas. La introducción a la terapéutica de los antagonistas del calcio ha constituido un avance en el manejo de la hipertensión arterial. Sea como fuere, los conocimientos actuales de los mecanismos patogénicos que permiten intervenir en

Moderador Se podría decir que un exceso de producción de hormona natriurética es un factor compensador de la inhabilidad renal para excretar sodio cualesquiera que sea su origen, pero ¿por qué se implica en la patogenia de la hipertensión arterial?

Dr. Trevethan La Hormona natriurética actúa también en otras células. La inhibición de la enzima $\text{Na} + \text{K} = \text{ATP}$ ASA, o sea la llamada bomba de sodio

Ouabaina - sensible, **forma terapéutica y atenuar las consecuencias de la hipertensión arterial.** ocurre no sólo en las células tubulares renales, sino también en los cardiocitos (ver figura 1), en el glóbulo rojo, en las neuronas simpáticas y en el miocito vascular. El incremento del sodio intracelular que se provoca en ellas puede ser responsable del estado hipertensivo por mecanismos desencadenados en los 2 últimos tipos celulares mencionados.

El aumento de sodio intracelular en el miocito vascular, estimado en un 15 por ciento, que sucede bajo el efecto de la hormona natriurética, aumenta la entrada de calcio a la célula a través de los canales de Ca^{++} regulados por voltaje debido a que la corriente engendrada por la bomba detrogénica de sodio disminuye. También el exceso de sodio intracelular afecta un sistema intercambiador sodio-calcio que normalmente existe en la membrana celular. Asimismo, el Na^+ intracelular elevado aumenta las reservas de calcio en el retículo sarcoplasmático. Este último factor y el aumento del Ca^{++} intracelular libre promueve una mayor contracción de las proteínas contractiles y por lo tanto un tono arteriolar y venoso muy acentuado.

Pero no sólo el efecto de la hormona en el miocito vascular tiene que ver con la elevación de la presión arterial. Es posible que el aumento de Na^+ intracelular en la neurona simpática favorezca un estado de vasoconstricción arterial, ya que tanto la liberación como la recaptación neuronal de la norepinefrina depende de un sistema de cotransporte de Na^+ , el cual es gobernado por la energía producida en los sistemas mantenedores del gradiente electro-químico de la membrana neuronal. Por ello, si el Na^+ intracelular se eleva, la recaptación de norepinefrina disminuye, por lo tanto tiene mayor posibilidad de actuar en el receptor de la célula eferente. Asimismo, al liberación de norepinefrina se favorece por la presencia de calcio intracelular elevado, ya que hay una interdependencia positiva entre estos fenómenos. Se conoce bien que el metabolismo de la norepinefrina está aumentado en la hipertensión arterial y los mecanismos arriba señalados pueden explicar en parte este fenómeno. La hipótesis planteada es atractiva. Las observaciones subsecuentes que se realizan al respecto determinarán la importancia pato-

génica real que tiene este sistema de la HAE hormona.

Figura 2 Participación patológica de la hormona natriurética en relación a la recaptación y liberación neuronal de norepinefrina.

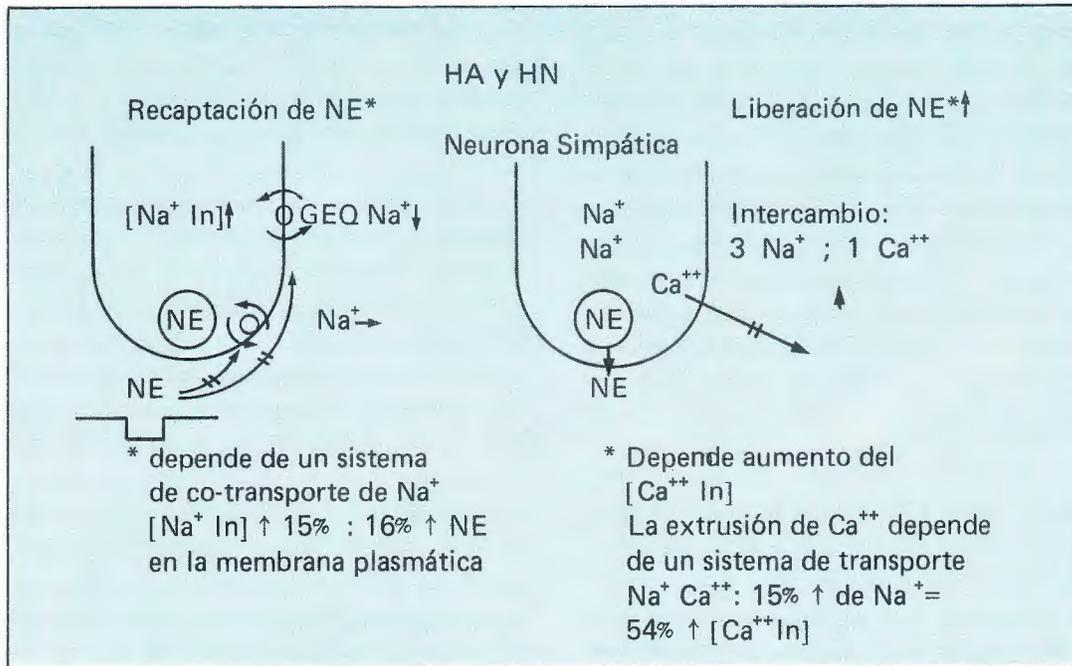
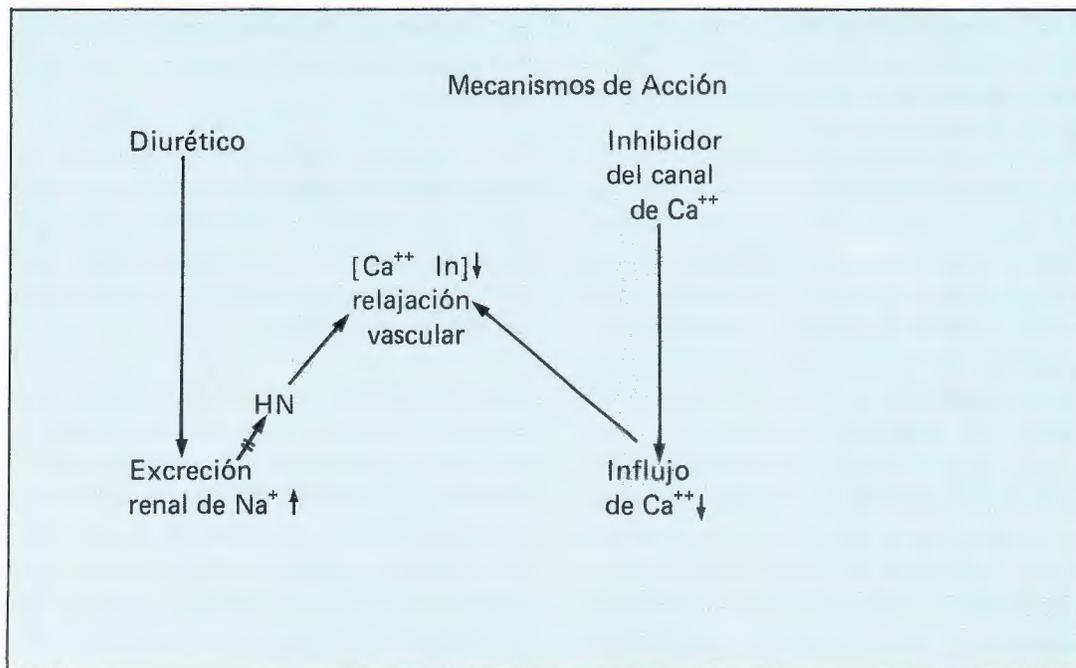


Figura 3 Mecanismo de acción de un diurético y de un inhibidor del calcio.



Moderador En el Instituto de Cardiología, los doctores Herrera, Posadas y Holguín están estudiando este factor. En el plasma sanguíneo de sujetos con insuficiencia renal e hipertensión arterial han encontrado una sustancia con actividad inhibitoria de la bomba de sodio, que es mayor en las células renales que en las cardíacas. Realmente el conocimiento de esta sustancia llena un vacío que ha existido en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad. Se esperan con mucho interés los resultados de las investigaciones que en el momento se realizan en muchos lugares del mundo. Intimamente relacionados con esta sustancia, aunque de diferente naturaleza, se encuentra otra nueva sustancia que ha sido llamada sustancia natriurética auricular o auriculina. ¿De qué se trata?

Dr. Olguín Un investigador francés encontró, hace escasos 6 o 7 años, que las células auriculares del perro hipervolémico tenían unos gránulos indicadores de una posible función secretora. En unos cuantos años esta suposición se ha comprobado y se ha identificado todo un sistema secretor. Ya se sabe que en situaciones de hipernatremia o de hipervolemia los atriocitos, de ambas aurículas, transforman un precursor (atriopeptígeno o precursor de la auriculina) en una sustancia llamada atriopeptina o auriculina que tiene la propiedad de relajar en forma importante el músculo liso, especialmente el de algunos territorios vasculares.

En el riñón ocasiona una vasodilatación del lecho renal y una considerable natriuresis. La pérdida de sodio por vía renal vuelve a la normalidad el estado hipervolémico inicial y cesa el estímulo para la secreción de auriculina. Esta sustancia ha sido identificada y sintetizada. La de tipo humano es un polipéptido constituido por 24 aminoácidos y su utilización en la terapéutica debe realizarse en cuestión de unos cuantos meses. En la rata con hipertensión arterial genética existe una hiposensibilidad del lecho vascular renal a esta atriopeptina y por ello se piensa que tiene un papel importante en la génesis del estado hipertensivo. Aunque cabe la posibilidad de que el trastorno genético responsable de la supuesta inhabilidad renal a ex-

cretor sodio, que algunos autores consideran como el defecto primario de la hipertensión arterial, a este péptido auricular, es quizás más factible que se trate de una alteración secundaria. Sea como fuere, es muy probable que esta hormona tenga propiedades antihipertensivas y que el conocimiento obtenido se pueda aplicar en otros tipos de patología humana, especialmente en la insuficiencia cardíaca.

Moderador La introducción a la terapéutica de los antagonistas del canal de calcio o bloqueadores de calcio, ha constituido un avance en el manejo de la hipertensión arterial. El hecho de que estas sustancias tengan propiedades antihipertensivas ha planteado la posibilidad de que una alteración primaria de los flujos transmembrana del calcio sea la causa de la hipertensión arterial esencial. Por otra parte, este efecto podría ser inespecífico, ya que al final de cuentas la contracción del miocito vascular depende de la concentración intracelular de calcio citosólico libre de tal forma que cualquier medida que disminuya esta concentración provoca una relajación muscular "inespecífica" desde el punto de vista etiopatogénico. ¿Cuál es el nivel de los conocimientos al respecto?

Dr. Fernández La hipótesis de que en la patogenia de la hipertensión arterial esencial interviene un componente vasoconstrictor, dependiente de un aumento del calcio celular, se debe a las siguientes observaciones realizadas en los últimos años:

1. La presión arterial de la rata hipertensa de tipo Dahl (sodio sensible) se eleva y se acompaña de vasculopatía mediante la administración de un agonista calcio y dieta hipersódica. Este efecto se disminuye al administrar un bloqueador del canal del calcio.

2. En la hipertensión arterial humana hay una correlación entre la presión arterial sistólica $r = 0.92$ ($r^2 = 0.883$) o la presión arterial sistólica ($r = 0.931$) ($p < 0.001$) y el nivel de calcio libre intraplaquetario; la administración de un diurético o de un antagonista de calcio (verapamil o nifedipina) disminuyó la presión arterial y la concentración intracelular de calcio (datos obtenidos por Erne). En otros estudios, se ha visto

que el efecto vasodilatador del verapamil se atenúa si el calcio plasmático aumenta en un 20 por ciento. En una observación realizada por Buhler se encontró un efecto antihipertensivo más acentuado con la administración de inhibidores del canal del calcio en sujetos de edad avanzada y con actividad plasmática de la renina disminuída. En estos casos se piensa que la vasoconstricción dependiente de calcio es más importante y, por lo tanto, en este grupo la indicación terapéutica los “antagonistas cálcicos” está bien fundada.

Algunas observaciones sugieren que la elevación de la concentración del calcio intracelular podría ser consecuencia de una actividad adrenérgica aumentada, ya que la estimulación de los receptores alfa 2 aumentan el calcio libre intraplaquetario y contribuyen a ocasionar una vasoconstricción dependiente de un influjo de calcio y medida por estos receptores como recientemente lo ha sugerido Robinson. Sin embargo, el aumento del calcio libre intracelular puede ser consecuencia de un defecto en la permeabilidad de la membrana o de una alteración de la bomba de sodio que, como ya se dijo, aumenta este parámetro. Finalmente es posible que la angiotensina II, la vasoprensina y la serotonina también aumenten el influjo de calcio.

Moderador Estos datos apoyan la idea de que el aumento del calcio intracelular es, más bien, una consecuencia, que la causa de la elevación de la presión arterial. Independientemente de esta situación, lo más importante es que el médico tiene un nuevo tipo de medicamento para tratar los estados hipertensivos. En un futuro habrá que demostrar si efectivamente los inhibidores del canal de calcio son más efectivos en la hipertensión arterial del viejo o en la hiperreninémica. La introducción de un bloqueador del receptor serotoninómico de tipo 2 como agente antihipertensivo en la hipertensión arterial, ha puesto en evidencia otros mecanismos hipertensógenos. Hablemos ahora de este mecanismo.

Dr. Trevethan Desde hace varias décadas se conocen los efectos vasculares de la 5-hidrotriptamina o serotonina. Esta amina se sintetiza en las células cebadas y sobre todo en las células del intestino delgado. Al pasar al torrente circulatorio

la serotonina es captada por las plaquetas, las cuales constituyen un reservorio natural. La concentración libre de serotonina plasmática es muy variable y no existe un mecanismo regulador de ella. Desde el punto de vista biológico, la concentración de la serotonina plasmática es la más importante. Mediante el desplazamiento de las plaquetas la serotonina puede actuar en diversos lechos vasculares. La agregación plaquetaria se acompaña de liberación de serotonina y en los vasos actúa mediante receptores específicos produciendo vasoconstricción o vasodilatación y según se trate de diferentes hechos vasculares y de acuerdo con la especie animal estudiada.

Estudios recientes han puesto en evidencia la importancia de la integridad del endotelio en la respuesta vascular a la serotonina. Cuando el endotelio está indemne, actúa en receptores S_1 mediando una respuesta vasodilatadora. En cambio, cuando el endotelio está lesionado y la arteria desnuda de esta estructura, se produce una vasoconstricción al estímulo de receptores serotoninérgicos (S_2) que favorecen la entrada del calcio a la célula. También en esta última circunstancia amplifica el efecto de otros agonistas. La evidencia más firme de que en la hipertensión arterial humana, un mecanismo de esta naturaleza participa en la patogenia de la elevación de la presión estriba en el hecho de que un antagonista de los receptores serotoninérgicos S_2 , llamado Ketanserin, tiene efectos antihipertensivos, que en algunos estudios han sido muy acentuados en la hipertensión arterial del viejo. El fármaco, sin embargo, también actúa como un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa I y, por ello, es necesario contar con otras sustancias muy específicas para determinar la importancia patogénica real de este sistema.

Moderador Hemos revisado el estado actual de los conocimientos acerca de los diversos mecanismos que intervienen en la patogenia de la hipertensión arterial y especialmente aquellos descubiertos en las últimas dos décadas.

Hasta el momento los conocimientos permiten plantear la hipótesis de que existen 2 tipos de hipertensión arterial: en una existe una inha-

bilidad renal para excretar sodio y como un mecanismo compensador se origina un estado de hipertensión arterial sistémica, de tipo compensador, que por el fenómeno de la natriuresis de presión corrige el defecto renal. El mecanismo hipertensógeno, mediante el cual se produce el estado hipertensivo, es muy probable que involucre a una serie de procesos hipertensógenos interrelacionados entre sí, en aras de ocasionar la "autorregulación corporal total" al estilo descrito por Guyton. Entre estos procesos íntimamente relacionados resalta una hiperactividad adrenérgica, probablemente un aumento de la llamada hormona natriurética, recién descubierta, y una co-participación del sistema renina-angiotensina. La elevación de la presión arterial de cierta magnitud y después de cierto tiempo acaba por producir la enfermedad cardiovascular hipertensiva. El daño arteriolar —especialmente el endotelial— inherente a este estado puede echar a andar otros procesos hipertensógenos como el mecanismo serotoninérgico, arriba descrito, asimismo el traumatismo circulatorio inherente al estado hipertensivo puede dañar las membranas celulares y facilitar el in-

flujo cálcico intracelular, propiciando una perpetuación del estado hipertensivo. En esta fase tardía la autorregulación estructural descrita por Folkow (aumento anatómico de la pared vascular, en relación a la luz de la arteriola) también tiende a mantener el estado hipertensivo, por ello es menos necesaria la participación de los mecanismos iniciadores del proceso.

El otro modelo patogénico podría ser secundario a una vasoconstricción inapropiada inicial (o sea, la aberración condicionaría flujo tisular disminuido rápidamente compensado por la elevación de la presión) y la secuencia ulterior de eventos sería semejante al modelo primeramente mencionado.

Sea como fuere, los conocimientos actuales de los mecanismos patogénicos permiten intervenir en forma terapéutica y atenuar las consecuencias de la hipertensión arterial. Se espera que en un futuro corto estos conocimientos aumenten y, con base en ellos, se logre efectuar un tratamiento más racional que mejore aún más el pronóstico de esta devastadora enfermedad.