

Fisiopatogenia de la hipertensión

Gilberto Vargas Alarcón*

Resumen

La hipertensión arterial es una de las causas principales de riesgo cardiovascular en el mundo. Muchos factores fisiopatogénicos han sido implicados en la génesis de la HAS tales como la actividad incrementada del sistema nervioso simpático, la elevada producción de hormonas que retienen sodio y los vasoconstrictores, incremento o inapropiada secreción de renina con resultante incremento en la producción de angiotensina y aldosterona, deficiencias de vasodilatadores, reactividad vascular, remodelación vascular, producción de moléculas inflamatorias y disfunción endotelial. Por otro lado, la naturaleza heredada de esta enfermedad ha sido bien establecida en varios estudios de familias. La contribución cuantitativa de los factores genéticos a la variación de la presión sanguínea se estima en 30%.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Genética. Hipertensión. Inflamación. Síndrome metabólico.
Key words: Cardiovascular diseases. Genetics. Hypertension. Inflammation. Metabolic syndrome.

Introducción

La hipertensión arterial sistémica (HAS) por su frecuencia y gravedad se considera una de las principales entidades asociadas al riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor, incluyendo la muerte. La Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (ENSA) informó que la prevalencia de HAS en la República Mexicana es del 30%, por lo que es la primera causa de morbilidad y mortalidad del adulto entre 20 y 69 años.¹ La HAS forma parte de un síndrome que incluye alteraciones metabólicas (dislipidemias, resistencia a la insulina, obesidad central y diabetes tipo II), hiperactividad del tono adrenérgi-

Summary

PHYSIOPATHOGENESIS OF HYPERTENSION

Arterial hypertension is one of major cardiovascular risk factors in the world. Many pathophysiologic factors have been implicated in the genesis of hypertension such as increased sympathetic nervous system activity, overproduction of sodium-retaining hormones and vasoconstrictors, increased or inappropriate renin secretion with resultant increased production of angiotensin II and aldosterone, deficiencies of vasodilators, vascular reactivity, vascular remodeling, production of inflammatory molecules and endothelial dysfunction. On the other hand, the hereditary nature of this disease has been well established in many familial studies. The quantitative contribution of genetic factors to blood pressure variance is estimated to be about 30%. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 157-160)

co y modificaciones de la reabsorción renal de sodio. Todo este complejo de alteraciones es conocido como síndrome metabólico. La HAS tiene una etiología multifactorial por lo cual en su desencadenamiento participan factores ambientales como el sedentarismo, el tabaquismo y el consumo de alcohol así como factores genéticos.

Fisiopatogenia

La fisiopatogenia de la HAS es compleja ya que en ella existe una participación importante de varias moléculas, tejidos y órganos. Entre ellos tenemos al sistema nervioso simpático.² Se ha

* Investigador en Ciencias Médicas "F".

Departamento de Fisiología. Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica en Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Gilberto Vargas Alarcón. Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.), México. Tel: (52) 55 55 73 29 11 Ext: 1278. Fax: (52) 55 55 73 09 26. E-mail: gvargas63@yahoo.com

determinado que un incremento en la actividad de este sistema conlleva un aumento en la presión arterial. El sistema nervioso simpático contribuye al inicio y mantenimiento de la HAS por estimulación del corazón, vasculatura periférica y riñones. Esto está asociado a un aumento del gasto cardíaco, resistencia vascular y retención de líquidos.³ Por su parte cualquier alteración en la estructura, propiedades mecánicas y función de las pequeñas arterias puede generar resistencia vascular, la cual puede aumentar la presión arterial.⁴ Algunos factores como la edad, la falta de estrógenos, la ingesta elevada de sodio, el tabaquismo y los niveles altos de homocisteína pueden reducir la elasticidad de las arterias produciendo rigidez en ellas. Esta rigidez puede producir aterosclerosis por depósito de colágena, hipertrofia de células de músculo liso, engrosamiento, fragmentación y ruptura de las fibras de elastina. El endotelio vascular está ampliamente involucrado en la HAS ya que participa en la regulación del tono vascular, en los mecanismos de homeostasia y trombosis, en el crecimiento celular, en la apoptosis y en la migración y modulación de la composición de la matriz extracelular. En el endotelio se producen sustancias tanto vasodilatadoras (óxido nítrico (ON), las bradikinas (BDK) y prostaciclina) como vasoconstrictoras (angiotensina II, la endotelina y los tromboxanos).⁵ El ON además de ser vasodilatador, también tiene propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias, inhibidor del crecimiento, antioxidante y antiaterogénico. Su contraparte es la angiotensina II que presenta las actividades contrarias. La angiotensina II forma parte del sistema renina-angiotensina, el cual está involucrado de forma importante en la HAS.⁶ La angiotensina II tiene importantes propiedades vasoconstrictoras y aumenta la presión arterial por un doble mecanismo vasoconstrictor agudo y lento, estimula el sistema nervioso simpático a varios niveles e inhibe el tono vagal, tiene también varios efectos sobre el riñón y estimula la secreción de hormonas antidiuréticas y de aldosterona.⁷

Múltiples trabajos realizados en las últimas dos décadas han demostrado el importante papel que tiene el estrés de rozamiento y el estrés oxidativo como precursor de disfunción endotelial, dicha disfunción promueve la expresión de moléculas en la superficie endotelial que en condiciones de normofunción no se manifiestan.

La expresión de moléculas de adhesión permiten que los elementos formes de la sangre tengan oportunidad de adherirse y bajo ciertas condiciones incluso migrar al espacio subendotelial. Así, los monocitos son capaces de asirse a la pared endotelial a pesar del flujo laminar de alta velocidad. Un gradiente electroquímico precipitado por la presencia de sustancias oxidadas como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la presencia de especies reactivas de oxígeno, permiten liberación de factores quimioattractores que favorecen el ingreso de los monocito/macrófago y que por procesos de señalización subendotelial estimulan la expresión por parte del monocito de receptores barredores, mismos que, tienen gran selectividad por las LDL oxidadas (LDLox), una vez fagocitadas las LDLox éstas no pueden ser destruidas por el macrófago quien desarrolla lipotoxicidad y libera citocinas de respuesta inflamatoria como factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina 1, interleucina 6, y factores de crecimiento, MCP-1, promoviendo una cascada de señalización que culminará con procesos de remodelación tisular que favorecerán la rigidez arterial y el desarrollo de placas de ateroma.⁸ La liberación de estas sustancias tendrá efecto también en procesos de proliferación de las células del músculo liso y alteraciones en la función del endotelio, induciendo también alteraciones en la trombomodulación con el incremento en la liberación del PAI-1. El proceso inflamatorio también es transmitido a la zona de la adventicia y hoy se reconoce que juega un papel muy importante en la diferenciación de monocitos a fibroblastos, permitiendo así liberación de colágena y otros derivados que habrán de remodelar la matriz extracelular.⁸

Genética

La HAS es una enfermedad multifactorial con importante participación de factores genéticos en su desencadenamiento. La naturaleza heredada de la HAS se ha demostrado en varios estudios de familias con varios individuos afectados. La contribución cuantitativa de los factores genéticos a la variación de la presión sanguínea es de aproximadamente el 30%.⁹ Para tratar de detectar los posibles genes involucrados en el desarrollo de la HAS, se han seguido dos estrategias. La primera de ellas es tratar de ubicar el gen de susceptibilidad realizando estudios de ligamiento genético. Este tipo de estudios requieren el estudiar a varias familias con múltiples casos de HAS. Con

Tabla I. Posibles genes candidatos para hipertensión.

Mecanismo relacionado	Gen candidato	Polimorfismos	Ubicación cromosoma
Sistema renina-angiotensina	Angiotensinógeno	C-532T, G-6A, T-174M, M-235T	1
	Enzima convertidora de angiotensina	Delección/inserción intrón 16	17
	Receptor tipo I de angiotensina II	A-1166C	3
	Aldosterona sintasa	C-344T	8
Sistema nervioso simpático	Receptor $\alpha 2\beta$ adrenérgico	Delección/inserción 297-309	2
	Receptor β 1 adrenérgico	R389G, S49G	10
	Receptor β 2 adrenérgico	R16G, Q27E	5
Proteínas G	Subunidad β 3	C825T	12
	Receptor quinasa 4	R65L, A142V, A486V	4
Péptidos vasoactivos	Óxido nítrico sintasa endotelial	T786C, G894T	7
	Carbamil fosfatasa sintasa	T1405N	2
	EDHF sintasa	R139K, K269F, K399R	10

R- Arginina, L- Leucina, A- Alanina, V- Valina, G- Glicina, S- Serina, Q- Glutamina, E- Acido glutámico, K- Lisina, F- Fenilalanina.

ellos se puede establecer una región relevante que puede contener múltiples genes, alguno de los cuales pudiera ser el verdadero gen involucrado en el desarrollo de la HAS. Otra estrategia implica el realizar estudios de asociación (casos y controles) con genes candidatos, los cuales codifican proteínas con influencia potencial en la regulación de la presión sanguínea. De los genes candidatos para hipertensión, destacan aquellos que codifican para las proteínas del sistema renina-angiotensina (SRA), sistema nervioso simpático, proteínas G de señalización y péptidos vasoactivos (Tabla I). Del SRA los genes más estudiados son aquellos que codifican para el angiotensinógeno y para la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El gen de la ECA es uno de los más estudiados en patologías cardiovasculares. Este gen es codificado en el cromosoma 17 y presenta 78 sitios polimórficos.¹⁰ La variante más común en este gen es un polimorfismo delección/inserción (I/D) ubicado en el intrón 16 del gen. El alelo de delección se ha reportado asociado con el desarrollo de infarto agudo del miocardio pero en HAS los resultados son contradictorios. A este respecto Staessen y cols¹¹ realizaron un meta-análisis que incluyó a 145 estudios con 49,959 individuos. Este análisis estableció que no hay asociación entre el polimorfismo D/I y el desarrollo de HAS. Sin embargo, un análisis con 13 polimorfismos en 8 genes candidatos logró establecer un modelo de asociación en el que participan la ECA y las proteínas G.¹² El gen que codifica para el angiotensinógeno es otro candidato de estudio. La primera asociación entre el polimorfismo de este gen y la HAS se reportó en 1992.¹³ Desde entonces varios estudios al respecto han reportado tanto

asociaciones positivas como negativas. En 1999 Staessen realizó un meta-análisis de 69 estudios que incluían a 27,906 individuos en el cual encontró que el alelo 235T se asociaba con HAS en individuos caucásicos.¹⁴ En otro meta-análisis Kato y cols¹⁵ encontraron una participación de este polimorfismo en la susceptibilidad a la HAS en la población japonesa. El receptor tipo I de angiotensina II es el principal mediador del efecto de la angiotensina II, este receptor presenta al menos 50 polimorfismos, de los cuales el alelo C del polimorfismo +1166A/C ha sido asociado a las formas severas de HAS esencial.¹⁶ La aldosterona tiene la función de regular la reabsorción de sodio renal, controlando así el volumen intravascular y teniendo por esto un efecto directo en el sistema cardiovascular. El metabolismo final de la aldosterona es regulado por la aldosterona-sintasa. Esta enzima es codificada en la región 8q21 y presenta un polimorfismo T344C el cual se asocia con HAS.¹⁷ El papel de los mediadores inflamatorios tales como las citocinas se ha discutido desde el punto de vista de su posible papel en el inicio y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Se ha reportado que pacientes con HAS presentan niveles altos circulantes de citocinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interleucina 6 (IL-6).¹⁸ Se han reportado varios polimorfismos en los genes que codifican estas citocinas, algunos de los cuales localizados en las regiones promotoras de los genes podrían estar regulando de forma directa la producción de dichas citocinas. Estudios de asociación han reportado participación de algunos de estos polimorfismos en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares incluyendo la HAS.¹⁹

Un papel muy importante en la HAS lo juegan los receptores beta2 adrenérgicos. Estos receptores están acoplados a proteínas G y se asocian a señales complejas que juegan un papel importante en la patogénesis de los desórdenes cardiovasculares y metabólicos. Un número de polimorfismos en el gen ADRB2 han sido identificados, en particular G16R, Q27E y T164I han mostrado importantes diferencias en respuesta a la estimulación adrenérgica. Recientemente esos polimorfismos han sido implicados en varias enfermedades cardiovasculares, incluyendo la HAS.²⁰

Conclusiones

La HAS es una enfermedad multigénica y multifactorial en cuyo desencadenamiento participan tanto factores genéticos como ambientales. Su aparición resulta de un complejo mecanismo en el que interactúan diversas neurohormonas, el sistema nervioso, el riñón y el endotelio vascular. Estos mecanismos llevan a alteraciones en la estructura de la pared vascular y del músculo cardíaco desencadenando la presencia de factores lipídicos, inflamatorios e inmunológicos que finalmente desencadenan en esta patología.

Referencias

1. VELAZQUEZ-MONROY O, ROSAS-PERALTA M, LARA-ESQUEDA A, PASTELIN-HERNÁNDEZ G, ATTIE F, TAPIA-CONVER R; Grupo Encuesta Nacional de Salud 2000: *Arterial hypertension in Mexico: results of the National Health Survey 2000*. Arch Cardiol Mex 2002; 72: 71-84.
2. BROOK RD, JULIUS S: *Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk*. Am J Hypertens 2000; 13: 112-122.
3. MARK AL: *The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure*. J Hypertens Suppl 1996; 14: S159-S165.
4. FOLKOW B: *Physiological aspects of primary hypertension*. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
5. VANHOTTE PM, EBER B: *Endothelium-derived relaxing and contracting factors*. Wiener Klin. Wochenschrift 1991; 14: 405-411.
6. CAREY RM, SIRAGY HM: *Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation*. Endocr Rev 2003; 24: 261-271.
7. GRIFFIN SA, BROWN WC, MACPHERSON F, MCGRAITH JC, WILSON VG, KORSGAARD N, ET AL: *Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non pressor mechanism*. Hypertens 1991; 17: 626-635.
8. CHAE CU, LEE RT, RIFAI N, RIDKER PM: *Blood pressure and inflammation in apparently healthy men*. Hypertension 2001; 38: 399-403.
9. STAESSEN JA, WANG J, BIANCHI G, BIRKENHAGER WH: *Essential hypertension*. Lancet 2003; 361:1629-1641.
10. RIEDER MJ, TAYLOR SL, CLARK AG, NICKERSON DA: *Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme*. Nat Genet. 1999; 22: 59-62.
11. STAESSEN JA, WANG JG, GINOCCHIO G, PETROV V, SAAVEDRA AP, SOUBRIER F, ET AL: *The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk*. J Hypertens 1997; 15: 1579-1592.
12. WILLIAMS SM, RITCHIE MD, PHILLIPS JA 3RD, DAWSON E, PRINCE M, DZHURA E, ET AL: *Multilocus analysis of hypertension: a hierarchical approach*. Hum Hered 2004; 57: 28-38.
13. JEUNEMAITRE X, SOUBRIER F, KOTELEVITSEV YV, LIFTON RP, WILLIAMS CS, CHARRU A, ET AL: *Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen*. Cell 1992; 71:169-180.
14. STAESSEN JA, KUZNETSOVA T, WANG JG, EMELIANOV D, VLIETINCK R, FAGARD R: *M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk*. J Hypertens 1999; 17:9-17.
15. KATO N, SUGIYAMA T, MORITA H, KURIHARA H, YAMORI Y, YAZAKI Y: *Angiotensinogen gene and essential hypertension in the japanese. Extensive association study and meta-analysis on six reported studies*. J Hypertens 1999; 17: 757-763.
16. BAUDIN B: *Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension*. Exp Physiol 2005; 90: 277-282.
17. MATSUBARA M, SATO T, NISHIMURA T, SUZUKI M, KIKUYA M, METOKI H, ET AL: *CYP11B2 polymorphism and home blood pressure in a population-based cohort in japanese: the Ohasama study*. Hypertens Res 2004; 27: 1-6.
18. BAUTISTA LE, VERA LM, ARENAS IA, GAMARRA G: *Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6, and TNF-alpha) and essential hypertension*. J Hum Hypertens 2005; 19: 149-154.
19. TANAKA C, MANNAMI T, KAMIDE K, TAKIUCHI S, KOKUBO Y, KATSUVA T, ET AL: *Single nucleotide polymorphisms in the interleukin 6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population*. Hypertens Res 2005; 28: 35-41.
20. SHIOJI K, KOKUBO Y, MANNAMI T, INAMOTO N, MORISAKI H, MINO Y, ET AL: *Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study*. Hypertens Res 2004; 27: 31-37.