

Bases moleculares de la hipertensión arterial

Alvaro Mercado

Mucha agua ha corrido bajo los puentes desde la época aristotélica y posteriormente de los Médicis, pasando por Tigersted quien podría ser considerado el padre de la era hormonal o humoral de la hipertensión arterial (HTA) hasta nuestros días. En este lapso considerable de tiempo, una vieja entidad como la HTA ha pasado de ser un fenómeno fisiológico a un problema molecular, celular, con componentes genéticos, hormonales y mitogénicos, los cuales interrelacionados entre sí producen los cambios devastadores de esta entidad responsable de una importante parte de la morbimortalidad cardiovascular y renal en el mundo.

Aspectos genéticos de la HTA

En 1934 Ayman informó las primeras experiencias en las cuales se presentaba evidencia clara de la herencia en la HTA. Posteriormente se han publicado una serie de estudios de población en los que se ha podido establecer que la HTA es la consecuencia de una interacción de ciertas características biológicamente deter-

minadas de los sistemas renal, nervioso, circulatorio y endocrino, con factores ambientales como el contenido de sal en la dieta, el ejercicio y el estrés.

En 1978 un grupo de japoneses mostró cifras preocupantes de porcentajes de HTA en hijos de padres con herencia positiva para esta enfermedad, sugiriendo que la HTA al igual que otras patologías ligadas a transmisión genética debería ser considerada dentro de un grupo de entidades que pueden requerir de una consejería genética.

Este factor genético ha recibido un importante aporte investigativo, pudiéndose investigar algunos marcadores genéticos, así como también ciertos proto-oncogenes que son la expresión genética de los defectos moleculares de la HTA y que a su vez pueden explicar los daños que ella causa sobre algunos órganos blanco.

Inicialmente, fue descrito como el más importante de estos marcadores genéticos, la medición de los flujos sodio/litio (Na/Li) en el glóbulo rojo, los cuales mostraban una diferencia estadísticamente significativa tanto entre los hipertensos con relación a los normotensos como entre los hijos normotensos con padres con o sin historia de HTA.

Dr. Alvaro Mercado: Profesor Asociado Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Jefe de Nefrología, Fundación Valle del Lili, Cali.

Posteriormente y a medida que la ingeniería genética y la biología molecular han ido avanzando, se han venido descubriendo los eventos moleculares y los niveles organizacionales que debe un gene recorrer para expresarse, así como los diferentes pasos bioquímicos de este proceso iniciado a nivel celular por un DNA genómico que por acción de una transcriptasa es convertido en un RNAm que lleva el mensaje, el cual es captado por un receptor dando como respuesta los cambios a nivel celular.

En la HTA se ha podido también demostrar que esta expresión genética está ligada a protooncogenes de la angiotensina II y de la endotelina, los cuales estimulan el crecimiento celular a través de proteínas como la C-fos, la C-myc, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGDF) y el mismo RNAm, permitiendo inferir que a través de estas vías la HTA ocasiona buena parte del daño vascular y de la hipertrofia cardíaca que acompañan a esta enfermedad.

Recientemente, Brenner, García y Anderson han postulado que en pacientes hipertensos se encuentra un defecto congénito en el número de nefronas funcionantes, lo cual produciría limitaciones en la excreción de sodio, llevando a una expansión de volumen del líquido extracelular contribuyendo así a generar HTA.

De otra parte, también se ha demostrado que existe una predisposición genética en la raza negra a presentar HTA esencial sensible a la sal, lo cual ha sido relacionado con un aumento en la actividad del antiport Na/H⁺ en sus fibroblastos sin cambios asociados en el PH celular. También en ellos se encuentran alteraciones en la bomba Na/K ATPasa sensible a la uabaína, implicando un compromiso genético ligado al gene que gobierna el funcionamiento de estas bombas. Estas alteraciones en los mecanismos de transporte se encuentran no solamente en el glóbulo rojo, sino que también tienen su expresión en células de órganos blanco del proceso hipertensivo, como son el músculo liso vascular, las células epiteliales y mesangiales renales y las células de la capa glomerulosa de las adrenales. Recientemente, Canessa ha informado que las concentraciones de sodio intracelular se encuentran aumentadas en pacientes de raza negra con HTA límite al compararlos con blancos, sugiriendo una inhabilidad o una alteración en el funcionamiento de las bombas de sodio y en el cotransporte Na/K/Cl.

Varios órganos participan en la génesis o en el mantenimiento de la HTA. Ellos son: el cerebro a través del sistema nervioso simpático (SNS) y la vasopresina (ADH); el riñón con su sistema renina-angiotensina (RA); el corazón y las adrenales.

Sistema Nervioso Central e hipertensión

El cerebro es considerado hoy en día como un órgano generador de HTA a través de estímulos en sus áreas

de III y IV ventrículos, subfolicular y del tracto del núcleo solitario. Estas áreas tienen su propio sistema RA y secretan angiotensina II de acuerdo con estímulos producidos por variaciones de volumen, de presión y contenido de sodio en ellas.

De otra parte, los pacientes hipertensos han demostrado tener concentraciones de norepinefrina en el LCR más altas que los pacientes normotensos. Además, la respuesta presora mediada por el SNC a dos estímulos (apnea y estrés matemático) muestran claramente una respuesta anormal con aumento marcado de la PA tanto en pacientes hipertensos como en aquellos normotensos con historia familiar de HTA cuando son comparados con individuos normales.

En estudios recientes se ha demostrado una correlación directa entre los niveles de insulina circulante (los cuales se encuentran elevados en la HTA por presentar resistencia a la insulina) y un aumento directo de la respuesta del sistema nervioso simpático a la liberación de norepinefrina con aumento de ésta en sangre.

Además, aunque la ADH no ha sido implicada directamente en la génesis de la HTA, sí es considerada un potente vasoconstrictor, y se han encontrado niveles elevados de ella en pacientes con fase maligna de HTA, sugiriendo que la contracción del volumen extracelular puede generar y perpetuar mecanismos presores que contribuyen al daño vascular en esta patología.

Papel del riñón en la HTA

Consideremos ahora otro órgano que ha sido implicado como uno de los más importantes en la génesis de la HTA, pero que también sufre en forma intensa sus efectos nocivos como es el riñón.

Varios estudios han demostrado, tanto en animales de experimentación (ratas de las cepas Dahl y SRH) como en humanos, la presencia de un defecto genético renal que lleva a la HTA, manifestado en unos casos por disminución en el número de nefronas funcionantes y en otros por una inhabilidad de las mismas para manejar adecuadamente el sodio, fenómeno mediado aparentemente por una deficiencia congénita en el número de receptores renales para factor natriurético atrial (FNA).

Además de lo anterior, el riñón participa a través de otros dos mecanismos en la génesis de la HTA. El primero de ellos es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). La renina es liberada en forma de gránulos a partir del aparato yuxtglomerular (arteriola aferente y túbulo distal), localizado en la mácula densa, como respuesta a estímulos del SNS mediados por barorreceptores, o a disminuciones del volumen o de la concentración de sodio en el túbulo distal, así como también a cambios de la presión de perfusión de la arteriola aferente.

El reflejo barorreceptor antes mencionado, se encuentra sobreestimulado en los hipertensos, amplifi-

cando aún más la respuesta de la mácula densa, y produciendo un proceso aditivo a la supresión de la renina, el cual explica por qué muchos pacientes hipertensos tienen concentraciones bajas de renina.

La renina liberada actúa sobre el angiotensinógeno convirtiéndolo en angiotensina I, la cual por acción de la enzima convertidora se transforma en angiotensina II. Este paso que se creía sucedía exclusivamente a nivel pulmonar por ser el único sitio donde había enzima convertidora, se ha mostrado puede llevarse a cabo en otros tejidos vasculares, cerebro, ovario, útero, etc. donde también existe la enzima.

Estudios publicados en los últimos años han demostrado que la secreción de renina es inversamente proporcional a los cambios en la concentración de calcio intracelular. Esto ha permitido postular un modelo matemático que incluye el "estiramiento vascular" como un *sensor* y las concentraciones intracelulares de calcio como un *efector* para las variaciones en el tono vascular y la liberación de renina producida por cambios en la TA.

Una vez secretada, la angiotensina II ejerce múltiples acciones:

1. Es un potente vasoconstrictor directo y a través del estímulo del factor de contracción derivado del endotelio (EDCF).

2. Aumenta en forma directa la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal, aumentando el volumen del LEC.

3. Produce vasoconstricción directa de la arteriola aferente amplificando la actividad del mecanismo de respuesta del balance glomerulotubular

4. Estimula la producción de aldosterona, mecanismo que conjuntamente con los niveles séricos de potasio e hidrogeniones, gobierna las concentraciones de aldosterona circulantes, hormona que esencialmente trabaja sobre el balance de potasio, sodio y agua, influyendo de paso sobre el factor volumen del LEC.

Además de lo anterior, la angiotensina II es uno de los factores hormonales que estimulan su expresión genética en la HTA, estimulando factores de crecimiento vascular, participando de esta forma también en el daño vascular y cardíaco de la HTA.

Recientemente han sido publicados varios trabajos en los cuales se demuestra la existencia de otro sistema RA de tipo tisular, localizado principalmente en los vasos sanguíneos y completamente autónomo e independiente del sistema RAA renal. Esta angiotensina producida localmente participa en: 1. El control del tono vascular local y sistémico. 2. Intensifica la respuesta y liberación de NE en las terminaciones nerviosas. 3. Interactúa con la síntesis de prostaciclina endotelial. 4. Estimula la liberación de factor de relajación derivado del endotelio (EDRF). Además regula la RFG manteniendo la resistencia arteriolar post glomerular. Es mitogénica en cul-

tivos de células de aorta, causando hiperplasia bien sea por vía directa estimulando la síntesis proteica o interactuando con mitógenos locales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), facilitando de esta forma el proceso aterosclerótico.

Papel de los sistemas vasodilatadores en HTA

Paralelamente al Sistema RAA funciona a nivel renal el sistema de las prostaglandinas, antacoides que son liberados localmente en respuesta a estímulos y cuyo papel protector en el caso de las vasodilatadoras (PGE₂, PGI₂) es básico en el manejo de la autorregulación de la circulación renal y en la defensa del daño producido por la HTA a nivel renal. Infortunadamente, en pacientes con HTA esencial se ha encontrado una disminución en la eliminación urinaria de PGE₂, demostrando un defecto en su producción, el cual puede ser primario o mediado por alteraciones en las concentraciones de calcio intracelular (endotelial) o de FNA.

Las prostaglandinas, especialmente la PGI₂, modulan también la liberación de renina a través de aumentos del AMP C' en las células yuxtglomerulares.

En la misma dirección de las prostaglandinas trabajan otras dos sustancias, las cuales ejercen acciones renales como la medulolipina y sistémicas como el factor natriurético atrial (FNA).

La medulolipina I es producida a nivel renal en la médula y en células mesangiales, siendo convertida a nivel hepático en medulolipina II la cual ejerce su función a nivel renal siendo antagonista de la angiotensina II. En pacientes hipertensos esenciales se han encontrado niveles disminuidos tanto de medulolipina I como de medulolipina II.

El FNA es secretado como respuesta a cambios de volumen (sobrecarga) y dilatación de la aurícula derecha, mecanismos sentidos por los receptores atriales, los cuales responden liberando atriopeptinógeno que luego de un clivaje selectivo produce la atriopeptina (ANF). Esta, una vez producida, ejerce sus acciones a nivel renal aumentando el FSR y la RFG, produciendo una marcada natriuresis; de otra parte, inhibe la secreción de aldosterona, renina y la producción y los efectos presores de la Angiotensina II. Es por lo tanto, un factor vasodilatador, hipotensor y diurético.

Los experimentos han demostrado que en ratas de la cepa SHR el número de receptores para el FNA está disminuido, facilitando de esta forma la presencia de HTA secundaria a dietas altas en sodio. De otro lado en humanos con HTA y renina baja, se han encontrado consistentemente niveles altos de FNA.

Aunque el FNA no ha podido ser implicado directamente en la génesis de la HTA, se considera uno de los "factores protectores" que se encuentra disminuido en individuos con HTA esencial; también ha sido conside-

rado como el responsable del fenómeno de la natriuresis de presión que se observa en los pacientes hipertensos.

Alteraciones celulares y en mecanismos de transporte en la HTA

La investigación reciente en la HTA se ha centrado en los cambios celulares que se asocian o se generan a causa de esta enfermedad. Postnov, en un artículo recientemente publicado, postula que la HTA debe ser considerada como una "membranopatía", entendiéndose con este concepto la presencia de una gran variedad de anomalías en la función de transporte de diferentes iones dentro de las membranas celulares de diferentes tejidos (no solamente el vascular), con cambios en su ultraestructura y sus propiedades fisicoquímicas, dando como resultado un control deficiente de las membranas sobre las concentraciones del calcio intracelular.

Es así como, de los estudios preliminares que postularon el transporte anormal de sodio como la causa principal de la HTA, se ha llegado hoy en día a la conclusión que el sodio es el elemento generador del problema, pero que son las concentraciones intracelulares de calcio las que regulan no sólo los mecanismos de contracción celular sino también las respuestas producidas por los sistemas de señales de crecimiento celular mediados por el inositoltrifosfato (PIP₃), sugiriendo que este estímulo a nivel celular contribuye en forma importante al aumento del calcio en el citosol, observado en pacientes con HTA.

Por otra parte, se han podido correlacionar estrechamente las concentraciones de calcio ionizado y de calcio libre intracelular medido en plaquetas, con cifras de TA tanto sistólica como diastólica. Con relación al calcio ionizado, éste se ha encontrado consistentemente bajo en hipertensos al compararlos con normotensos. El aumento del Ca libre intracelular, a su vez, correlaciona en forma directa con aumentos de la TA.

De los estudios publicados por Rosenthal en 1986 se ha podido concluir que el aumento en las concentraciones de Ca intracelular y de calmodulina activada estimula la miosina quinasa para que esta a su vez active el sistema de contracción celular mediado por actina miosina produciendo de esta forma la vasoconstricción arterial cuando este proceso se desarrolla en los vasos sanguíneos.

Además del calcio y del sodio se ha demostrado que el potasio tiene un papel importante especialmente en los procesos de relajación vascular. Esta función vital en el control de la TA la ejerce a través de varios mecanismos: 1. Contenidos altos en K estimulan la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, mientras dietas bajas en K estimulan la producción de tromboxano B₂ vasoconstrictor. 2. Igualmente se han podido correlacionar los niveles de K en presencia de un endotelio

intacto con la respuesta vasodilatadora de la acetilcolina. Este último mecanismo parece estar relacionado con la liberación del EDRF y la inhibición del EDCF, así como con los niveles de prostaglandinas antes mencionadas. 3. Niveles altos de K estimulan la bomba Na/K ATPasa en ratas SHR. Se ha demostrado clínicamente, que dietas ricas en potasio tienden a disminuir en forma consistente la TA en sujetos tanto hipertensos como normotensos.

Queda por dilucidar la participación de otros elementos como el magnesio y el cadmio en la HTA.

Papel de la resistencia a la insulina en la HTA

En los últimos cuatro años ha sido postulado un nuevo mecanismo que participa no sólo en la génesis de la HTA sino también y en forma muy importante en el desarrollo de complicaciones vasculares debidas a un crecimiento celular anormal. Este mecanismo es mediado por la insulina, la cual se encuentra elevada (fuera de proporción) en los pacientes con HTA, generando un estado de resistencia a la insulina, similar al encontrado en la obesidad y en la diabetes mellitus no insulino dependiente. La insulina tiene efectos directos sobre la TA a través del aumento de la retención proximal de sodio, del aumento de la respuesta simpática mediada por aumento de norepinefrina circulante, y de las alteraciones directas producidas por ella en el transporte transmembrana de cationes como el Na, el K y el Ca.

Por otra parte, la insulina ha sido involucrada en procesos de crecimiento celular sugiriendo que esta hormona tiene propiedades directas como factor de crecimiento, tendencia que se encuentra magnificada en los pacientes hipertensos debido al estado de hiperinsulinemia existente.

Paralelamente con lo anterior se ha demostrado que la insulina aumenta la formación de placas ateromatosas, induce la proliferación de las células del músculo arterial, estimula la síntesis del tejido conectivo y disminuye la actividad de los receptores HDL aumentando de paso la captación de colesterol LDL.

Este fenómeno de "resistencia a la insulina" presente en hipertensos, obesos y diabéticos, parece estar mediado por tres genes diferentes; sin embargo las distintas maneras de expresión de cada uno de ellos, son actualmente objeto de investigación.

En conclusión, la HTA se presenta como una entidad multifactorial, multisistémica, con componentes orgánicos, tisulares, celulares y subcelulares los cuales interactúan generando como resultado final el aumento en la TA. Simultánea y paralelamente con este hallazgo físico se desarrolla una serie de eventos moleculares y celulares los cuales producen las alteraciones propias de la enfermedad y su daño en los órganos blanco.

BIBLIOGRAFIA

1. **Aymar D.** Heredity in arteriolar (Essential) Hypertension: A clinical study of blood pressure of 1.574 member of 277 families. *Arch Int Med* 1934; **53**:792.
 2. **Canessa M, Brugnara C, Escobales N.** The Li-Na exchange and Na-K,Cl cotransport systems in Essential Hypertension. *Hypertension* 1987; **10**(5) Supl I: 14-110
 3. **Sing Ch F, Boewinkle E, Turner ST.** Genetics of Primary Hypertension. *Clin and Exper Theory Pract* 1986; **4-5**: 623-651.
 4. **Brenner B, García D, Anderson Sh.** Glomeruli and Blood Pressure. *Amer J Hypert* 1988; **1**:335-347.
 5. **Hatori N, Gardner J, Aviv A.** Na-H⁺ antiport activity in skin fibroblasts from blacks and whites. *Hypertension* 1990; **15** (2): 140-145.
 6. **Canessa M, Bize J, Katz S.** Na—Cl cotransport and Na pump in red cells of young blacks. *J Clin Hypert* 1988; 2101-108.
 7. **Fink GD, Brunner CA.** Area postrema is critical for Angiotensin - induced Hypertension in rats. *Hypertension* 1987; **9**: 355-361.
 8. **Sommers WK, Mark AL, Abboud FM.** Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; **11**: 608-612.
 9. **O Hare JA.** The enigma of Insulin Resistance and Hypertension. *Am J Med* 1988; **84**: 505-510.
 10. **Ogura T, Yamoto I, Ogawa N.** Developmental change of kidney receptor for ANF in SHR rats. *Hypertension* 1989; **13**: 449-155.
 11. **Laragh JH.** Nephron Heterogeneity: Clue to the Pathogenesis of Essential Hypertension and effectiveness of ACE Inhibitor treatment. - *Am J Med* 1989; **87** (Supl 6B): 25-145.
 12. **Fray JCS, Lusch DJ, Park CS.** Interrelation of blood flow juxtaglomerular cells and hypertension -Role of physical equilibrium and calcium. *Am J Physiol* 1986; **251**: R643-R662.
 13. **Romero JC, Knox F.** Mechanisms underlying Pressure Related Natriuresis: The role of the Renin-Angiotensin and Prostaglandin systems. *Hypertension* 1988; **11** (6): 724-738.
 14. **Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ.** Angiotensin II induced C-fos Expression in smooth muscle via transcriptional control. *Hypertension* 1989; **13** (6): 706-711.
 15. **Frolich ED, Iwata T, Sasaki O.** Clinical and Physiologic significance of local Tissue Renin-Angiotensin systems. *Am J Med* 1989; **87** (Supl 613): 195-235.
 16. **Heinemann HO, Lee JB.** Prostaglandins and Blood Pressure Control. *Am J Med* 1976; **61**:681-695.
 17. **Muirhead E.** The Renomedullary Systems of Blood Pressure control. *Am J Med* 1988; **295**: 231-233.
 18. **Weber AB, Sekkarie MA, Julius S.** Antihypertensive and Hypotensive effects of ANF in men. *Hypertension* 1987; **10**: 582- 589.
 19. **García R, Ganquelin G, Schiffrin EL.** Glomerular ANF receptors in SHR. *Hypertension*. 1989; **13** (5): 567-577.
 20. **Genest J, Larrochelle P, Cantin M.** The Atrial Natriuretic Factor in Hypertension. *Hypertension* 1988; **11** (3): 3-7.
 21. **postnov YV.** An approach to the explanation of cell membrane alterations in primary hypertension *Hypertension* 1990; **15**(3): 332-337.
 22. **Turner ST, Sing Ch F.** Na-Li Countertransport in ambulatory hypertensive and normotensive patients. *Hypertension* 1987; **9**: 24-34.
 23. **Canessa M, Brugnara C, Escobales M.** The Na-Li exchange and Na-K cotransport systems in essential hypertension. *Hypertension* 1987; **10** (Supl I): 4-10.
 24. **Williams RR, Hasstedt SJ, Owen K.** Genetic studies of cation test and hypertension. *Hypertension* 1987; **10** (Supl I): 37-42.
 25. **Mc Carron DA.** Calcium and Magnesium nutrition in human hypertension. *Ann Intern Med* 1983; **98**: 800-805.
 26. **Rosenthal J.** Calcium and its presumptive role in hypertension - Intracellular calcium regulation. *Manchester University Press*; 1986: 283-290.
 27. **Raij L, Luscher TF, Vanhoute PM.** High potassium diets augments endothelium - dependant relaxation in the Dahl Rat. *Hypertension* 1988; **12**(6): 5-62-567.
 28. **Ferraninni E, Bozzigoli G, Bevilacqua S.** Insulin resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med* 1987; **317**: 350-357.
-