

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

JTP Médica Patóloga Susana Márquez. JPT Dora Vidonne. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

AÑO 2012

Introducción

Está claramente demostrado que la Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva. El solo hecho de mantener cifras de presión arterial (PA) elevadas durante años provoca un incremento del riesgo de 2 a 10 veces y, si además se asocia con tabaquismo, dislipemia, diabetes, etc., estas cifras se elevan a 50-60 veces o más.

En algunos países, como Estados Unidos, las últimas dos décadas han mostrado una dramática declinación de la morbimortalidad de enfermedades cardíacas y ataques vasculares cerebrales. Estos efectos han sido el resultado:

- ▶ del avance del conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad, sobre los factores de riesgo y la etiopatogenia;
- ▶ de enérgicas campañas de educación, promoción y prevención de la salud;
- ▶ del desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Resulta necesario plantear el tema, al menos, desde tres perspectivas fundamentales:

- ▶ El paciente: Esto significa que el mismo debe conocer adecuadamente qué le sucede, y que es central su participación y colaboración activa para realizar un cuidado razonable y así evitar los riesgos de no hacerlo. De lo expresado se desprende que, en buena medida, el logro de este objetivo radica en mantener una buena relación y comunicación médico-paciente.
- ▶ La asistencia: El médico tiene la responsabilidad de conocer profundamente las estrategias terapéuticas que abarcan desde la reducción de los otros factores de riesgo, hábitos higiénico-dietéticos, hasta el uso racional de las drogas y un alerta permanente respecto de sus efectos indeseables y a la continuidad del tratamiento. En este sentido también es fundamental la comunicación médico-paciente, especialmente porque entre ambos deben llevar adelante el seguimiento de los efectos de la terapéutica elegida. Merece un comentario especial el hecho que si la PA se estabiliza en las cifras recomendadas, producto de la terapéutica instituida, es **CRUCIAL** no suspender la misma “porque la PA está NORMAL”, justamente ese era el objetivo a alcanzar y hay que preservarlo, ya que significa una respuesta terapéutica satisfactoria.

- ▶ La epidemiología: En nuestro país, la escasez de información estadística provoca la lamentable situación de tener que hablar generalmente del tema con cifras de otros lugares. Sin embargo, lo más crítico es el impacto negativo en las cuestiones atinentes a la salud poblacional, que se manifiesta en la ausencia de programas sanitarios serios y continuados para la educación, promoción y prevención de la HTA. Estas cuestiones trascienden las responsabilidades individuales de médicos y de pacientes en los consultorios y salas de hospital, pues se encuentra en la esfera de decisión de Secretarías y Ministerios de Salud, es decir, el ámbito de definición de las políticas sanitarias.

De lo expresado se desprende que el problema no es la HTA, sino los sujetos hipertensos. La anatomofisiopatología es una parcialidad de un todo sumamente complejo, y actualizar de modo permanente su conocimiento brinda herramientas valiosas para una educación sanitaria, un diagnóstico y un tratamiento, oportunos y adecuados.

Desgraciadamente, el avance del conocimiento en ello se diluye cuando no se acompaña de enérgicas campañas sanitarias, perdiendo un impacto importante a nivel de la salud poblacional y quedando reducido al accionar individual en los consultorios.

Fisiología

La organización funcional de la circulación de la sangre, necesita del constante mantenimiento de la PA para asegurar la perfusión hística adecuada, esto es un flujo sanguíneo que responda a los requerimientos permanentes de los parénquimas vitales, como corazón y cerebro, y de otros órganos como los riñones. En condiciones normales y de reposo esto se satisface con una PA media (PAM) de 90-100 mm Hg., y su constancia depende de un complejo mecanismo de regulación.

Asimismo, es importante recordar que:

- ▶ la conducción del flujo sanguíneo a los tejidos se realiza a través de un sistema de tubos distensibles, de calibre variado, de diferente composición de pared, que determina tensiones parietales distintas a lo largo del sistema vascular;
- ▶ presenta componentes musculares con funciones de esfínter a nivel de metaarteriolas y arteriolas, que permiten una regulación local del flujo sanguíneo, lo que resulta sustancial para los ajustes según demanda particular;
- ▶ la regulación local está gobernada por factores metabólicos, hormonales y nerviosos.

Como el flujo sanguíneo es continuo y pulsátil (no intermitente ni discontinuo), se puede resumir que la PA resulta de:

- ▶ la cantidad de sangre que ingresa al sistema arterial por unidad de tiempo (Volumen Minuto Cardíaco: VMC),
- ▶ la capacidad del sistema,
- ▶ la viscosidad del fluido, y
- ▶ la resistencia que opone la luz arteriolar a su salida hacia el sector capilar y venoso (Resistencia Periférica: RP).

Considerando que tanto la viscosidad sanguínea como la capacidad del sistema arterial, dada su constancia, no participan activamente en la regulación de la PA, puede decirse que todos los mecanismos de regulación de la PA operan a través de VMC y RP. Estas dos variables, no son las determinantes de la PA, sino que son los mecanismos de los que se vale el sistema regulador para ajustar las cifras tensionales.

Si bien existen distintas hipótesis para intentar explicar los mecanismos participantes en la autorregulación de la PA, en general todas desembocan en última instancia en la modificación del radio de las arteriolas, independientemente del control hormonal o nervioso, por eso el nombre de autorregulación.

Los mecanismos que intervienen en la autorregulación serían:

- ▶ Factores metabólicos: como la concentración arterial de O₂, CO₂ y pH arterial.
- ▶ Calibre de los vasos sanguíneos.
- ▶ Metabolitos vasoactivos.
- ▶ Presión tisular.

Los mecanismos nerviosos están mediados por el sistema nervioso autónomo y otras sustancias no adrenérgicas del tipo de la histamina, o el factor de relajación endotelial, que modifica el calibre del vaso por relajación del músculo liso a través de un mecanismo aún no muy bien dilucidado.

Los receptores alfa 1, cuyo mediador químico es la norepinefrina, son los responsables de la vasoconstricción en arteriolas.

Los receptores beta 1, cuyo mediador químico es tanto la epinefrina como la norepinefrina, son los responsables del aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica.

Los receptores beta 2, cuyo mediador químico es la epinefrina, son los responsables de la vasodilatación arteriolar.

Los mecanismos hormonales que participan en la regulación de la PA incluyen el de renina-angiotensina-aldosterona (r-a-a), a través de la acción vasoactiva potente de la angiotensina y de la reabsorción de agua y sodio mediada por la aldosterona. Las prostaglandinas (PG) de la médula renal, desempeñan un importante rol como antihipertensoras. LA PGA₂ y PGE₂, a través de la vasodilatación cortical, provocan

natriuresis y diuresis junto con vasodilatación periférica para estabilizar la PA.

Finalmente, sin estar totalmente separado de los conceptos anteriores, algunos autores hablan de mecanismos hemodinámicos vinculados a la homeostasis del sodio. Estos se evidencian a través del hecho que el balance hidrosalino es producto del rendimiento renal en cuanto a la excreción de agua y sal. Esto es: la disminución marcada de la PA provoca oliguria, y el ascenso importante de la PA incrementa la excreción de agua y sal con respecto al ingreso neto.

Los mecanismos de regulación de la PA son ejemplificados en los siguientes cuadros.

1. MECANISMO NERVIOSO

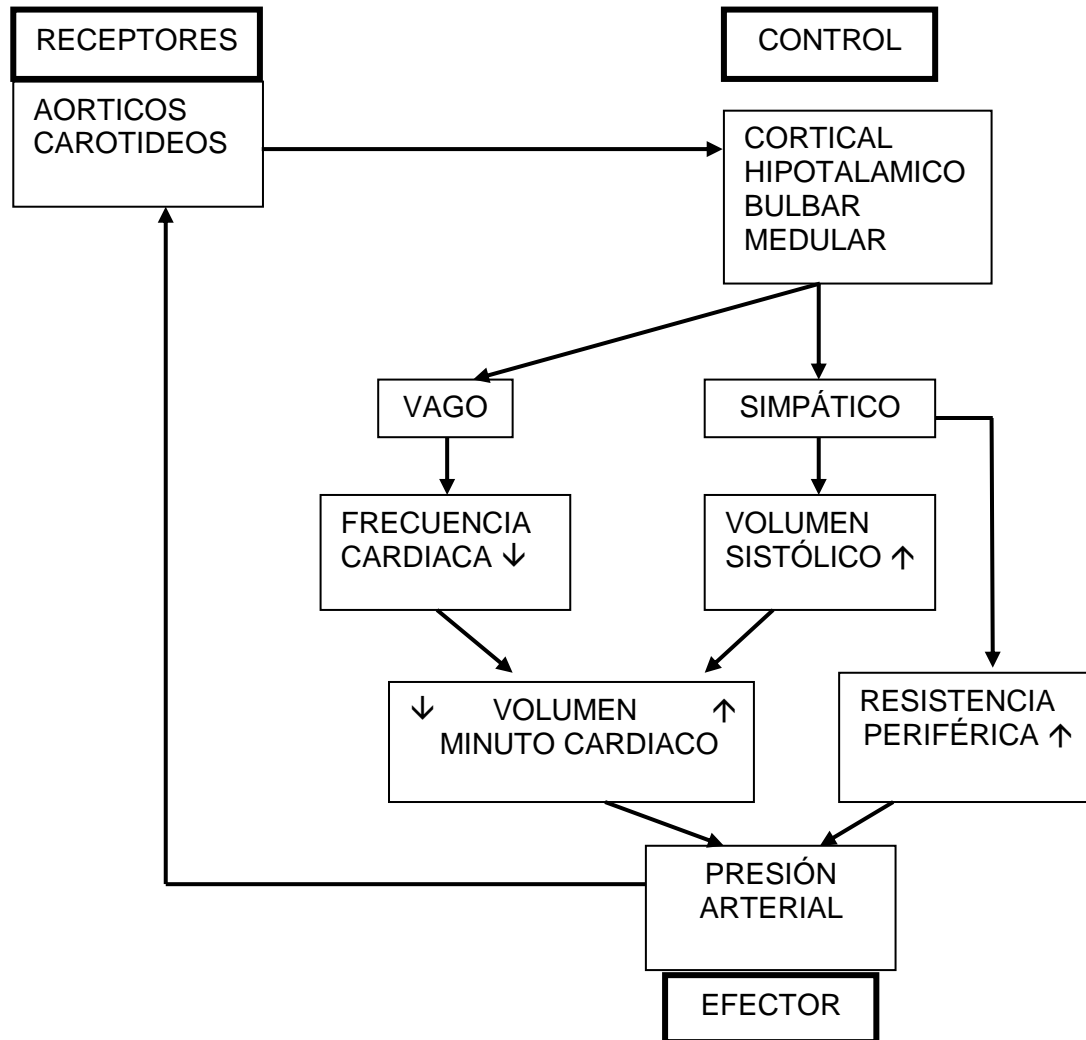


Fig. 1

En la figura 1 se muestra un diagrama del reflejo barorreceptor arterial. Los receptores arteriales aórtico y carotídeo sensan permanentemente la PA. Emiten impulsos por las vías aferentes hasta el nivel central.

Cuando se incrementa la tasa de descarga del receptor (mayor actividad del receptor implica mayor frecuencia de descarga de potenciales de acción) se incrementa la actividad vagal y decrece la actividad simpática. La actividad mediada por el nervio vago disminuye la frecuencia cardíaca; y la actividad mediada por el simpático aumenta la frecuencia cardíaca y tiene efecto sobre el volumen sistólico, a través del aumento de la contractilidad y sobre la resistencia periférica (vasoconstricción). El circuito planteado opera de modo que la respuesta generada sea la que ajuste a los valores adecuados la PA.

2. MECANISMOS HORMONALES
a) Renina–Angiotensina–Aldosterona.

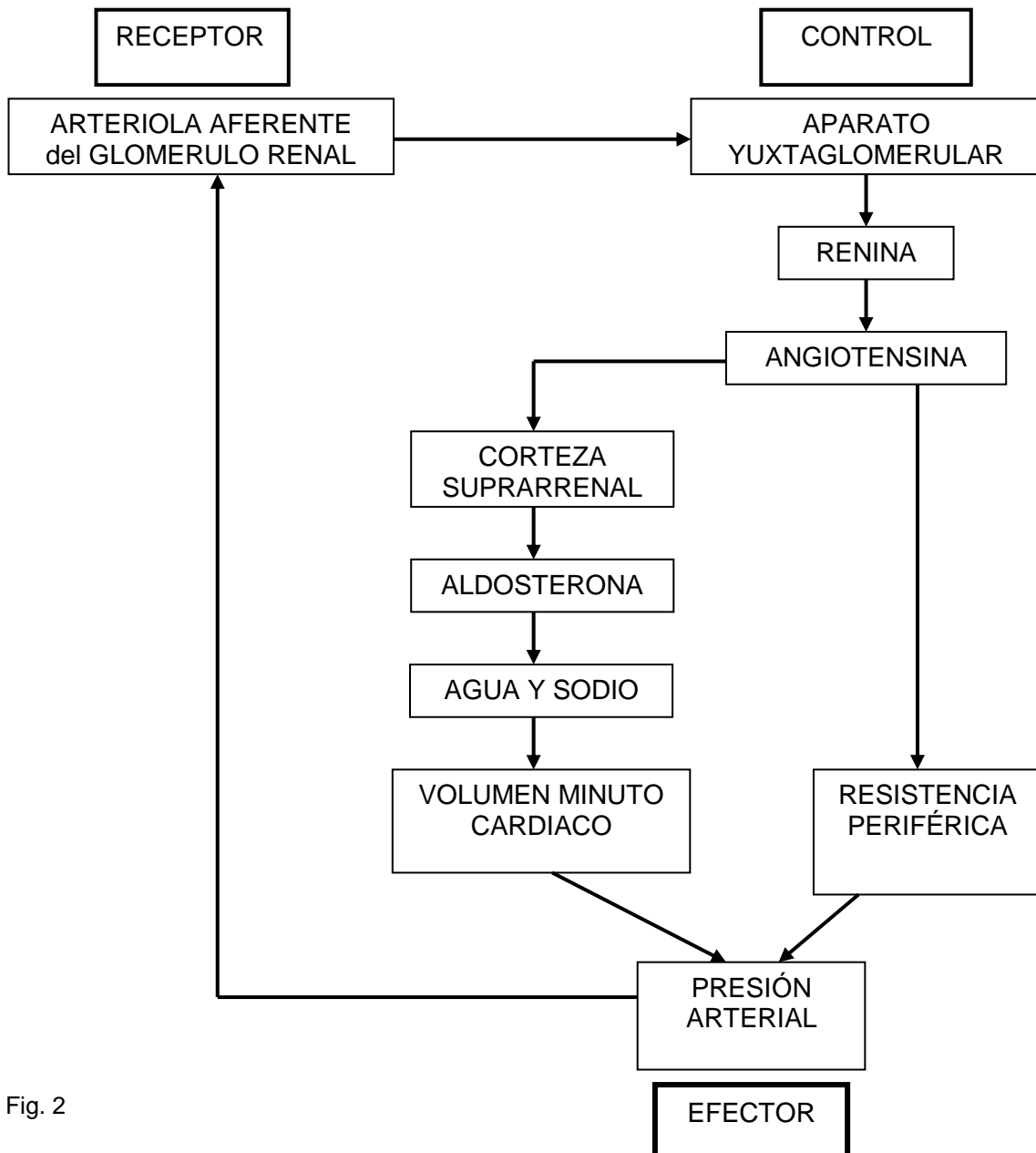


Fig. 2

En la figura 2 se representa la vía de secreción de r-a-a, que conlleva a una acción combinada directa sobre la resistencia periférica y el volumen minuto cardíaco a través del balance hidrosalino. Este mecanismo está estrechamente vinculado con el que se esquematiza a continuación.

b) hormona antidiurética (HAD)

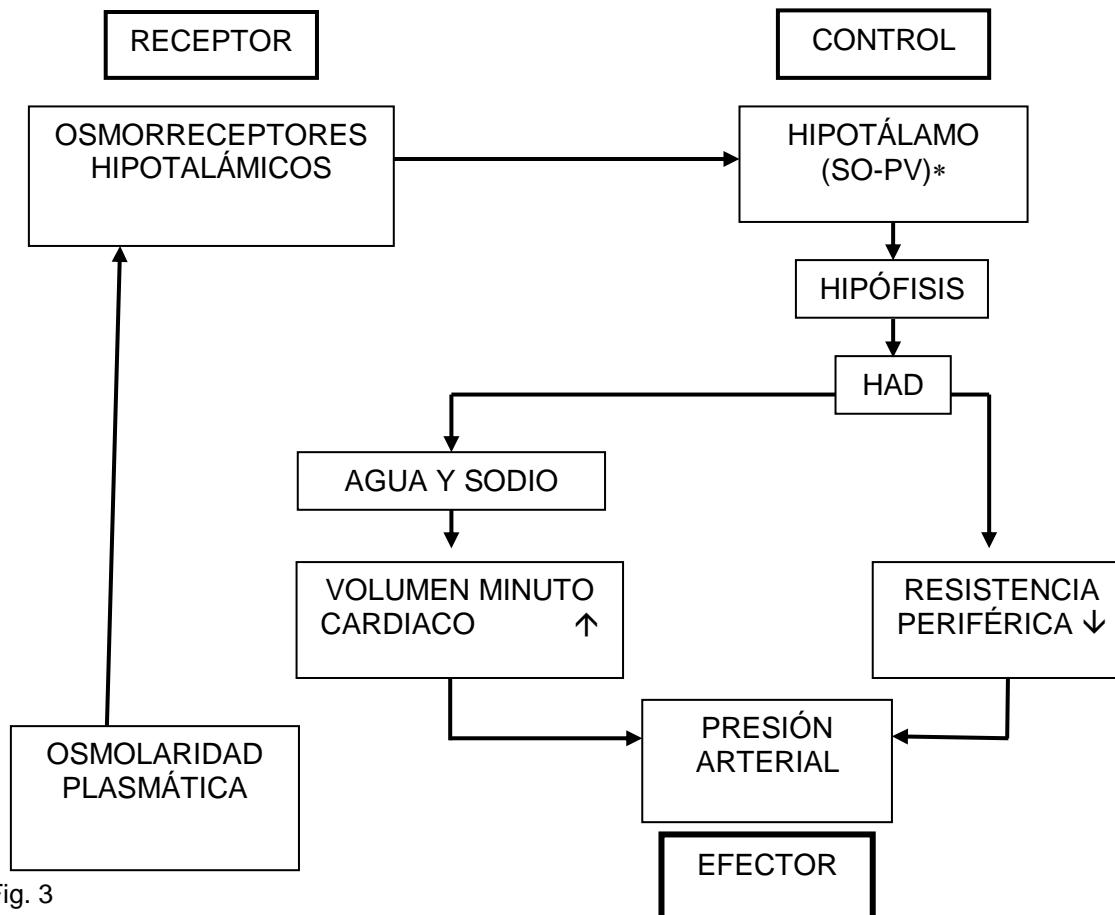


Fig. 3

En la figura 3, la señal que sensan los osmorreceptores es la osmolaridad plasmática (en los mecanismos anteriores era la misma PA). Las correcciones de la osmolaridad plasmática, en tanto impliquen ajustes de volemia mediados por el balance hidrosalino, indirectamente también provocarán respuestas sobre la PA. Asimismo, el efecto vasoconstrictor de la HAD (vasopresina) incide en el valor de la PA a través de los cambios en la resistencia periférica.

c) prostaglandinas

La secreción de prostaglandinas en la región medular del riñón (PGA2 y PGE2) con potente acción vasodilatadora, también interactúa con los otros mecanismos reguladores de la PA.

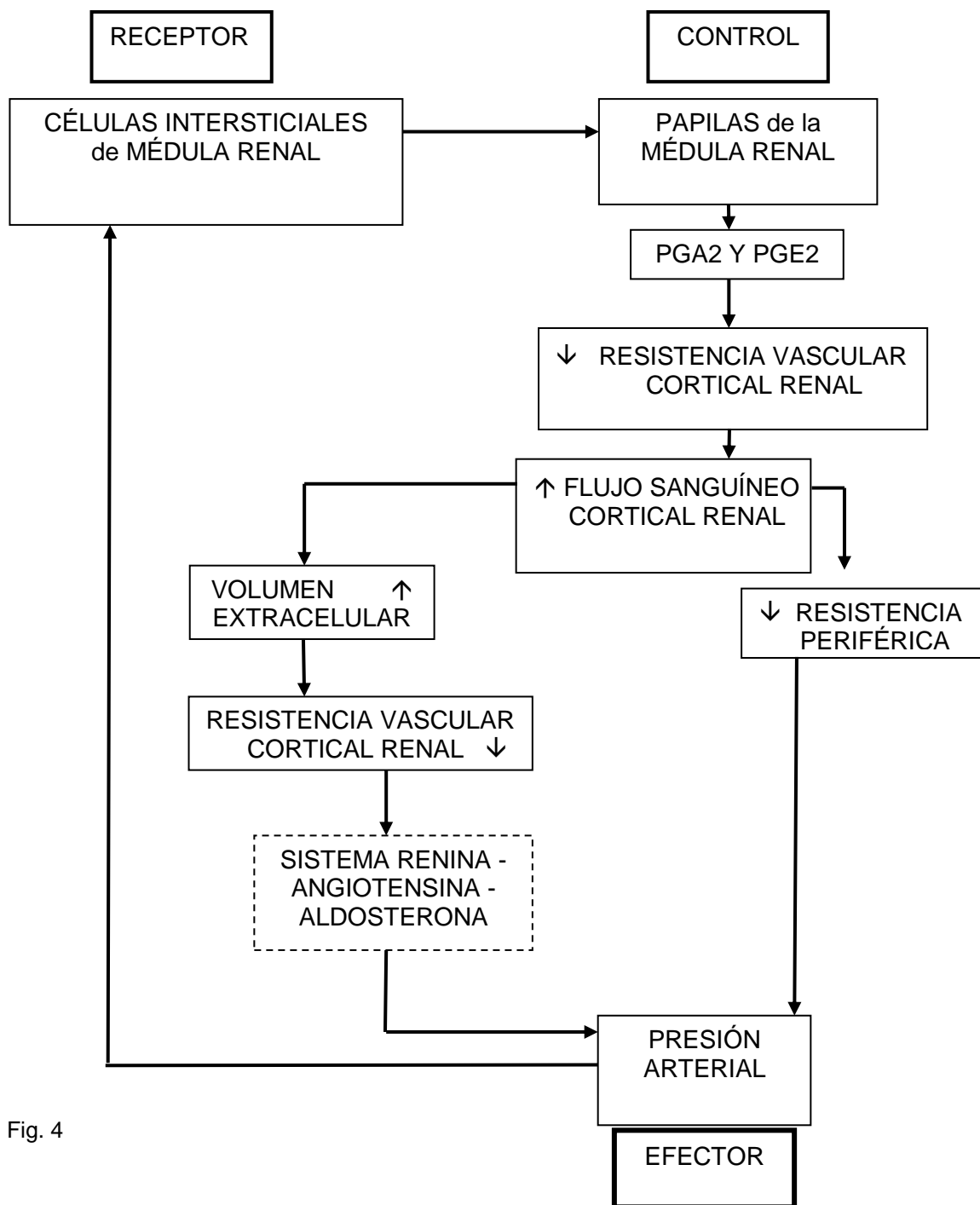


Fig. 4

La figura 4 representa el papel de las prostaglandinas medulares renales, que antagonizan las acciones adrenérgicas y del sistema hipertensor, a través de la natriuresis, diuresis y la vasodilatación periférica.

Etiopatogenia

Los diferentes factores implicados en la etiopatogenia de la HTA pueden agruparse en:

- ▶ Hereditarios y ambientales (psicológicos, hábitos dietéticos, ingesta de sal, peso corporal y otros).
- ▶ Nerviosos: sistema nervioso central y periférico (receptores y, en particular, sistema nervioso autónomo).
- ▶ Renales.
- ▶ Hormonales: r-a-a, antidiurética, prostaglandinas y kaliceínas, etc.
- ▶ Cardíacos.
- ▶ Relacionados con la volemia.

Los factores enunciados pueden ser presentados en un diagrama en bloque que facilite su interpretación.

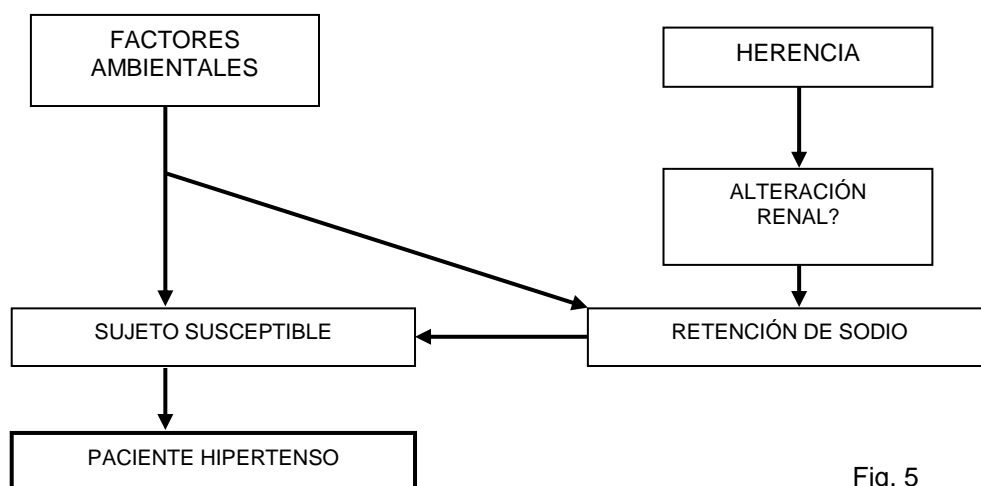


Fig. 5

Para el desarrollo de HTA, parece necesaria la concurrencia de una serie de factores sobre individuos genéticamente predispuestos. Una alteración podría estar presente en el manejo renal del sodio o, como revelan algunos estudios en animales de experimentación, en una hiperfunción autonómica o una hipersensibilidad a la sal de la dieta.

Fisiopatología

Existen dos teorías que explicarían la patogenia de la hipertensión (Fig.6).

- ▶ En la primera de ellas, el fenómeno iniciador de la hipertensión parece ser la existencia de factores genéticos que reducen la excreción renal de Na con presión arterial normal.

La menor excreción de sodio provoca retención hídrica que lleva a aumento del gasto cardíaco. Esta creciente elevación del gasto genera, como mecanismo de autorregulación, vaso-constricción, para evitar riego tisular excesivo que iría seguido de aumento incontrolado del gasto cardíaco. Sin embargo, esta autorregulación produce aumento de resistencia periférica y con ello hipertensión.

Gracias a esta hipertensión, los riñones pueden excretar más Na, el suficiente para igualar al Na ingerido por la dieta y con ello impide la retención de líquido. De este modo, se logra un nivel constante aunque anormal de la excreción de Na (reajuste de la natriuresis de presión) a expensas de la elevación de la presión arterial.

- ▶ La otra hipótesis sostiene que la causa primaria es el aumento de la resistencia periférica, ya por factores que inducen vasoconstricción funcional, ya por factores que provocan alteraciones estructurales en la pared vascular (hipertrofia, remodelación, hiperplasia de células musculares lisas) que terminan en el aumento de grosor de la pared arterial y/o estrechamiento luminal.

Los estímulos vasoconstrictores pueden ser:

- 1) psicógenos. Estrés.
- 2) mayor liberación de sustancias vasoconstrictoras.
- 3) mayor sensibilidad de la musculatura a los ajustes vasoconstrictores.

Se ha sugerido que esa mayor sensibilidad se debe a un defecto primario genético del transporte de Na y Ca a través de la membrana de las células musculares lisas, que provocaría aumento del Ca intracelular y contracción de las fibras musculares lisas. Si los estímulos vasoconstrictores actuaran en forma prolongada o repetida podrían engrosar los vasos y perpetuar la hipertensión.

La angiotensina II (AGT II) actúa también como factor de crecimiento (hipertrofia, hiperplasia y depósitos de matriz en fibras musculares lisas).

Existen pruebas de que en la hipertensión, los cambios de la pared vascular PRECEDEN y NO SUCEDEN a la vasoconstricción, por lo que se presume que los defectos genéticos-ambientales de la señalización intracelular de las fibras musculares lisas afectan a los genes del ciclo celular y a los flujos de iones que maduran el crecimiento de las fibras musculares lisas y al aumento del tono, produciendo mayor grosor de la pared y vasoconstricción.

El riñón produce varias sustancias vasodepresoras o antihipertensivas, que supuestamente contrarrestan los efectos de la AGT; son las prostaglandinas, el factor activador de las plaquetas y el NO (óxido nítrico).

Los factores natriuréticos independientes de la tasa del filtrado glomerular, entre ellos el factor natriurético auricular (Atriopeptina), inhibe la reabsorción de Na en los túbulos distales y produce vasodilatación (Fig.7).

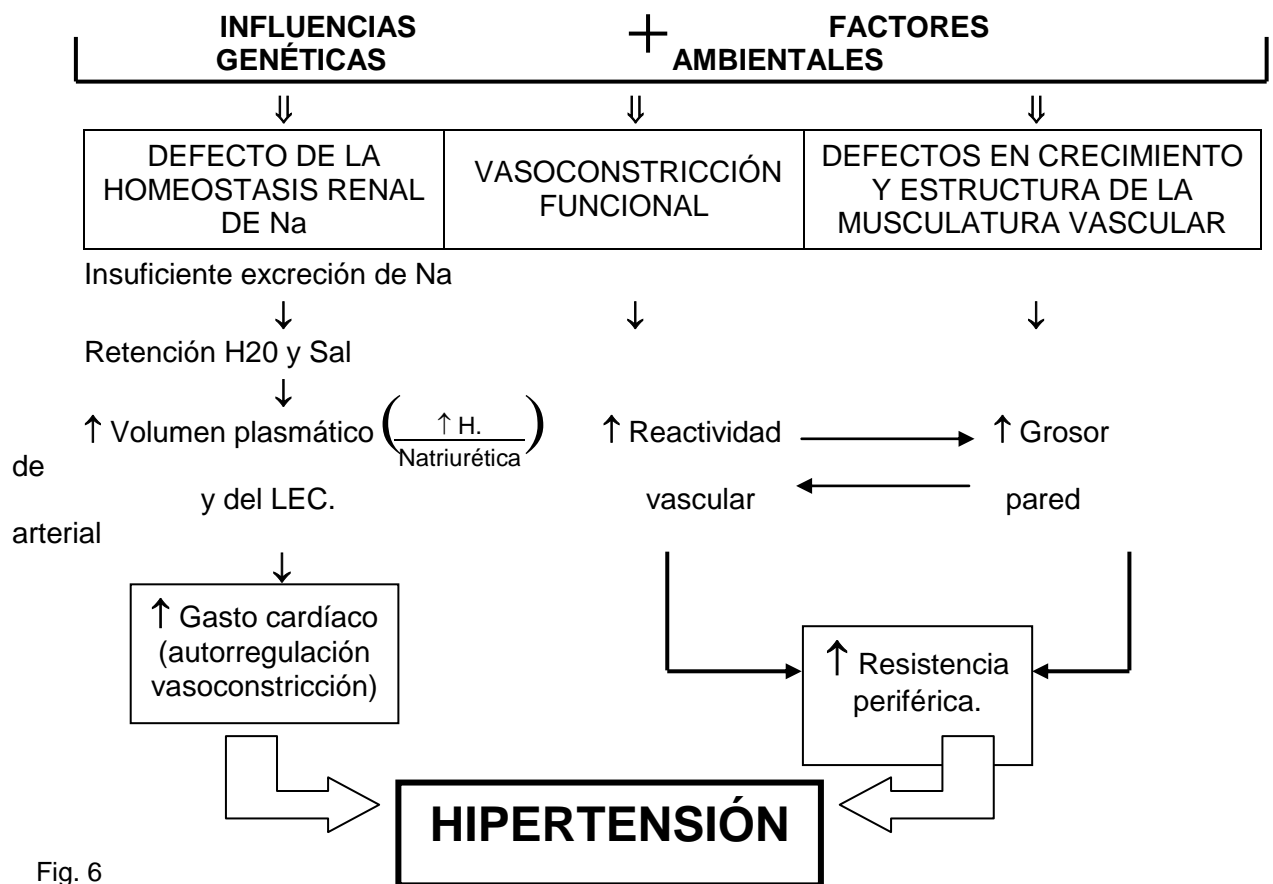


Fig. 6

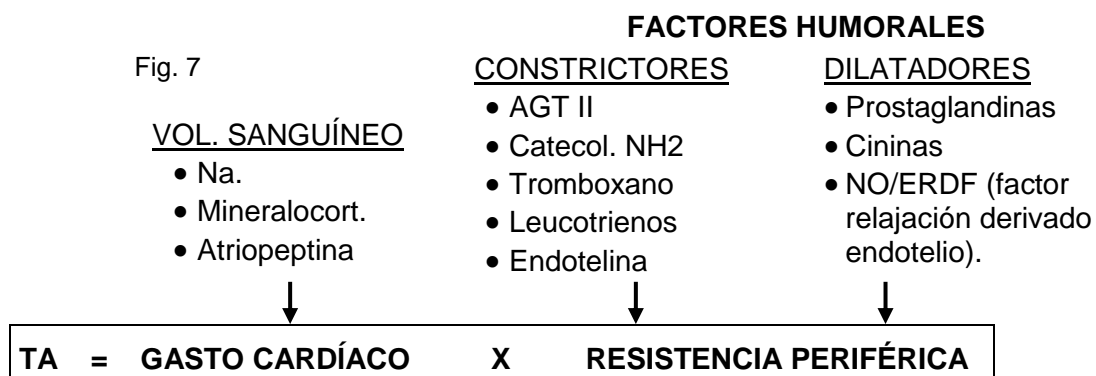
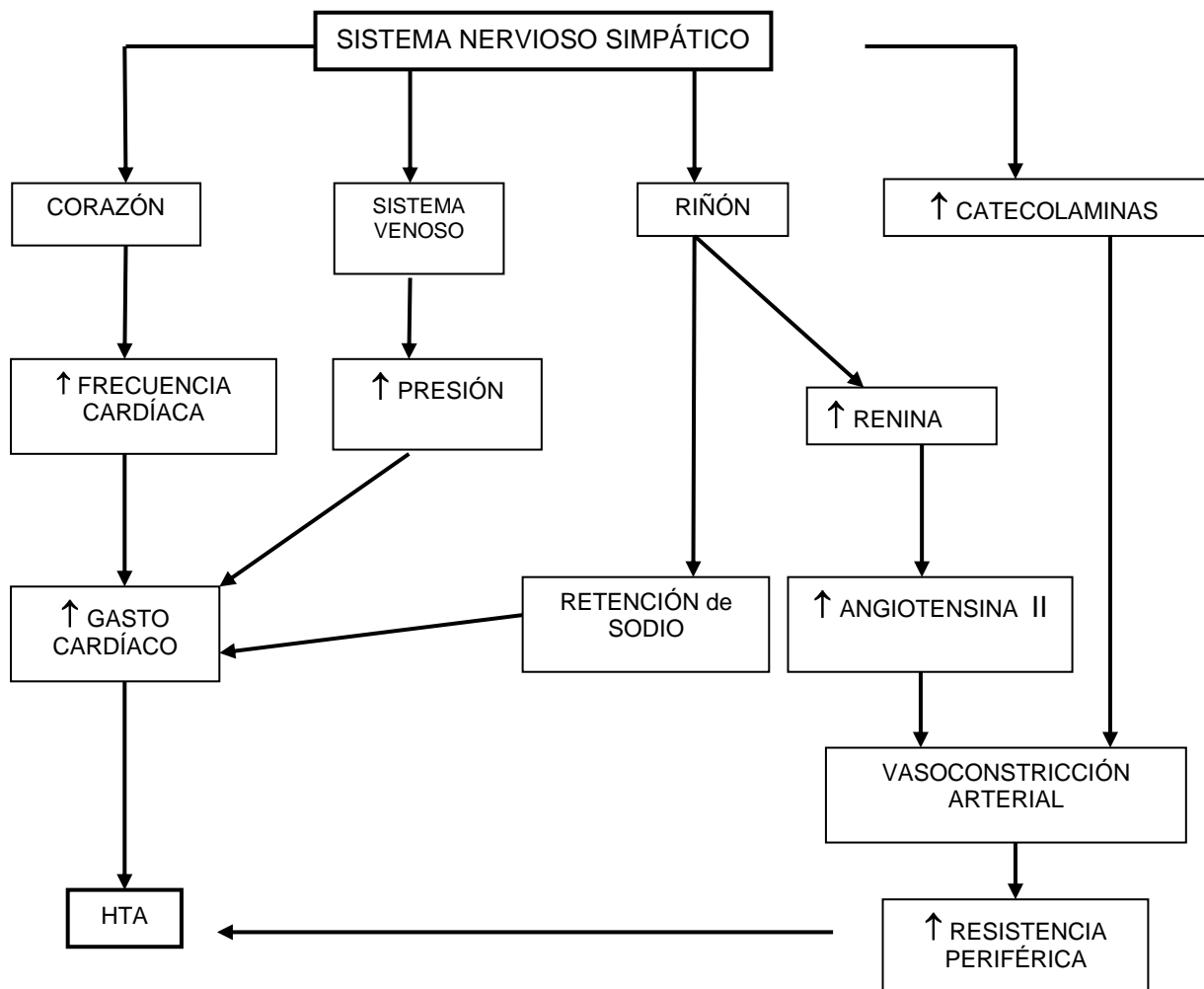


Fig. 7

La HTA esencial, es un proceso complejo cuya génesis se encuentra en la predisposición y susceptibilidad de los sujetos, probablemente hereditaria, que involucra mecanismos vinculados a la homeostasis hidrosalina, nerviosa y hormonal. El gasto cardíaco y las resistencias periféricas son los recursos a través de los cuales opera el sistema de regulación de la PA, intentando mantener las cifras tensionales dentro del rango de normalidad.

Cuando los mecanismos responsables de la regulación son superados en algunas de sus etapas de participación, las cifras tensionales quedan fuera de la posibilidad de control; entonces, el sistema fija un nuevo valor (más alto) de regulación, se instala la HTA, pudiendo perpetuarse y aún agravarse.



La figura 8, resume la actuación del Sistema Nervioso Simpático sobre sus órganos efectores y los mecanismos productores de HTA que, como puede observarse, son los mismos que mantienen la PA en cifras normales cuando funcionan correctamente.

Clasificación de la HTA según la etiología

- ▶ HTA ESENCIAL: La causa es aún desconocida para nosotros.
- ▶ HTA SECUNDARIA: La causa es conocida, el origen es diverso, y puede resumirse entre las más importantes:
 - a) RENAL: parenquimatosa. Vasculorrenal.
 - b) ENDOCRINA: tiroidea, suprarrenal, paratiroidea, hipofisaria.
 - c) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.
 - d) ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO.
 - e) EXÓGENAS: intoxicaciones, fármacos, etc.
 - f) TOXEMIA DEL EMBARAZO.

Alteraciones anatomopatológicas

Los vasos arteriales tienen distinto calibre y de acuerdo con ello, sus funciones son algo diferentes. Los vasos arteriales grandes tienen pared elástica y atesoran la energía de la descarga sistólica para propulsar la sangre.

Las arterias de calibre mediano tienen pared muscular que puede contraerse o dilatarse y así distribuyen el flujo local y la presión.

Las arterias pequeñas y arteriolas dirigen el flujo hacia los capilares. Las arteriolas constituyen el punto principal para la resistencia periférica.

Los capilares sanguíneos tienen funciones de intercambio con los tejidos. La contracción de las arterias pequeñas y arteriolas en la hipertensión actúa en cierta manera como una protección de los vasos capilares, pues si el aumento de presión se transmitiera directamente a ellos, serían destruidos.

Las lesiones de la hipertensión arterial comienzan por el daño a la célula endotelial. El aumento de presión, el monóxido de carbono (hábito de fumar), la hipercolesterolemia, pueden lesionar directamente al endotelio. La célula endotelial se retrae, se abren las brechas intercelulares y se expresa una proteína p-adhesiva. Esta es una respuesta inmediata. Pero luego de horas o días, puede producirse una respuesta de activación endotelial con inducción de moléculas superficiales de adhesión leucocitaria (ELAM-1), acuden monocitos que se fijan y producen mediadores.

Estos mediadores producen la formación de moléculas protrombóticas. Se pierden los proteoglicanos heparínicos de superficie y eso conduce a la formación de trombos superficiales. Las células musculares lisas están normalmente balanceadas por influencias de factores inhibidores (heparán sulfato, interferón, factor de relajación derivado del endotelio) y factores estimulantes del crecimiento.

Los mediadores químicos, activados por el daño endotelial, estimulan el crecimiento y la multiplicación de células musculares lisas que pasan a la íntima y se modifican, se transforman de células contráctiles a células activamente secretoras de moléculas de la sustancia fundamental. Los factores estimulantes del crecimiento de las células musculares lisas, pueden provenir de las células endoteliales activadas. Puede haber factor de crecimiento derivado de las plaquetas e interleukina-1 provenientes de macrófagos. Estos procesos causan, en general, engrosamiento de la íntima.

También la disfunción endotelial puede producir otro tipo de lesión que se superpone muy frecuentemente. La disfunción endotelial aumenta la permeabilidad; en consecuencia, se adhieren a la superficie: plaquetas, macrófagos o monocitos y moléculas de lípidos. Estos elementos penetran en la íntima. Las plaquetas y monocitos liberan, entonces, los factores que producen la migración, reproducción y activación de las células musculares lisas que se introducen en la íntima y secretan activamente gran cantidad de sustancia fundamental, colágeno y proteoglicanos. Los lípidos que ingresan a la íntima son captados por los macrófagos, que tienen un receptor superficial que fija las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los macrófagos producen sustancias quimiotácticas que atraen a leucocitos, los que liberan enzimas que oxidan a las LDL.

Las LDL oxidadas son fagocitadas más rápidamente por los macrófagos. Esto inhibe la movilidad de los macrófagos y los estimula para liberar factores de crecimiento y citoquinas. Además, las LDL oxidadas son lesivas para las células endoteliales y las células musculares lisas.

Es importante recordar que la lesión superficial del endotelio puede producir trombosis. El trombo se suma al aumento de espesor de la íntima y sus plaquetas liberan mediadores químicos que, como ya se ha dicho, actúan sobre el endotelio y el músculo liso.

Hasta ahora se ha visto cómo se produce la alteración de los elementos celulares de la pared vascular y los fenómenos celulares y bioquímicos que se relacionan e integran entre sí para producir lesión. Ahora se verá cómo son estas lesiones y dónde se localizan. Las placas de aterosclerosis se presentan macroscópicamente como placas ovoideas, sobreelevadas o planas, blandas o firmes (según su estadio de evolución y fenómenos agregados). Aparecen en la íntima de arterias grandes de pared elástica o muscular como aorta, carótidas, coronarias, renales, mesentéricas, ilíacas, femorales, etc.

Microscópicamente, la placa de aterosclerosis tiene un centro con lípidos, sustancia fundamental y macrófagos de citoplasmas repletos de pequeñas vacuolas lipídicas. Rodeando a este núcleo existe tejido fibroso, que lo delimita.

Los factores de crecimiento liberados producen proliferación de capilares sanguíneos originados en los vasa vasorum, que invaden la pared y llegan a la base de la placa pudiendo producirse hemorragias.

Estas placas ateroscleróticas evolucionan con el tiempo aumentando de tamaño y sufriendo fibrosis progresiva, o bien ulceración superficial o calcificación distrófica.

La placa puede sufrir una hemorragia en el interior con el consiguiente aumento agudo de tamaño y oclusión brusca de la luz. La presencia de múltiples placas de ateroma coalescentes puede causar debilitamiento de la pared arterial con dilatación aneurismática y/o ruptura

Procesos con ciertas semejanzas a la placa de ateroma son las estrías grasas: lesiones poco elevadas, menores de un milímetro, amarillentas, compuestas predominantemente por macrófagos cargados de lípidos. Aparecen en niños y jóvenes, y no alteran el flujo sanguíneo.

Estas son las lesiones que se producen en los vasos mayores.

En las arterias de calibre intermedio, como la radial por ejemplo, puede haber depósitos de calcio en la capa media, de forma anular, denominada “calcificación de la capa media” o “lesión de Mönckeberg”, que convierte a las arterias en tubos rígidos.

Las arteriolas y arterias pequeñas no presentan placas de ateroma; en ellas se observa una lesión característica: la arteriolosclerosis hialina. La lesión endotelial de la hipertensión arterial produce aquí, un pasaje de componentes proteicos del plasma, que ocasiona edema crónico de la íntima, la cual se hialiniza. La sustancia hialina es una sustancia amorfa, vítrea y eosinofílica, que aumenta el grosor de la íntima y termina estenosando la luz.

En un 90%, la hipertensión evoluciona en forma lenta y progresiva, prolongadamente en el tiempo. Se la denomina “hipertensión benigna”. En un 5% de los hipertensos, la evolución es acelerada y lleva a la muerte en 1 ó 2 años; es denominada “hipertensión maligna”.

Las arteriolas en la hipertensión maligna o grave desarrollan un tipo distinto de lesión: la arteriolosclerosis hiperplásica. Esta se caracteriza por reduplicación de las fibras musculares lisas con formación de láminas elásticas múltiples y concéntricas en el espesor de la pared; esta lesión estrecha la luz. A menudo, en este tipo de hipertensión existe necrosis fibrinoide de la íntima (arteriolitis).

Muchas de las lesiones descritas no son patrimonio exclusivo de la hipertensión, ya que la diabetes y el envejecimiento comparten lesiones similares.

La arteriosclerosis puede provocar:

- (1) Estrechamiento progresivo de la luz vascular con isquemia tisular aguda o crónica.
- (2) Oclusión vascular aguda, trombosis y embolia.
- (3) Debilitamiento de la pared del vaso con dilatación aneurismática y aún ruptura.

En el **corazón**, la hipertensión puede ocasionar hipertrofia de la pared ventricular izquierda, por el aumento de la resistencia periférica. Si además las arterias coronarias desarrollan aterosclerosis, la reducción de la luz puede causar isquemia aguda (infarto de miocardio) o isquemia crónica (miocardioclerosis).

En el **cerebro** se puede ver infartos por oclusión vascular, o hemorragias por debilidad y ruptura de la pared arterial. Si la isquemia es crónica habrá múltiples focos pequeños de necrosis isquémica de colicación, subcorticales, de evolución progresiva, con deterioro lento de las funciones cerebrales.

En los **riñones**, las lesiones crónicas de arterio y arteriolasclerosis producen isquemia, que por un lado activan al aparato yuxtaglomerular y al mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, el que aumenta la resistencia periférica y retiene sodio, y por otra parte, la isquemia causa atrofia renal.

La arteriosclerosis produce también lesiones isquémicas en los **miembros inferiores** y en el **intestino**, tanto delgado como grueso.

Finalmente, resta aclarar que la visión panorámica efectuada es solamente una aproximación del complejo proceso que subyace en la hipertensión. Son numerosas las perspectivas que confluyen en la problemática de los sujetos hipertensos, como ocurre generalmente en la mayor parte de los temas de salud.