

## La hipertensión arterial como enfermedad metabólica

*Arterial Hypertension as a metabolic disease*

Javier Arrieta, Ramón Ortiz de Vigón, Iñigo Moina, Olga González, Inmaculada Ugarte

Servicio de Nefrología-Hipertensión.  
Hospital de Basurto. Bilbao.

Extracto de una Ponencia presentada en la Quinta Reunión de la Sociedad Vasca de Hipertensión y Riesgo Vascular, celebrada en Bilbao el 28 de Noviembre de 2003. Palacio de Congresos Euskalduna.

La hipertensión arterial (HTA) es una entidad conocida desde hace casi un siglo. La Presión Arterial (PA) se podía determinar en clínica desde antes de 1880, gracias al esfigmomanómetro de Riva-Rocci. En 1881, Robert Ellis Dudgeon (1820-1904) fabricó el primer aparato portátil para medir la PA, ya de tipo anerode. Posteriormente Sir Leonard E. Hill (1866-1952) y Harold Barnard (1868-1908) mejoraron el esfigmomanómetro de Riva-Rocci reemplazando el manómetro de mercurio por un calibrador anerode de presión, utilizando una bomba de bicicleta para hinchar el manguito. La PA elevada se describió en varios síndromes, pero al no existir ni terapéutica ni tampoco conciencia del riesgo inherente a la mera elevación de la PA, no se le dio demasiada importancia.

Fueron las compañías de seguros norteamericanas las que alertaron de la correlación existente entre tener la PA elevada, y fallecer precozmente. Y por ello elevaron las pólizas a los hipertensos.

A los médicos no les quedó mas remedio que aceptar la evidencia, aunque partiera de instituciones tan poco (aparentemente) científicas como las compañías de seguros. La traducción del riesgo a dólares motivó que los pacientes demandaran de sus médicos una atención especial a su elevación tensional. Esto ocurría en los años 50 y 60, y desgraciadamente no existían aún medicamentos antihipertensivos manejables. Durante las décadas de los 60 y 70 se utilizaron con éxito la reserpina, la metil-dopa, las tiacidas, y los betabloqueantes, evidenciándose que la reducción farmacológica de la PA mejoraba la esperanza de vida de los hipertensos. Pero no totalmente. Los hipertensos tratados seguían teniendo un riesgo elevado. Y

en este hecho es en el que quiero centrar mi charla.

La fisiopatología de la HTA fue perfectamente explicada por Arthur G. Guyton, en los años 60. Existía un problema hemodinámico; la PA elevada condicionaba un crecimiento "compensador" del corazón y las arterias. Existían asimismo unos factores hormonales (Conn acababa de determinar el Na y el K en clínica y describió el hiperaldosteronismo primario con retención de Na y HTA). Al final, en el esquema de Guyton, todo se debía a un fallo de la autorregulación. Los hipertensos no eliminaban bien el exceso de sal, les subía la PA, y se les hipertrofiaba el corazón. La muerte se debía a arritmias, isquemia miocárdica y disfunción ventricular.

En la siguiente década, John H. Laragh complicó todo aquello que tan bien comprendíamos. Describió el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, y cómo algunos hipertensos no lo eran por retener sal. Fuera de los foros nefrológicos no se le hizo demasiado caso. El Prof. Guyton seguía pesando mucho, y aún lo seguiría haciendo si no llega a fallecer desgraciadamente en la primavera del 2003, de un accidente de tráfico, mientras continuaba ejerciendo su inestimable labor docente.

En 1980 llegó la revolución con el empleo en clínica del Captopril. Se demostró no solo que bajaba la PA, sino que John Laragh tenía razón. Pero lo malo fue que también bajaba la PA en anéfricos, que lógicamente no segregaban renina.

La década de los 80 fue agitada en Medicina. A pesar de haberse descrito el SIDA, epidemia del siglo XX, cinco de los 10 artículos más citados en la literatura científica de la década trataban sobre la protein-kinasa C, el trifosfato de inositol (IP-3) y el diacil-glicerol, implicados en los mecanismos de señal-transducción intracelular. El artículo en el que se describió el SIDA ocupó un discreto séptimo lugar, por debajo de los artículos sobre señal-transducción y superconductividad de materiales a temperaturas ultrabajas. En HTA se seguía hablando de sistemas vasodilatadores, de iones intracelulares, y se empe-

zaba a hablar del endotelio vascular, sin atisbar la importancia del IP-3, recientemente descrito.

En los 90 se intentó correlacionar la HTA esencial con un defecto de transportadores iónicos de membrana, y con el óxido nítrico endotelial, el vasodilatador más potente conocido en fisiología. Y se asociaron por primera vez los mecanismos de receptor del músculo vascular, con el IP-3 y el calcio libre citosólico, responsables de la contracción y de la mitosis del miocito vascular.

Ya en el siglo XXI seguimos correlacionándolo todo. Parece claro que la HTA no depende de un solo factor, que los mecanismos de señal-transducción, los receptores de membrana y los canales y bombas de iones tiene mucho que ver en la patogenia de la HTA pero sobre todo, **que la HTA es mucho más que la alteración hemodinámica dependiente de una elevación de la PA.**

En primer lugar, la PA no tiene valores "normales". Varía a lo largo de la vida y no existe una división clara entre normo e hipertensos (Franklin SS et al. *Circulation*. 1997;96:308-315). Además, es bien sabido que la HTA esencial es hereditaria. Y que los hijos de los hipertensos presentan anomalías subclínicas, (Tabla 1) de las que destaca el crecimiento cardiaco **antes de que les aumente la PA**, lo que motivó el Editorial de Richard B. Devereux (*Annals of Internal Medicine*, Vol 112

TABLA 1  
**Hipertensión arterial secundaria**  
**Anomalías secundarias**

<b>PREOCES</b>
baja acidificación tubular distal alta excreción renal de calcio hipofunción de los linfocitos T anomalías de adhesión plaquetaria menor crecimiento corporal partos de bajo peso niveles aumentados de angiotensina II resistencia insulínica hiperreactividad adrenérgica CRECIMIENTO CARDIOVASCULAR
<b>TARDÍAS</b>
ELEVACIÓN TENSIONAL

Correspondencia:  
Javier Arrieta-Lezama  
Servicio de Nefrología-Hipertensión  
Hospital de Basurto  
Avenida de Montevideo, 18. Jado  
48013 Bilbao. Bizkaia  
Tel./Fax: 944 006 045  
Correo electrónico: jarrieta@hbas.osakidetza.net

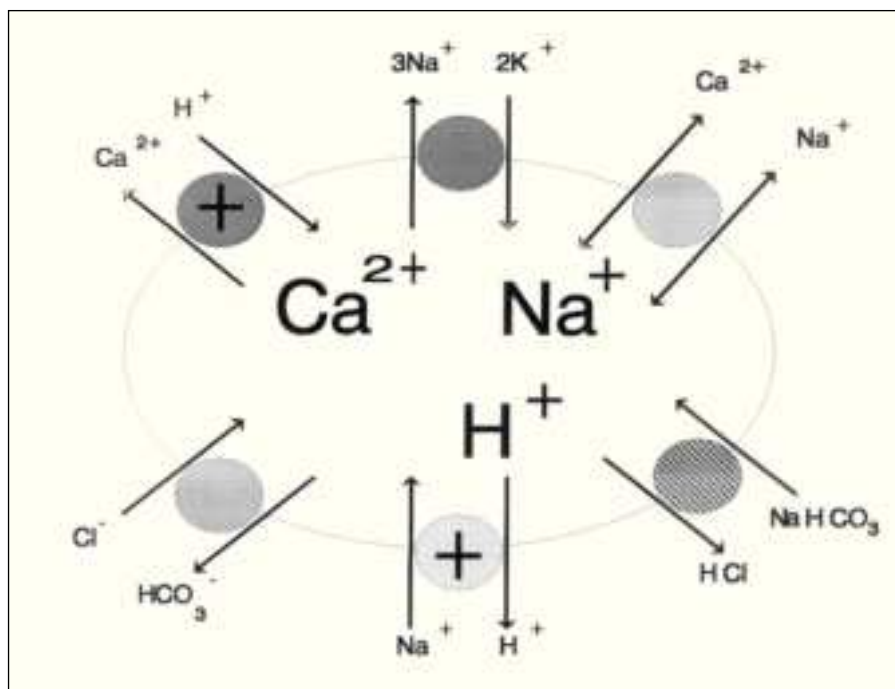


Figura 1: Fisiopatología de la hipertensión arterial a nivel celular.

(3)Feb 1990: 157 – 159) ¿La PA elevada produce hipertrofia ventricular izquierda o vice-versa?

En la 17ª Reunión bianual de la Sociedad Internacional de Hipertensión (Amsterdam, junio 1998) se definió la **Enfermedad Vasculer Hipertensiva** como una "Enfermedad de base hereditaria, que produce o incrementa el crecimiento cardiovascular, y que habitualmente en la tercera a quinta década de la vida presenta una presión arterial elevada". Quiero destacar las palabras "crecimiento" y "habitualmente" de la definición. Habitualmente, implica que puede existir enfermedad hipertensiva "sin PA elevada". Pero vamos a fijarnos en la palabra "crecimiento". Los nefrólogos habíamos visto a menudo los vasos arteriolares de las biopsias renales. Y sabíamos que en los hipertensos, el crecimiento de la pared del vaso que se observaba, dependía de multiplicación de las células del músculo liso vascular. Esto se denomina "hiperplasia". Pero seguíamos usando el término "hipertrofia cardiovascular", como todo el mundo. A partir de 1998, debe quedar claro que en el crecimiento cardiovascular de los hipertensos, el corazón es la excepción (los cardiomiocitos adultos no se pueden multiplicar), y lo que predomina es la hiperplasia. Y de lo que fallecen los hipertensos es de complicaciones isquémicas derivadas de que la hiperplasia de las paredes arteriolares ocluye la luz vascular. En mis trabajos experimentales (una década antes) se observaba lo mismo: los

miocitos vasculares en cultivo (y por tanto no sometidos a presión) se multiplicaban a mayor velocidad en presencia de angiotensina -2. Los oncólogos ya lo sabían desde varios años antes. La Ag-2 añadida a cultivos de células tumorales de varias estirpes no vasculares, lograba que se multiplicaran más rápido. Luego la Ag-2 es un mitógeno, y puede condicionar el crecimiento vascular en ausencia de PA elevada. Esta pudiera ser la explicación de por qué a los hijos de los hipertensos les crecía el corazón antes de que les subiera la PA (hecho inexplicable según la fisiología de Guyton).

TABLA 2  
Genes candidatos principales en la hipertensión arterial esencial

CROMOSOMA	LOCUS	FENOTIPO	ASOCIACIÓN	LIGAMIENTO
1	p36.2	PNA	H	-
1	p36.1-35	Na/H	H	-
1	q21.3-32.3	REN	H	+
1	q42-43	AGT	H	+
3	q21-25	AT2R1	H	+
4	p16.3	ADUa1	H	+
5	q31-32	ADRB2	H	+
6	p23-24	END1	H	+
7	q35-36	NOS3	H	-
10	q24-26	ADRA2A	H	+
11	p15.5	IGF2	H	-
16	q22.1	HAPT	H	+
17	q23	ECA	H	+
19	p13.2	INSR	H	+
19	p13.1-13.2	LDLR	H	+

Otros autores apuntaban a otros mecanismos: la sal tiene mucho que ver con la HTA. El intercambiador Na/H de las células (inhibido por amiloride) introduce sodio en el citosol, y además estimula la mitosis. En las células de los hipertensos hay más sodio que en las de los normotensos. Luego una anomalía del intercambiador pudiera tener que ver con la HTA.

También el calcio intracelular está elevado en los hipertensos. La bomba de calcio, que lo saca de la célula, pudiera ser genéticamente defectuosa y producir la HTA. Los hijos de hipertensos eliminan más calcio urinario y esto aumenta si comen con más sal.

Al final, casi todos los que estudiamos sobre el tema, incluyendo a los genetistas, llegamos a la conclusión final de que no existía una anomalía genética de los transportadores de iones (Figura 1) de la membrana celular, y que las alteraciones observadas en el transporte de iones eran funcionales, y dependían de una anomalía (o varias) "precoz", y que pudiera radicar en canales de iones, tanto de la membrana celular externa como de la del retículo sarcoplásmico.

Probablemente una de las anomalías "precozes" sea la mayor acidosis intracelular que se observa en los hipertensos, y que condiciona un mayor calcio y sodio intracelular (Intracellular acidification associated with changes in free cytosolic calcium: evidence for  $Ca^{2+}/H^+$  exchange via a plasma membrane  $Ca^{2+}$  ATPase in vascular smooth muscle cells. J. Daugirdas, J. Arrieta, M. Ye, G. Flores, D.C. Battle. Journal of Clinical Investigation, 1995; 95: 1480-1489)

En Genética, las investigaciones en busca de "Gen de la HTA" no aportan resultados claros. Pero ¿no se ha secuenciado ya todo el genoma humano? Esta ha sido una

afirmación demasiado periodística. Es cierto que ya conocemos unos 20 genes “candidatos” de la HTAE (Tabla 2), pero estos genes condicionan más de 120 proteínas “candidatas”, y en ellas más de 500 polimorfismos que pudieran motivar las anomalías que, con el paso de los años condicionan una subida de la PA en el adulto. Por ello, durante las primeras dos décadas del milenio va a ser aún necesario investigar sobre fisiopatología de la HTA, en espera de que los estudios genéticos se correlacionen con las anomalías precoces encontradas.

En la actualidad, los estudios más prometedores se refieren al gen del Angiotensinógeno (cromosoma 1 q42-43), y el de la alfa- $\text{aducina}$  (cr 4 p16,3).

No quisiera olvidar a los recientes Premios Nóbel de Química, Dres. P. Agre y R. Mackinnon, cuyos estudios sobre los canales de cloro y de agua darán probablemente mucho que hablar en la fisiopatología de la HTA en los próximos años. Es cierto que todo está en los genes, pero que de momento, desconocemos bastante sobre los mecanismos intermedios entre los genes y la patología.

En resumen, apreciarán que apenas he hablado de presiones. La HTA es mucho

más que la elevación tensional. La mera reducción de la PA no es suficiente para garantizar el que un hipertenso llegue a centenario. La terapia precoz y la terapia génica parecen ser las claves. ¿debemos tratar la fase prehipertensiva? ¿el tratamiento antihipertensivo tiene efectos génicos? Intentaré dar unas pinceladas sobre el tema:

–Parece que en ratas SHR (espontáneamente hipertensivas) el tratamiento con IECAs antes de la 10ª semana de vida, durante 4 semanas, reduce la PA y su efecto se mantiene tras la supresión del tratamiento (Harrap SB et al. *Hypertension* 1990; 16:603-614)

–IECAs, DHP y Betabloqueantes reprimen completamente el fenotipo hipertensivo en etapas precoces del desarrollo. (Freis ED. En Laragh y Brenner (eds): *Hypertension*, 1995: 2741-2751)

–Los IECAs administrados precozmente a SHR, reducen la TA y este efecto se transmite a la prole. (Wu JN, Berecek KH. *Hypertension* 1993; 22:139-146)

Es bien sabido que los IECAs actúan sobre protooncogenes c-fos y c-myc. Pero no sabemos mucho más, y además no todo va a depender de fármacos:

–Sabemos que la obesidad abdominal actúa sobre genes de la apoptosis vascular, y que el stress estimula la expresión del gen del TNF-alfa.

–Factores tan “ambientales” como la temperatura ambiental elevada corrigen la HTA en ratas SHR (Malo D et al. *Am J Hypertens* 1990; 3:400-404).

Lo de la obesidad abdominal parece fácil de solucionar, aunque los afectados opinen lo contrario, pero no creo que nuestras Autoridades Sanitarias incluyan en su Catálogo de Prestaciones las terapias de reposo “anti-stress” en climas cálidos como tratamiento de la HTA. Esto de momento solo se puede aplicar a las felices ratas SHR.

Como recomendaciones finales, unas pocas frases con las que meditar:

–El hipertenso no se hace – Nace.

–Los hijos de hipertensos, también lo son. No esperemos a que lo demuestren con una subida de PA, o algo peor.

–Tratemos a los hipertensos, y no a su tensión.

–El objetivo de la terapia es que el hipertenso llegue a centenario, no que tenga sus parámetros normales.