

Fisiopatología de la hipertensión arterial: ¿Qué hay de nuevo?

Pathophysiology of hypertension: What's new?

226

Carlos Andrés Layedra Guayta, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-8592-8198>

Omar Rodrigo Guamán Ordóñez, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0001-9026-4736>

Edison Santiago Riofrío Andaluz, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0003-2073-5920>

Mishel Analí Angulo Lara, MD⁹ <https://orcid.org/0000-0001-5705-8316>

¹Médico General. Centro de Salud Sarar Azuay.

²Médico General. Universidad Central del Ecuador.

³Médico Cirujano. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

⁴Médico Rural Centro de Salud. Alto Tambo-San Lorenzo.

⁵Médico Rural del Centro de Salud. San Miguel de los Bancos.

⁶Médico General. Metrored Quito.

⁷Médico Residente de Clínica de Heridas Quito.

⁸Médico General Puesto de Salud. San Francisco de Punín.

⁹Médico General. Centro de Salud Pujilí.

*Autor de correspondencia: Paul Andrés Wilches Serrano. Médico General. Centro de Salud Sarar Azuay.

Correo electrónico: paulwilcheserran@gmail.com

Received: 02/24/2022 Accepted: 05/19/2022 Published: 06/25/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6981446>

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) representa la causa líder de enfermedad cardiovascular y muerte prematura globalmente. El conocimiento en relación a la patogénesis de la HTA se ha enriquecido ampliamente; no obstante, siguen existiendo puntos oscuros en relación a dicho tópico. En la actualidad, se acepta que existen múltiples mecanismos renales, neurológicos, endocrinos, inmunológicos y cardiovasculares que pueden afectar la homeostasis cardiovascular, generando un intrincado y complejo conglomerado de mecanismos fisiopatológicos. A pesar de los avances en años recientes, el acervo farmacológico actual sigue siendo insuficiente para el manejo de la totalidad de los pacientes. Además, las investigaciones más actuales se concentran en la definición de mecanismos premórbidos, con la intención de identificar puntos terapéuticos para retrasar la aparición de la HTA tanto como sea posible en poblaciones de riesgo. El objetivo de esta revisión es evaluar los nuevos hallazgos en relación al origen de la HTA, con la finalidad de ofrecer nuevos mecanismos de intervención para futuras estrategias terapéuticas de índole farmacológica o no farmacológica.

Palabras clave: Hipertensión arterial, fisiopatología, mecanismos moleculares, farmacología, enfermedad cardiovascular.

Abstract

Hypertension (HT) represents the leading cause of cardiovascular disease and premature death globally. Knowledge regarding the pathogenesis of HT has greatly grown; nevertheless, obscure areas remain concerning this topic. At present, multiple renal, neurologic, endocrine, immunologic, and cardiovascular mechanisms are known to affect cardiovascular homeostasis, generating an intricate and complex conglomerate of pathophysiologic mechanisms. Despite advancements in recent years, the current pharmacological armamentarium remains insufficient for the management of all patients. Likewise, recent research concentrates on the identification of premorbid mechanisms, intending to identify therapeutic targets to delay the onset of HT as much as possible in high-risk populations. The objective of this review is to evaluate novel findings regarding the origin of HT, aiming to offer new mechanisms of intervention for future pharmacologic and non-pharmacologic therapeutic strategies.

Keywords: Hypertension, pathophysiology, molecular mechanisms, pharmacology, cardiovascular disease.

En la actualidad, las enfermedades crónicas no transmisibles se han convertido en un genuino problema de salud pública, correspondiendo a la mayoría de las primeras 10 causas de muerte a nivel mundial. En este orden de ideas, resulta alarmante que las dos primeras causas de muerte a nivel mundial sean la enfermedad cardíaca isquémica y la enfermedad cerebrovascular¹. Dichas condiciones guardan una estrecha relación con la presencia de comorbilidades donde resaltan la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y la obesidad². Dada la relación lineal que existe entre la presencia de estas comorbilidades y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, resulta imperante atender esta problemática desde un punto de vista preventivo más que curativo². Particularmente, la HTA representa la causa líder de enfermedad cardiovascular y muerte prematura globalmente. La prevalencia de la HTA entre los adultos varía entre 31,5% y 28,5% a nivel global. La heterogeneidad regional de la prevalencia de HTA se puede explicar por la presencia de factores de riesgo como alto consumo de sodio, bajo consumo de potasio, obesidad, consumo de alcohol, inactividad física y dieta poco saludable³.

A pesar de que en la actualidad el conocimiento en relación a la patogénesis de la HTA se ha enriquecido ampliamente, siguen existiendo puntos oscuros en relación a dicho tópico. Por convención, se acepta que los principales determinantes de la presión arterial son la resistencia vascular periférica (RVP) y el gasto cardíaco (GC), en este sentido, los pacientes con hipertensión suelen tener algún tipo de afección en alguno de los dos extremos⁴. Sin embargo, en la actualidad se acepta que existen múltiples mecanismos renales, neurológicos, endocrinos, inmunológicos y cardiovasculares que pueden afectar la homeostasis cardiovascular, generando un intrincado y complejo conglomerado de mecanismos fisiopatológicos⁵. El objetivo de esta revisión es evaluar los nuevos hallazgos en relación al origen de la HTA, con la finalidad de ofrecer nuevos mecanismos de intervención para futuras estrategias terapéuticas de índole farmacológica o no farmacológica.

Nuevos mecanismos relacionados con el desarrollo de la hipertensión

Actualmente, la inmunología ha cobrado amplia relevancia en relación a múltiples enfermedades, entre ellas incluida la HTA. El concepto de la participación del sistema inmunológico en el desarrollo de la HTA no es nuevo, hace más de 50 años se describió el rol de medicación inmunosupresora en los niveles de presión arterial (PA) en ratones con infartos renales⁶. Además, otros estudios más recientes han mostrado que la transferencia de células inmunológicas de donadores con hipertensión hacia receptores normotensos resulta en incrementos de la PA de los

receptores⁷. Sin embargo, aunque existen investigaciones antiguas en relación a este tópico, la falta de avance en los modelos animales y la metodología de investigación no permitieron comprender la totalidad de estos fenómenos, hasta la actualidad.

Las células T han mostrado ser partícipes activos del desarrollo de la HTA. Los indicios iniciales de este fenómeno en la patogénesis de la HTA se remontan a los estudios de Guzik y cols.⁸, quienes demostraron que los ratones con inhibición del gen Rag1, indispensable para el correcto funcionamiento de las células T y B, eran resistentes a la hipertensión inducida por angiotensina 2 (Ag2) y a la disfunción vascular, efecto que se perdía al transferir células T de donadores sin alteraciones del gen Rag1. Posteriormente, se demostró que las células T funcionales potenciaban la retención de sodio, conllevando a expansión del volumen intravascular y, por tanto, aumento de la PA⁹.

Adicionalmente, la secreción de la citocina proinflamatoria interleucina-17 (IL-17) por células Th17 ha sido implicada en la evolución de la HTA. Se ha demostrado que ratones con deficiencia de IL-17 tienen una respuesta hipertensora deficiente ante la exposición crónica a infusiones de Ag2, sugiriendo que la respuesta Th17 participa activamente en la HTA inducida por Ag2¹⁰. Sin embargo, otros estudios sugieren que la deficiencia de IL-17 e IL-23 en modelos de HTA inducida en ratones conlleva a una lesión renal exagerada en comparación con los grupos control, sugiriendo que la respuesta Th17 puede tener un rol protector en relación al daño inducido por la HTA¹¹. Lo anterior sugiere que el rol de la respuesta Th17 en la HTA varía en función de las características del modelo de HTA seleccionado y la extensión de la enfermedad estudiada¹².

De la misma forma, las células B han sido relacionadas con la aparición de la HTA, aunque no en la misma extensión que las células T. Estudios clínicos y experimentales han mostrado que los individuos con HTA muestran niveles séricos más elevados de IgG, IgA e IgM, los cuales son producto de las células B activadas¹³. Recientemente, un estudio realizado por Drummond y cols¹⁴ señaló que la infusión de Ag2 conllevaba a un incremento importante en la producción de anticuerpos por células B activadas. Asimismo, la inactivación de los genes activadores de células B o la depleción farmacológica de células B confería un efecto protector a la elevación de la presión arterial y las secuelas tardías producto de la Ag2 como la deposición de colágeno a nivel renal, efectos que se perdían al transferir células B no modificadas. No obstante, estos resultados deben ser comparados con resultados en humanos debido a que se ha reportado que los niveles totales de IgG conferían mayor libertad con respecto a futuros eventos cardiovasculares¹⁵.

Por otro lado, la neuroinflamación ha mostrado ser un candidato relevante en investigaciones recientes. Estudios animales han demostrado que los niveles de citocinas proinflamatorias como los leucotrienos-B, TNF- α , IL-1 β e IL-6 son mayores en los cerebros de individuos hipertensos

en comparación con aquellos normotensos¹⁶. De la misma forma, se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la Ag2 regulan en alta las vías de neuroinflamación¹⁷. Adicionalmente, la exposición de estructuras cerebrales a niveles elevados de TNF α e IL-1 β incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y por tanto genera una respuesta hipertensora, mientras que drogas como la pentoxifilina disminuyen dicha respuesta hipertensora¹⁸.

En relación al sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), se han propuesto mecanismos novedosos desde la perspectiva terapéutica. Es bien sabido que la estimulación del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) conlleva a todos los efectos deletéreos conocidos de la Ag2¹⁹, sin embargo, actualmente se le ha brindado mayor enfoque a la respuesta mediada por el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2). La regulación en alta de los receptores AT2 ha mostrado contrarrestar los efectos AT1. En ratones con déficit de respuesta AT2 muestran una respuesta hipertensora exacerbada²⁰. La mayoría de los efectos beneficiosos del AT1 han sido encontrados en combinación con bloqueo parcial de la respuesta AT1. De hecho, la administración conjunta de candesartán y β -Ile5-Ang II (un agonista AT2 experimental), mostró mejor respuesta hipotensora en ratones hipertensos que la administración exclusiva de candesartán²¹.

Adicionalmente, la actividad de la ECA2 ha mostrado tener efectos prometedores en relación al manejo de la hipertensión. La ECA2 se encarga de transformar Ag2 en Ag1-7, la cual es ligando de los receptores Mas, quienes se oponen a las funciones de los receptores AT1²². Múltiples efectos cardiovasculares beneficiosos han sido atribuidos a la actividad de la Ag1-7 por medio de la activación de receptores Mas y AT2. Sin embargo, la Ag1-7 no ha mostrado efectos antihipertensivos de forma uniforme en los diferentes modelos animales²³. Asimismo, la Ag 3 es un reconocido agonista AT2 a nivel renal y vascular²⁴, pero ha mostrado una afinidad AT1 marcada a nivel central, en consecuencia generando una respuesta hipertensora²⁵. En este sentido, se ha propuesto que los inhibidores de la aminopeptidasa A con actividad preferiblemente central son capaces de disminuir la conversión de Ag2 en Ag3, por tanto generando un mecanismo protector contra la hipertensión²⁶, sin embargo, la evidencia actual se restringe a modelos animales por lo que se requiere de mayor investigación para extender su utilidad en humanos.

Conclusiones

La HTA tiene un trasfondo patogénico sumamente heterogéneo y complicado, involucrando mecanismos que anteriormente no se pensaban relacionados al origen de la misma. Actualmente se sabe que el origen de la HTA involucra más que los mecanismos convencionales de índole cardiorrenal, abarcando incluso la esfera inmunológica, neuroinflamatoria y muchas más. El objetivo de investigar nuevos mecanismos es descubrir otros puntos clave para la generación de nuevas estrategias terapéuticas. El acervo farmacológico actual sigue siendo insuficiente para el manejo de la totalidad de los pacientes. Además, las investigaciones más recientes se concentran en la definición de mecanismos premórbidos, con la intención de identificar puntos terapéuticos para retrasar la aparición de la HTA tanto como sea posible en poblaciones de riesgo. Aunque nuevos mecanismos han sido propuestos, como los mencionados en esta revisión, se requieren más investigaciones para definir concretamente dónde se puede intervenir con un perfil de seguridad aceptable para ofrecerle el mayor panel de beneficios a la población hipertensa y prehipertensa.

Referencias

1. World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. 2019 [citado 22 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
2. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Visseren FL, Hollander M, Schellevis FG, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. *Br J Gen Pract.* junio de 2019;69(683):e398-406.
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* abril de 2020;16(4):223-37.
4. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, Arterial Pressure Regulation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538509/>
5. Taddei S, Bruno RM, Masi S, Solini A. Epidemiology and pathophysiology of hypertension [Internet]. *ESC CardioMed.* Oxford University Press; [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-563>
6. White FN, Grollman A. Autoimmune Factors Associated with Infarction of the Kidney. *Nephron.* 1964;1:93-102.
7. Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med.* 1967;25(2):257-64.
8. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 1 de octubre de

- 2007;204(10):2449-60.
9. Crowley SD, Song Y-S, Lin EE, Griffiths R, Kim H-S, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. abril de 2010;298(4):R1089-1097.
 10. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. febrero de 2010;55(2):500-7.
 11. Krebs CF, Lange S, Niemann G, Rosendahl A, Lehnert A, Meyer-Schwesinger C, et al. Deficiency of the Interleukin 17/23 Axis Accelerates Renal Injury in Mice with Deoxycorticosterone Acetate+Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension*. 1 de marzo de 2014;63(3):565-71.
 12. Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. abril de 2015;21:14-9.
 13. Chan CT, Lieu M, Toh B-H, Kyaw TS, Bobik A, Sobey CG, et al. Antibodies in the pathogenesis of hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:504045.
 14. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep H, et al. Obligatory Role for B Cells in the Development of Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Hypertension*. noviembre de 2015;66(5):1023-33.
 15. Khamis RY, Hughes AD, Caga-Anan M, Chang CL, Boyle JJ, Kojima C, et al. High Serum Immunoglobulin G and M Levels Predict Freedom From Adverse Cardiovascular Events in Hypertension: A Nested Case-Control Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *EBioMedicine*. julio de 2016;9:372-80.
 16. Winklewski PJ, Radkowski M, Wszedybyl-Winklewska M, Demkow U. Brain inflammation and hypertension: the chicken or the egg? *J Neuroinflammation*. 3 de mayo de 2015;12:85.
 17. Shi P, Grobe JL, Desland FA, Zhou G, Shen XZ, Shan Z, et al. Direct Pro-Inflammatory Effects of Prorenin on Microglia. *PLoS One*. 10 de octubre de 2014;9(10):e92937.
 18. Xue B, Thunhorst RL, Yu Y, Guo F, Beltz TG, Felder RB, et al. Central Renin-Angiotensin System Activation and Inflammation Induced by High-Fat Diet Sensitize Angiotensin II-Elicited Hypertension. *Hypertension*. enero de 2016;67(1):163-70.
 19. Young CN, Davison RL. Angiotensin-II, the Brain, and Hypertension: An Update. *Hypertension*. noviembre de 2015;66(5):920-6.
 20. Gross V, Obst M, Luft FC. Insights into angiotensin II receptor function through AT2 receptor knockout mice. *Acta Physiol Scand*. agosto de 2004;181(4):487-94.
 21. Jones E, Del Borgo M, Kirsch J, Clayton D, Bosnyak S, Welungoda I, et al. A single betaamino acid substitution to angiotensin II confers AT2 receptor selectivity and vascular function. *Hypertension*. 2011;57(3):570-6.
 22. Touyz RM, Montezano AC. Angiotensin-(1-7) and Vascular Function. *Hypertension*. 1 de enero de 2018;71(1):68-9.
 23. Durik M, Sevá Pessôa B, Roks AJM. The renin-angiotensin system, bone marrow and progenitor cells. *Clin Sci (Lond)*. 1 de agosto de 2012;123(4):205-23.
 24. Reaux-Le Goazigo A, Iturriz X, Fassot C, Claperon C, Roques BP, Llorens-Cortes C. Role of angiotensin III in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. abril de 2005;7(2):128-34.
 25. Wright JW, Tamura-Myers E, Wilson WL, Roques BP, Llorens-Cortes C, Speth RC, et al. Conversion of brain angiotensin II to angiotensin III is critical for pressor response in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. marzo de 2003;284(3):R725-733.
 26. Gao J, Marc Y, Iturriz X, Leroux V, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clin Sci (Lond)*. agosto de 2014;127(3):135-48.