

# La evolución biológica y la hipertensión arterial esencial

Verónica Guzmán-Lara  
Gustavo Sánchez-Torres

**LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA  
Y LA HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL ESENCIAL**

Editores

Verónica Guarner Lans  
Gustavo Sánchez Torres<sup>†</sup>

# **La evolución biológica y la hipertensión arterial esencial**

Editores

Verónica Guarner Lans  
Gustavo Sánchez Torres<sup>†</sup>

ISBN:978-1-291-61584-5

Formación: Erika J. López Oliva

Edición: Agosto 2014

© Verónica Guarner Lans  
Gustavo Sánchez Torres<sup>†</sup>

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

[www.lulu.com](http://www.lulu.com)

*En memoria del Dr. Gustavo Sánchez Torres<sup>†</sup>  
1930-2013*



## LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL PRESENTACIÓN

Este 5º y último volumen de la serie INTERIORIZACIÓN CARDIOVASCULAR, iniciada en el año 2002, se publica como continuación de la obra del Dr. Gustavo Sánchez Torres en el campo de la medicina evolutiva y el volumen se dedica a su memoria. En esta serie, se resaltaron las características básicas de un esfuerzo editorial, que se abordó en ese entonces diciendo: "...El inexorable avance de la investigación ha transformado el otrora arte médico en una actividad fundamentalmente científica y aunque nuestra ciencia hoy transcurre en los albores de una fase adolescente, el conocimiento y manejo de los problemas cardiovasculares es ahora más racional y ha empezado a dar frutos trascendentes".

"El acercamiento del médico a la información abrumadora prevaleciente suele terminar, las más de las veces, en un panorama horizontal del saber, desligándose con mucha frecuencia de las raíces y tallos fisiopatogénicos, clínicos, epidemiológicos o de ciencia básica que dan solidez al quehacer profesional.

Con la serie "*Interiorización Cardiovascular*" se abordan los temas en su sentido vertical, para permitir adentrarse en el desarrollo conceptual, aquilatar el impacto de la investigación reciente amalgamada al antecedente histórico, lo cual con pasos firmes conducirá a un futuro promisorio, lejos del reduccionismo científico..."

En el presente volumen acerca de la EVOLUCIÓN BIOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL se intenta condensar los vericuetos de la evolución biológica con sus intrincados mecanismos de adaptación a los diferentes ambientes que forzosamente se tuvieron que confrontar para la adquisición de una vitalidad plena de las especies generadas y así permitir el establecimiento de una variabilidad sorprendente de seres que han culminado con la aparición del *homo sapiens*. Un tanto cuanto olvidado por la profesión médica, pese al florecimiento de la medicina que hemos contemplado en los últimos decenios, es el conocimiento de que la irrupción de lo que antropocéntricamente conocemos como enfermedad es producto de la interacción de factores evolutivos y genéticos, epigenéticos y ambientales, lo que el saber humano está logrando esclarecer. El proceso morboso actúa en una fisiología ancestral en la que la relación noxa y reacción patológica es producto de cambios en el entorno y de respuestas adaptativas que atenúan, superan o sucumben al daño producido, de tal modo que las adaptaciones del homo a estos procesos depende, en muy alto grado, de mecanismos desarrollados en millones de años tamizados por la evolución biológica.

Los cambios en la regulación de la presión arterial a través de la evolución de los organismos y del hombre en particular, son el tema central de esta obra que trata de proporcionar información con miras de aplicación en la medicina diaria. Confiamos que la obra despierte interés en este pujante tema, el cual, no se duda ayudará a comprender la biogénesis de los procesos cardiocirculatorios para beneficio de la práctica cotidiana.

## Colaboradores

Agustina Cano Martínez

Bióloga por la Facultad de Ciencias y Doctora en Ciencias (Farmacología) del CINVESTAV IPN

Investigador en Ciencias Médica "B" del Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

[cmamx2002@yahoo.com.mx](mailto:cmamx2002@yahoo.com.mx).

Verónica Guarnier Lans

Bióloga y Doctora en Ciencias Fisiológicas por la UNAM.

Investigador en Ciencias Médica "E" del Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

[gualanv@yahoo.com](mailto:gualanv@yahoo.com)

María Esther Rubio Ruiz

Bióloga de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y Maestra en Ciencias y estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM

Investigador en Ciencias Médica "B" del Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

[esther\\_rubio\\_ruiz@yahoo.com](mailto:esther_rubio_ruiz@yahoo.com)

Ana Elena Peredo Escárcega

Nutrióloga de la Universidad de Pachuca, Hidalgo

[peredo\\_ana@hotmail.com](mailto:peredo_ana@hotmail.com)

Gustavo Sánchez Torres

Médico Adjunto al Departamento de Instrumentación Electromecánica

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Investigador en Ciencias Médicas C

## **EVOLUCIÓN BIOLÓGICA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.**

### **SECCIÓN I. EL DISEÑO EVOLUTIVO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR**

El diseño evolutivo y las “Enfermedades de la Civilización”.

Verónica Guarner Lans

Etiofisiología de la hipertensión arterial esencial.

Gustavo Sánchez Torres

Recapitulación de la patogenia del daño la hipertensivo

Gustavo Sánchez Torres

Filogenia del aparato cardiovascular.

Verónica Guarner Lans

Adaptaciones evolutivas para el equilibrio hidromineral y la  
presión arterial.

Verónica Guarner y Agustina Cano

### **SECCIÓN II. DESADAPTACIÓN ACTUAL AL DISEÑO EVOLUTIVO.**

Alteraciones en etapas tempranas de la vida e hipertensión.

Verónica Guarner Lans

La sal y la historia evolutiva de la hipertensión.

Verónica Guarner Lans

Desadaptación evolutiva al ortostatismo.

Gustavo Sánchez Torres

Diseño evolutivo preinflamatorio y con propensión a la obesidad e  
hipertensión.

Ma. Esther Rubio y Col.

### **SECCIÓN III. IMPORTANCIA CLÍNICA.**

La auscultación en la medición de la presión arterial

Gustavo Sánchez Torres

Síndrome de intolerancia al ortostatismo.

Gustavo Sánchez Torres

Ortostatismo como factor de riesgo en la hipertensión arterial  
esencial.

Gustavo Sánchez Torres

Pre-eclamsia-Eclamsia. Un ejemplo de hipertensión secundaria.

Gustavo Sánchez Torres

## INDICE

Pág.

### SECCIÓN I

#### EL DISEÑO EVOLUTIVO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

<b>Capítulo 1. El diseño evolutivo y las “enfermedades de la civilización”</b> .....	1
Referencias sugeridas .....	4
<b>Capítulo 2. Etiofisiología de la hipertensión arterial</b> .....	6
Fisiopatología de la hipertensión arterial .....	6
Órganos y sistemas involucrados en la fisiopatología de la hipertensión arterial ..	7
Sistema simpático y del sistema nervioso .....	8
El sistema renina-angiotensina .....	8
Genética .....	9
Mecánica arterio-ventricular .....	9
Referencias sugeridas .....	10
<b>Capítulo 3. Recapitulación de la patogenia del daño hipertensivo</b> .....	11
Interrelación genética-ambiental .....	12
Daño a los órganos vulnerables .....	14
Daño compartido .....	17
Diabetes y síndrome metabólico .....	19
Aterosclerosis e hipercolesterolemia .....	20
Epilogo .....	21
Referencias sugeridas .....	22
<b>Capítulo 4. Filogenia del aparato cardiovascular</b> .....	26
Filogenia del aparato cardiovascular .....	26
Ontogenia del sistema cardiovascular .....	32
Sistema cardiovascular en el mamífero adulto .....	33
Referencias sugeridas .....	35
<b>Capítulo 5. Adaptaciones evolutivas para el equilibrio hidromineral y la presión arterial</b> .....	36
Filogenia del equilibrio hidromineral .....	36
Evolución de las hormonas que intervienen en la regulación hidromineral .....	39
El ácido úrico como medio para retener agua .....	40
Filogenia de la presión arterial .....	41
Ontogenia del equilibrio hidromineral y de la presión arterial .....	43
Conclusiones .....	43
Referencias sugeridas .....	43

### SECCIÓN II

#### DESADAPTACIÓN ACTUAL AL DISEÑO EVOLUTIVO

<b>Capítulo 6. Alteraciones en etapas tempranas de la vida e hipertensión</b> .....	46
Desarrollo y evolución .....	46
Desarrollo temprano y enfermedades .....	46
Teoría de los periodos críticos o vulnerables durante el desarrollo .....	47
Bajo peso al nacer y riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas .....	48
Ventanas críticas e hipertensión .....	49
Bajo peso al nacer e hipertensión .....	50
Estudios epidemiológicos .....	51
Conclusiones .....	51
Referencias sugeridas .....	51

<b>Capítulo 7. La sal y la historia evolutiva de la hipertensión</b> .....	53
Historia de la sal .....	53
La sal en los seres vivos .....	53
La evolución humana y la sal .....	54
Prevalencia de hipertensión y consumo moderno de sal .....	55
Evidencias antropológicas .....	55
El cloruro de sodio y el control de la hipertensión arterial .....	55
Mecanismos responsables de la sensibilidad a la sal .....	56
Conclusión .....	56
Referencias sugeridas .....	57
<b>Capítulo 8. Desadaptación evolutiva al ortostatismo</b> .....	58
Evolución del Bipedalismo .....	58
Aspectos anatómicos óseos .....	58
Importancia evolutiva de los síndromes de intolerancia al ortostatismo .....	58
El síncope vaso-vagal como una desadaptación evolutiva .....	59
Una nueva hipótesis causal .....	60
Referencias sugeridas .....	61
<b>Capítulo 9. Diseño evolutivo proinflamatorio y con propensión a obesidad e hipertensión</b> .....	62
Función inflamatoria aumentada por nuestro diseño evolutivo y sostenida por el genotipo ahorrador .....	63
Función inflamatoria aumentada y enfermedades cardiovasculares .....	64
Respuesta inflamatoria acentuada e hipertensión .....	64
Función inflamatoria aumentada y desarrollo del síndrome metabólico y la diabetes .....	65
Moléculas proinflamatorias y resistencia a la insulina .....	66
Resistencia a la insulina incrementada evolutivamente y síndrome metabólico y diabetes .....	66
Conclusión .....	68
Referencias sugeridas .....	68

### SECCIÓN III IMPORTANCIA CLÍNICA

<b>Capítulo 10. La auscultación en la medición de la presión arterial</b> .....	71
Introducción .....	71
HTOS. Medición cruenta de la presión arterial .....	72
Los métodos indirectos .....	72
Otros métodos de medición .....	75
Esfigmomanometría capsular intrabrazal auscultatoria .....	78
Mediciones gráficas versus subjetivas y futuro .....	78
Referencias sugeridas .....	78
<b>Capítulo 11. Síndrome de intolerancia al ortostatismo</b> .....	80
Evolución del bipedalismo .....	80
Fisiología del ortostatismo .....	80
El fenómeno barorreceptor y otros reflejos circulatorios .....	80
Capacitancia esplacno-mesentérica .....	81
Autorregulación. ....	82
Síndrome de intolerancia al ortostatismo por secuestro sanguíneo infraflebostático .....	82
Respuestas ortostáticas .....	84

Aspectos hemodinámicas .....	84
Patogénesis del síncope vaso-vagal .....	86
Referencias sugeridas .....	87
<b>Capítulo 12. Desadaptación evolutiva al ortostatismo como factor de riesgo en la hipertensión arterial esencial</b> .....	88
Medicina darwiniana e hipertensión arterial sistémica .....	88
Desadaptación evolutiva en la hipertensión arterial esencial .....	88
Epílogo .....	91
Referencias sugeridas .....	91
<b>Capítulo 13. Pre-eclamsia-eclamsia. Un ejemplo de hipertensión secundaria.</b>	93
Pre-eclamsia-eclamsia .....	93
Primogravidez y preclamsia .....	95
Aspectos evolucionistas .....	95
El riesgo pre-eclámpico. Aspectos etnográficos y cultural .....	95
Conclusión .....	96
Referencias sugeridas .....	96

# SECCIÓN I. EL DISEÑO EVOLUTIVO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

## Capítulo 1

### EL DISEÑO EVOLUTIVO Y LAS “ENFERMEDADES DE LA CIVILIZACIÓN”

*Verónica Guarner*

La evolución, a través de la selección natural postulada por Charles Darwin en su libro *El origen de las especies* de 1859, es el principio organizador máximo en la biología. Los seres humanos somos el resultado de un largo proceso evolutivo y la mejor forma de entender nuestras capacidades y nuestras limitaciones es poniéndolas en la perspectiva de nuestra evolución. Indudablemente, la biología evolutiva es central para entender las causas de nuestros problemas de salud, pero la síntesis entre la medicina y la biología evolutiva esta lejos de ser una realidad ya que el principio evolutivo no se ha aplicado ampliamente en la medicina. A través de la historia, la medicina se ha ocupado de las causas “próximas” de las enfermedades y del desarrollo de las mismas. No obstante, las causas evolutivas de la aparición de las estructuras y las funciones y de sus alteraciones prácticamente no han sido abordadas desde un punto de vista evolutivo. Una explicación completa de las enfermedades debería idealmente incluir ambas explicaciones: las próximas y las evolutivas. En este libro abordamos las posibles causas evolutivas de la hipertensión arterial sistémica.

Los humanos somos el resultado de millones de años de evolución biológica y nuestro diseño es el resultado del ajuste continuo a cambios en el ambiente. Para los humanos el medio ambiente físico de adaptabilidad evolutiva se ubica en el Mioceno y Pleistoceno, hace millones de años. El diseño conseguido fue tan eficaz que permitió que nuestra especie evolucionara hasta el estado actual superando todas las dificultades medioambientales que encontró en su camino y permitió el desarrollo de un cerebro único en el mundo biológico. Nuestros ancestros sobrevivieron gracias a que muchas de sus características fenotípicas representaban ventajas para su adaptación al medio. Algunas de estas adaptaciones ahora representan desventajas al enfrentarnos al medio ambiente contemporáneo, el cual ha sido alterado en muy corto tiempo con respecto al ambiente original. Las circunstancias ambientales y la alimentación actuales han surgido en un lapso de tiempo tan corto que someten a nuestro diseño evolutivo a presiones ambientales nuevas a las que los organismos responden con enfermedades como la obesidad, diabetes, síndrome metabólico y la hipertensión. Las estructuras biológicas son plásticas dentro de ciertos límites y cuando éstos son rebasados aparecen algunas aparentes desadaptaciones, las cuales son inevitables, y al mismo tiempo estas desadaptaciones (desventajas en el ambiente actual) pudieron ser favorables para la adaptación en condiciones ambientales previas. Las restricciones que impuso el ambiente a la filogenia parecen, a veces, obviamente equivocadas con respecto al ambiente actual y nos podría parecer que la naturaleza podría haber seleccionado opciones diferentes al observar nuestro entorno; sin embargo, nuestro diseño fue seleccionado en un medio distinto.

En la actualidad un número importante de las enfermedades confrontadas por los médicos en las sociedades tecnológicas son llamadas “enfermedades de la civilización”. Estas enfermedades reflejan las diferencias entre nuestro medio

ambiente actual y el medio ambiente previo. Otras enfermedades son aspectos de senescencia que se presentan al prevenir las causas primitivas de muerte. La hipertensión arterial puede ser considerada como una de estas enfermedades de la civilización.

La hipertensión arterial esencial resulta de un gran número de factores interventores y es difícil entender porqué sigue vigente la denominación de “esencial” con la que se la califica. La vida logró desarrollarse por el surgimiento de una serie de procesos que establecieron los rasgos anatómico-funcionales de los tejidos que constituyen a los organismos (motivo de estudio de la ontogenia y la filogenia) y que durante millones de años conllevan a la adecuación funcional para cumplir con las relaciones entre los organismos y el ambiente. Las funciones adaptativas están basadas en una multiplicidad de desempeños y de mecanismos de regulación, lo que desde luego, se expresa en la circulación humana. La aparición de un estado hipertensivo es consecuencia de un desbalance entre factores hipertensógenos y reguladores. Cuando algunos de los primeros predominan nos enfrentamos a la hipertensión secundaria, mientras que cuando no se identifica el primordial, se trata de la variedad primaria de la enfermedad en la que el desbalance a favor de factores positivos, no bien identificados, es causa del padecimiento.

El estudio de la hipertensión y de otras muchas enfermedades puede ser abordado por la teoría evolutiva de distintos puntos de vista. Participarían en su generación un medio ambiente y nutrición alterados, la selección natural, cambios posturales continuos, sedentarismo, genes pleiotrópicos y genes atávicos.

Se ha observado que algunos rasgos que se cree que fueron perdidos a lo largo de la historia evolutiva de una especie ocasionalmente reaparecen aparentemente de la nada. Estos rasgos se encuentran codificados por genes que se conocen como genes atávicos. Estos genes nos recuerdan que hay información genética que no se pierde y que puede ser reactivada en ciertas situaciones. Los atavismos parecen desafiar uno de los principios evolutivos conocido como la ley de Dollo la cual propone que un organismo no puede regresar ni total ni parcialmente a un estado previo. Los genes atávicos son genes que funcionaron en organismos primitivos pero que se encuentran silenciados en los actuales. Algunos de estos genes se consideran como protooncogenes. El regreso a la funcionalidad de ciertos genes por una regulación defectuosa en organismos modernos participa en el proceso de la enfermedad. La conservación de genes atávicos indica su participación en funciones vitales e indispensables en organismos primitivos y que posiblemente fueron funcionales antes de pasar de un organismo independiente a un organismo multicelular. Muchos genes relacionados con la cooperación celular en un organismo pluricelular son causantes de enfermedades como el cáncer.

El pleiotropismo es la propiedad de los genes para intervenir en múltiples funciones o rasgos de un organismo y se describió a partir de la observación de que las mutaciones muchas veces afectan a más de una característica fenotípica. El proceso contrario, es decir, la interacción de varios genes para regular un mismo rasgo, se conoce como epistasis. Los genes pleiotrópicos son la base de la covarianza genética entre los rasgos y muchas veces causan restricciones para el funcionamiento del organismo o de la población. El grado de pleiotropía de los genes es muy cambiante y su variación es un producto de su historia evolutiva. Cuando el producto de un gen funciona bien en dos funciones distintas, evoluciona para cubrir a ambas, pero la pleiotropía deja de presentarse cuando cada una de las funciones se ve deteriorada.

Cuando se duplican los genes se mantiene cierto grado de redundancia funcional, siendo el gene que contribuye con la mayor funcionalidad del rasgo el que presenta mayor grado de pleiotropismo. El conocimiento de la pleiotropía tiene implicaciones en la evolución de organismos complejos y en el mapeo de mutaciones que causan enfermedades. La duplicación y el pleiotropismo de los genes de oxitocina y vasopresina son un ejemplo de este mecanismo en la evolución en la regulación del equilibrio hidromineral y por lo tanto en la de la presión arterial.

El pleiotropismo antagónico es una especie de intercambio (tradeoff) en el que un rasgo o función benéficos se ve asociado a un pleiotropismo nocivo en otros órganos o funciones y existe una selección subsecuente para compensar los efectos pleiotrópicos nocivos. El concepto del pleiotropismo antagónico se ha mencionado frecuentemente en las teorías del envejecimiento, cáncer, enfermedades genéticas y otros fenómenos comunes. La prevalencia del pleiotropismo antagónico, la selección de los genes pleiotrópicos y hasta qué grado y cómo el antagonismo pleiotrópico se resuelven permanecen sin esclarecer. El pleiotropismo antagónico también implica a sustancias y hormonas con efectos pleiotrópicos los cuales pueden ser benéficos en etapas tempranas de la vida pero cuya presencia ulterior cuando llegamos a la madurez y a la vejez puede predisponer al desarrollo de enfermedades crónicas. La longevidad se ha incrementado en muy poco tiempo. La presencia de este tipo de sustancias nos lleva a preguntar si la patología humana es una parte de la ontogenia, ya que se manifiesta como un aspecto anatómico funcional tardío. A pesar de que se ha propuesto que el pleiotropismo juega un papel importante en la arquitectura genética de enfermedades complejas, hasta la fecha no se ha evaluado la evidencia de su presencia de manera sistemática y su posible uso sigue siendo solo una sugerencia. Un ejemplo de pleiotropismo antagónico se ilustra en el balance de las moléculas inflamatorias y antiinflamatorias. Algunas de las variantes en estos genes pueden tener efectos benéficos y/o deletereos en etapas tempranas de la vida o en ambientes ricos en situaciones proinflamatorias pero pueden tener los efectos contrarios durante la vejez o en un ambiente pobre en estímulos inflamatorios.

Los avances en la industria y la tecnología hacen que el ambiente difiera respecto al ambiente histórico de selección, el cual se caracterizó por períodos de desnutrición, presencia continua de parásitos y de enfermedades infecciosas en muchas partes del mundo. Las características genéticas que caracterizan a las enfermedades como la hipertensión podrían haber tenido poco efecto hasta generaciones recientes, cuando los individuos han sido expuestos a nuevas circunstancias. Por ejemplo, una tendencia genética al consumo excesivo de dulces o sal fue de pocas consecuencias cuando el azúcar y la sal era escasos y la actividad física contrarrestaba su utilización, incluso en el caso de que la escasez fuera frecuente su consumo podría reflejar una ventaja. Una tendencia genética a desarrollar hipertensión se presenta con la obesidad o el consumo de sal, las cuales tienen un efecto irrelevante cuando se consume en bajas cantidades. La retención de sal podría haber representado una ventaja durante el periodo reproductivo en el Pleistoceno cuando era escasa en el medio. Sin embargo, el alto consumo de sal actual y su retención predisponen al desarrollo de la hipertensión. Cabe mencionar que existe una variedad de personas que viven en ambientes diferentes y consumen dietas diferentes a las de las civilizaciones industrializadas y que presentan valores promedio de presión arterial. La presión arterial en reposo podría también estar relacionada con fuerzas evolutivas constituidas por los factores hemodinámicos asociados con cambios en la postura, el ponerse de

pie en una posición bípeda o el caminar, cambios súbitos en los niveles de actividad o sedentarismo o las horas de sueño.

Además, en las etapas iniciales de la vida se establecen patrones en la regulación de la expresión de ciertas moléculas que serán permanentes a lo largo de la vida. Este patrón es definido de acuerdo con factores ambientales iniciales (regulación epigenética) y tiene efectos benéficos en las etapas tempranas de la vida. Sin embargo, cuando las condiciones en la etapa adulta son diferentes a las que establecieron el patrón inicial de regulación o la vida se alarga con respecto a la de nuestros ancestros, los niveles de expresión de estos factores pueden predisponer al desarrollo de enfermedades en la madurez o vejez. El enfoque que consiste en ubicar el origen de las enfermedades en las estrategias del individuo durante las etapas tempranas del desarrollo se fundamenta en parte en la teoría de la “historia de vida” postulada Ronald A. Fisher, en su obra clásica *The Genetical Theory of Natural Selection*, de 1930. Esta teoría, fue originalmente planteada para explicar las estrategias de las especies durante la evolución y recientemente se ha extendido a las primeras etapas de desarrollo. Existen evidencias de que el desarrollo de la hipertensión puede haber sido programado en etapas tempranas de la vida de los individuos.

En este libro se analizan las posibles causas evolutivas de la hipertensión arterial sistémica.

### **Referencias Sugeridas.**

- ✓ Batuman V. Salt and hypertension: an evolutionary perspective. *J Hypertens*. 2011; 1: 3
- ✓ Davies PCW, Lineweaver CH. Cancer tumors and Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Phys Biol*. 2011; 8: 1-7
- ✓ Eguiarte LE, Souza V, Guarner V. Evolución y salud. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V *Cardiología evolutiva capítulo 1*. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 1-15
- ✓ Fisher RA. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford, U.K 1930
- ✓ Guarner V, Rubio-Ruiz ME. La desadaptación a la alimentación actual como origen del síndrome metabólico. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V *Cardiología evolutiva capítulo 10*. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 107-115
- ✓ Guillaume F, Otto SP. Gene functional trade-offs and the evolution of pleiotropy. *Genetics*. 2012; 192(4): 1389-409
- ✓ Leakey RE .Introducción. En: Charles Darwin, *El origen de las especies ilustrado*. Versión abreviada e introducción de Richard E Leakey. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. primera edición. México.1980: 9-43
- ✓ Lucas A. Programming by early nutrition. An experimental approach. *J Nutr* 1998; 128: 401S-406S
- ✓ Nesse RM. y GC. Williams. *Why we get sick: The new science of Darwinian Medicine*. Times Books, New York, N.Y., EUA. 1995
- ✓ Pavlicev M, Wagner GP. A model of developmental evolution: selection, pleiotropy and compensation. *Trends Ecol Evol*. 2012; 27(6): 316-22
- ✓ Qian W, Ma D, Xiao C, et al. The genomic landscape and evolutionary resolution of antagonistic pleiotropy in yeast. *Cell Rep*. 2012; 2(5): 1399-410
- ✓ Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 2-4
- ✓ Sánchez-Torres G. Bipedalismo e intolerancia al ortostatismo. Una interesante página de la evolución humana. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V *Cardiología evolutiva capítulo 12*. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 127
- ✓ Sánchez-Torres G. Hipertensión arterial esencial ¿Una desadaptación evolutiva? En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V *Cardiología evolutiva capítulo 13*. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 141-151

- ✓ Sivakumaran Sh, Agakov F, Theodoratou E, et al. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits. *The American Journal of Human Genetics*. 2011; 89: 607–618
- ✓ Tomić N, Meyer-Rochow VB. Atavisms: medical, genetic, and evolutionary implications. *Perspect Biol Med*. 2011; 54(3): 332-53
- ✓ Wagner GP, Zhang J. The pleiotropic structure of the genotype-phenotype map: the evolvability of complex organisms. *Nat Rev Genet*. 2011; 12(3): 204-13
- ✓ Waterland RA, Garza C. Potential mechanism of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 179-197
- ✓ Worthman CM, Kuzara J. Life history and the early origins of health differentials. *Am J Hum Biol*. 2005; 17(1): 95-112

## Capítulo 2

### ETIOFISIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

*Gustavo Sánchez Torres*

#### **Fisiopatología de la Hipertensión Arterial.**

La hipertensión es definida en humanos como una presión sistólica de 140 mm HG o mayor y una presión diastólica de 90 o mayor. Es un problema de salud, que corresponde a uno de los principales factores de riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular, con alta prevalencia en los países desarrollados e industrializados. Aproximadamente el 20% de la población estadounidense es hipertensa y en algún momento toda la población presenta cierto grado de hipertensión conforme avanza la edad. Este escenario se está reproduciendo en México en los últimos años.

La hipertensión afecta la calidad de vida de quien la padece y además se encuentra sujeta a fuerzas selectivas. Los trabajos relacionados a eventos cardiovasculares y patologías asociadas con hipertensión se han realizado en adultos después de la edad reproductiva. Sin embargo, también hay evidencia abundante de que la presión sanguínea alta está asociada con un incremento en la tasa de la morbilidad y mortalidad fetal y materno perinatal. Aunque la investigación se ha dirigido a encontrar un fenómeno específico, clave en la patogenia de la hipertensión arterial esencial, en la actualidad se considera que se trata de un proceso multifactorial en el que interactúan influencias genéticas y ambientales. El amalgamiento de estos factores es intrincado y no sorprende que se expresen opiniones que resaltan, en una forma reduccionista, la participación preponderante de alguno de ellos.

Central en el conocimiento patogénico de la hipertensión arterial es el no olvidar que se trata de una desviación de la presión arterial, parámetro influido por numerosos sistemas centrales (cerebrales) y periféricos que regulan su hemodinamia (fundamentalmente los componentes que intervienen en el modelo circulatorio poiseulliano: volumen sanguíneo, frecuencia cardíaca, vasodilatación y vasoconstricción) a través de reflejos de adaptación y de sustancias vasoactivas de producción local, como son: el óxido nítrico, la norepinefrina, la angiotensina II, el péptido auricular, la endotelina, etc. (Tabla 1).

La concertación de esta actividad está fundamentalmente orientada a mantener una perfusión adecuada a las necesidades tisulares que los diversos comportamientos humanos requieren, muy especialmente la vinculada a su bipedalismo. Esto se logra por la existencia de redes de control que operan constantemente y que mantienen el parámetro a un nivel de fluctuación normal.

La hipertensión arterial (HA), desde este punto de vista, implica simplemente la falla de todos los controladores del sistema; desde luego, algunos de ellos pueden mostrar una hiperfunción adaptativa máxima pero insuficiente para corregir la desviación inicial, mientras que otros revelan la o las disfunciones vinculadas al defecto etiopatogénico primario. La coexistencia de ambas alteraciones agrega complejidad interpretativa a la fisiopatología del proceso (Tabla 1).

**Tabla 1.** Fisiopatología de la hipertensión. Factores interventores.

Órganos Sistemas	Mecanismos básicos	Biología Celular y Molecular	Integración
Riñón Sistema simpático (SN autónomo) Cerebro Endotelio	Adrenérgico Neurogénicos, natriuresis Natriuresis de presión Reflejos reno-renales	Adrenalina Angio II Aldosterona Calcitreina Bradicina	<u>Genes</u> control básico (órganos) control celular
SRAA Mecánica cardio- arterial Sistemas celulares (intracrino; autocrino parácrino)	(reno-cerebral) Flujo-cizallamiento Barorrecepción (presión↑, presión↓) mecánica arterio- ventricular Re-estructuración, etc.	Péptidos natriuréticos Cininas Oxido nítrico prostanoides Endotelina Apoptosis Factor hiperpolarizante Vasopresina, etc, etc.	cerebro (control circulatorio) red de control. Barorrecepción reno-cerebral reno-renal ambiente

**SRAA** = sistema renina angiotensina aldosterona.

### Órganos y Sistemas Involucrados en la Fisiopatología de la Hipertensión Arterial.

La hipertensión arterial se divide en primaria (esencial) y secundaria esta última ocasionada por causas conocidas y que no se tocan aquí en este momento.

En más de 100 años de observación la investigación ha señalado una serie de mecanismos involucrados en la génesis de la hipertensión arterial esencial (HA) y se mencionan brevemente a continuación.

**Riñón.** 1) Observaciones pioneras pusieron de manifiesto el engrosamiento de las arterias renales en la hipertensión arterial. 2) El riñón disminuye la excreción de sodio y aumenta el volumen circulatorio. 3) La función renal regula la presión arterial mediante el fenómeno de natriuresis de presión: presión ↑ → excreción de sodio ↑ → volumen circulatorio ↓ → baja la presión arterial con un asa cibernética opuesta. 4) En la HA la natriuresis está afectada: la PA aumenta para mantener la hemostasis sódica. 5) La resistencia arterial renal aferente esta elevada (respuesta miogenica que incrementa la presión de perfusión, lo que tiende a proteger el glomérulo). 6) El riñón libera sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que modifican el volumen circulatorio y la composición electrolítica del organismo por mecanismos de tipo regional y generales de tal modo que intervienen en la regulación de la PA.

**Arterias y endotelio.** La HA se caracteriza hemodinámicamente por una predominancia de factores resistivos sobre los de volumen a través de mecanismos en los que fundamentalmente interviene el calcio (Tabla 2).

**Tabla 2.** Mecanismos involucrados en el efecto hipertensivo arteriolar.

1. Aumento de la amplitud de las corrientes del Ion calcio a través de los canales L-de calcio.
2. Incremento subsarcolemal de calcio durante el proceso contracción-relajación en ratas espontáneamente hipertensas.
3. La actividad de neuronas simpáticas tienen función trófica sobre el músculo arteriolar.
4. Aumento de la relación pared/luz arteriolar en HA esencial con incremento en estas regiones del factor epidérmico de crecimiento (en ratas con hipotensión espontánea).

Además, intervienen sistemas y factores vasoactivos como: calicreína-cinina, óxido nítrico, factor hiperpolarizante del endotelio, endotelina, etc., y otros que controlan el crecimiento celular y la proliferación de estructuras cardiovasculares, vía protronicógenos, para establecer hiperplasia e hipoertrofias cardioarteriales, no obstante ser contrarrestadas por inhibidores como el factor hiperpolarizante endotelial, la heparina, etc.

### **Sistema Simpático y del Sistema Nervioso.**

Numerosas observaciones existen de la participación patogénica temprana de estos sistemas en la HA y se resaltan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Hipertensión arterial y sistema simpático

- La HA temprana tiene características hemodinámicas semejantes al estado hiperquinético de la reacción neurogénica de defensa, la cual cambia con el tiempo y mejora con fármacos antiadrenérgicos.
- La HA fronteriza se acompaña de una personalidad similar a la del sujeto pronó al estrés.
- Niveles altos de ansiedad predicen un riesgo subsecuente de desarrollar HA.
- La concentración de norepinefrina plasmática está elevada en hipertensos jóvenes.
- Los registros microneurográficos de estímulos simpático revelan aumento de la actividad simpática en al HA temprana, en los hijos de hipertensos, en la hipertensión sistólica y en la asociación hipertensión-obesidad.
- La liberación neuroefectora de la noradrenalina esta aumentada en los hipertensos.
- Se han descrito mecanismos simpático relacionadas con el daño orgánico hipertensivo.

**HA** = Hipertensión arterial

### **El Sistema Renina-Angiotensina.**

El sistema renina-angiotensina se delineó a mediados del siglo pasado, pese a que la renina se descubrió en 1898; sin embargo, pocos procesos bioquímicos se han estudiado hasta la fecha tan intensamente como este. Producto básico de su actividad es la angiotensina II, hormona vasoconstrictora que además estimula la secreción de aldosterona de efecto mineralo-corticoide que retiene sodio y aumenta el volumen circulatorio; ambos factores constituyen elementos trascendentes que controlan la presión arterial; el sistema tiene una asa de realimentación negativa, de tal modo que al aumentar el volumen circulante disminuye la secreción de renina y se atenúa la acción presora de la angiotensina, lo que puede reforzarse por el concurso de otras sustancias vasodilatadores de origen renal. La administración crónica de angiotensina II no solo tiene un papel predominante en mantener la presión arterial sin rebasar, por su control cibernético, un nivel dado tensional, sino actúa en la adaptación

anat3mica cardiovascular (autorregulaci3n estructural o remodelamiento) que tanta importancia tiene en la instalaci3n del da1o hipertensivo.

### Gen3tica.

Desde el siglo XVIII se conoce que algunas complicaciones hipertensivas tienen un v3nculo familiar, lo que en observaciones cl3sicas conducidas en el siglo pasado ha sido bien demostrado. El desarrollo de la gen3tica, especialmente mediante el estudio de los polimorfismos ha se1alado la existencia de numerosos ejemplos de transmisi3n humana de la hipertensi3n arterial. As3 mismo una importante asociaci3n de genes candidatos con la hipertensi3n arterial esencial ha sido descubierta (Tabla 4), sobretodo los que codifican a algunos elementos del sistema renina-angiotensina. No hay que olvidar que la hipertensi3n arterial tiene un car3cter multig3nico y es influenciada epidemiol3gicamente por numerosos factores ambientales. Todav3a no se conoce bien la interrelaci3n entre estos dos tipos de elementos, ligas que la investigaci3n podr3 aclarar en un futuro. Se espera que nuevas t3cnicas, por ejemplo la de transferencia de genes y la decodificaci3n de nuevos oligonucle3tidos antisentido, proporcionen elementos diagn3sticos.

**Tabla 4.** Genes candidatos en la hipertensi3n arterial humana.

Locus	Genes
1p36.2	Peptido natriuretico atrial
1q32	Renina
1q42-q43	Angiotensin3geno
3q21-q21	Angiotensina II (receptor 1)
7q36	e NOS
8q21	S3ntesa aldosterona
19k	Calicreina
19q23	Enzima conversora angiotensina
10q24-q26	Receptor $\alpha$ 2 adren3rgico

### Mec3nica Arterio-Ventricular.

En los 3ltimos a1os ha surgido un giro fisiopatol3gico, un tanto cuanto inesperado, en el asunto de la hipertensi3n arterial. Harvey descubri3 en el siglo XVII ondas puls3tiles de reflexi3n arterial. Reconocidas gr3ficamente a fines del siglo XIX y determinada su asociaci3n con la hipertensi3n arterial o con la edad cronol3gica, su existencia se vincul3 a estados de rigidez arterial y a particularidades anat3micas y hemodin3micas de las arterias (reducciones del calibre a lo largo del 3rbol arterial y de sus bifurcaciones o alteraciones de la estructura visco-el3stica de estos vasos). En las 3ltimas d3cadas se estableci3 la participaci3n fisiopatol3gica de este fen3meno en la hipertensi3n arterial; en efecto, el cambio de la aorta natural el3stica del perro por una artificial r3gida provoca hipertensi3n arterial sist3lica, modifica la funci3n ventricular y ocasiona disfunci3n circulatoria coronaria; estas alteraciones ocurren y regresan r3pidamente si el cambio de la circulaci3n se hace en sentido inverso, o sea, de la aorta r3gida a la el3stica, sin que ning3n mecanismo bioqu3mico intervenga, lo que resalta que existe una contribuci3n mec3nica, hemodin3mica exclusiva, que contribuye a la disfunci3n fisiopatol3gica del estado hipertensivo. A3n m3s, la reflexi3n puls3til ha sido involucrada en la g3nesis de la extrasistolia ventricular en la cardiopat3 hipertensiva al prolongar el periodo expulsivo, lo cual por un probable

mecanismo de realimentación mecano-eléctrica provoca la arritmia. El estudio ulterior de estos fenómenos, sin duda, aportará nuevos enfoques fisiopatológicos en el amplio terreno de la hipertensión arterial.

### ***Referencias Sugeridas.***

- ✓ Acampa A. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertension. *Neuroscience Basic and Clinical*. 2009; 146: 102-105
- ✓ Andrews WW, Cox SM, Sherman ML, et al. Maternal and perinatal effects of hypertension at term. *J Reprod Med*. 1992; 37(1): 73-6
- ✓ Ciriello J, Rohlicek CV, Polosa C. Aortic baroreceptor reflex pathway: a functional mapping using (3H) 2-deoxyglucose autoradiography in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1983; 8: 111-128
- ✓ Ferrario MC, Averill DB. Do primary dysfunctions in neural control of arterial pressure contribute to hypertension? *Hypertension Supplement I*. 1991; 18: I38-I50
- ✓ Giuliano R, Ruggicio DA, Morrajo S, et al. Cholinergic regulation of arterial pressure by of the rostral ventrolateral medulla. *J Neurology*. 1989; 9: 923-942
- ✓ Goldstein DS, Kopin IJ. The autonomic nervous system and catecholamines in normal blood pressure control and hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* edited by JH Laragh and BM Brenner. Raven Press, Ld, New York; 1990; 711
- ✓ Hasking GJ, Esler MD, Jennings FL, et al. Norepinephrine spill over to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986; 73: 615-621
- ✓ Gurven M, Blackwell AD, Rodríguez DE, et al. Does blood pressure inevitably rise with age?: longitudinal evidence among forager-horticulturalists. *Hypertension*. 2012; 60(1): 25-33
- ✓ McCubbin JW, Ferrario CM. Baroreceptor reflexes and hypertension. *Hypertension. Physiopathology and treatment*. (Genest J, Koew E, Kuchel O, editors) McGraw Hill; 1977; 128-133
- ✓ Rpis DJ, Granata AR, Job TH, et al. Brainstem catecholamine mechanisms in tonic and reflex control of blood pressure. *Hypertension*. 1984; 6(suppl. II): 7-15
- ✓ Talman WT, Perrone MH, Scher P, et al. Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science*. 1980; 209: 813-844

### Capítulo 3

#### RECAPITULACIÓN DE LA PATOGENIA DEL DAÑO HIPERTENSIVO.

Gustavo Sánchez Torres

No sepas, haz experimentos. Claude Bernard 1806-1874.

Desde el punto de vista experimental el daño vascular hipertensivo es fundamentalmente consecuencia de la elevación de la presión arterial: entre más alta, mayor daño. La patogenia del proceso ha sido estudiada por diversos autores, destacando las observaciones pioneras de Byrom. El estadio inicial empieza con distensión arterial, lo que aumenta la permeabilidad endotelial y favorece el paso de sustancias plasmáticas al interior de la pared (vasculosis plasmática); si la presión arterial es considerable la migración atraviesa el vaso y alcanza los tejidos perivasculares (migración transarteriolar). La presencia intraparietal de electrolitos, proteínas, glucidos y otras sustancias vasoactivas (Figura 1-A) despierta una respuesta proliferativa con replicación de fibroblastos y acumulación de fibras colágenas y elásticas y de compuestos moleculares que provocan la formación de sustancia hialina (**arteriolosclerosis hialina**) y de fibrosis con cambios tróficos parietales (Figura 1-B). En los grandes vasos, especialmente en la aorta, estas alteraciones originan aortosclerosis y un proceso similar en otras arterias elásticas (**arterioesclerosis** característica de la hipertensión arterial), la cual no debe confundirse con la **ateromatosis** que tiene una patogenia diferente, aunque ambas entidades con frecuencia coinciden. El resultado final de la afectación crónica en las arteriolas se denomina **arteriolosclerosis**. Cuando la presión intrarterial tiene una gran magnitud (crisis vascular hipertensiva), la vasculosis plasmática es mayor y ocasiona necrosis fibrinoide, sustrato de la **arteriolonecrosis** de la hipertensión maligna. También ocurre apoptosis de las células arteriales, lo que aunado al daño en fibras colágenas y elásticas favorece la formación de aneurismas, dilataciones arteriales y ruptura de vasos; esta última puede ser consecuencia de un daño isquémico parietal arteriolar previo.

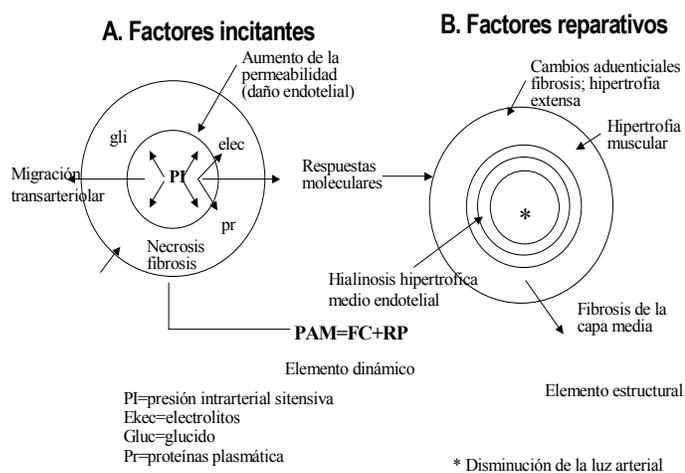


Figura 1. Daño hipertensivo arteriolar.

El primo movens de todos estos procesos es la elevación de la presión intrarterial, la

que además distiende las fibras musculares vasculares y promueve hipertrofia muscular de las arteriolas. Estos cambios tróficos reducen el lumen de los conductos y la resistencia arteriolar periférica (elemento estructural). A esto se añade la vasoconstricción y el embotamiento de la vasodilatación (elementos dinámicos) característica del estado hipertensivo. Además, por razones hemodinámicas el trabajo del corazón se intensifica (se origina hipertrofia miocárdica) y hay incremento de la rigidez de las arterias centrales, lo que favorece el retorno temprano de las ondas de reflexión circulatoria con aumento de la postcarga ventricular izquierda (sobrecarga retrógrada), y menoscabo del flujo coronario. A nivel periférico el daño arteriolar altera la autorregulación del flujo en los órganos vulnerables y la presión arteriolar excesiva se transmite al lecho capilar parenquimatoso: riñón, cerebro y retina y ocasiona los cuadros nosológicos de la nefrosclerosis arterioso-esclerosa, arteriopatía necrótica, encefalopatía y retinopatía.

Debe resaltarse que existen evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas de que las lesiones hipertensivas tiene un carácter cuantitativo y un origen hemodinámico, pero también intervienen mecanismos bioquímicos y moleculares en la patogenia del daño; por ejemplo: acción nociva de la angiotensina II y de la epinefrina que culmina con destrucción de células parenquimatosas, reacción fibroblástica intersticial, producción de radicales libres, necrosis y apoptosis de los órganos afectados. Además, se presentan cambios nocivos en las uniones de las fibrillas extracelulares que favorecen la hiperreactividad arterial, originando un círculo vicioso: disminución estructural del lumen de las arteriolas, mayor elevación de la presión arterial, mayor reestructuración, etc.

El aumento del tono vascular acrecienta la vasoconstricción y atenúa efectos vasodilatadores fisiológicos, (por ejemplo, respuestas a la hiperemia reactiva mediada por óxido nítrico y otros metabolitos). Además, ocurre una disminución del nitroxigenado cuando el flujo sanguíneo se reduce en estados avanzados de daño arteriolar, lo que incita la proliferación celular. Otras sustancias de origen endotelial intervienen en la reactividad arterial y en la formación de la lesión maligna (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Factores de lesión arteriolar en la hipertensión arterial.

- Autoanticuerpo de receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos y de angio II.
- Marcadores de disfunción endotelial (prostaglandinas, radicales libres).
- Activación plaquetaria.
- P. selectina soluble
- Endotelina
- Fibrinógeno

El efecto dañino del alza tensional se pone de manifiesto en ciertos experimentos naturales; en la coartación de la aorta y en la hipertensión arterial renovascular territorios arteriales no expuestos a la hipertensión (aorta-abdominal baja, segmentos renales distales, etc.) no desarrollan la arteriopatía hipertensiva, que sí muestran los territorios que encaran el alza tensional. En el árbol arterial pulmonar solo se observa daño de carácter hipertensivo en estados de hipertensión arterial pulmonar.

Conviene referir que la nocividad hipertensiva, si no es intensa, puede regresar y hasta desaparecer cuando las cifras de presión se controlan.

**Interrelación Genética-Ambiental.**

La estrecha relación de factores hereditarios y la hipertensión arterial no solo se lleva a cabo en relación a herencia monogénica (Cuadro 2) sino también a transmisión poligénica que involucra a los cromosomas 17 y Y o a los genes del angiotensinógeno, la enzima convertidora de la angiotensina II y del receptor de angiotensina II, entre otros. Es interesante señalar que en la mayoría de estos síndromes el defecto encontrado está relacionado con un aumento de la reabsorción renal de sodio ocasionado por alteración del transporte primario del Ion o por sobreactividad mineralocorticoide.

**Cuadro 2.** Formas monogénicas de hipertensión arterial.

Condición	Gen (cromosoma)	Función
Síndrome de Liddle	Subunidad $\beta$ o $\gamma$ del canal epitelial de sodio (crom. 16)	Transporte de sodio
Adosteronismo mediado por glicocorticoides	11 $\beta$ -hidroxilasa y aldosterona sintasa (crom. 8)	Síntesis de aldosterona
Exceso aparente de mineralocorticoide	11 $\beta$ -hydroxysteroido deshidrogenasa (crom. 16)	Metabolismo (deficiente) de cortisol.
Pseudohipoaldosteronismo tipo II (PHAII)	WNK1 y WNK4 (12p y 17).	Alteraciones en la conductancia paracelular de iones

La hipertensión esencial por su parte, se asocia a un número considerable de polimorfismos presentes en una población relativamente restringida y, hasta el momento, no se ha identificado un elemento primordial responsable del estado, aunque se descubren, cada vez más, genes candidatos que involucran a los mediadores conocidos de la actividad hipertensógena (Cuadro 3), algunos de ellos no solo involucrados en la elevación misma de la presión arterial, sino también en la instalación del daño hipertensivo propiamente dicho.

**Cuadro 3.** Genes candidatos en la hipertensión arterial.\*

Receptores de:	Otros:
Adenosina A <sub>2</sub>	Endotelina 1 y 2
B <sub>2</sub> adrenérgico (Arg-389)	Canal de sodio epitelial
Angiotensina	Prostaciclina
Peptido natriurético A	Factor de crecimiento $\beta_1$ F
Factor crecimiento insulinoide	Co-transportadores:
Renina	Sodio-clorotiazida
Angiotensinogeno	Sodio-proton
	A-TPIAI y NKCC2

\* ver cuadro 4

Hay varios tipos de hipertensión genética en los que la hipertrofia muscular arteriolar precede al estado hipertensivo, lo que resalta este aspecto; también hay observaciones de que la hipertensión grave o la maligna se asocia a polimorfismos suigéneris del complejo de histocompatibilidad y a otros genes (Cuadro 4). La interrelación entre factores genéticos y ambientales que gravitan sobre la arterioloesclerosis hipertensiva

son difíciles de desentrañar y constituyen un reto para la investigación futura. Vale resaltar el carácter explosivo actual de la información genética que llevará, sin duda a nuevos esquemas patogénicos.

**Cuadro 4.** Polimorfismos vinculados al daño hipertensivo.

- Relación de antígenos de histocompatibilidad: HLA-DR3 en afroamericanos con hipertensión maligna y estadounidenses blancos con daño nefropático.
- Polimorfismos de inserción/delección de la enzima convertidora de angiotensina asociada a protección de daño renal.
- El polimorfismo M235T de gen antígeno angiotensionógeno se vincula a daño renal.
- Mutaciones en 2 genes de la sintasa aldosterona.
- Péptido natriurético y otros que promueven la albuminuria

**Daño a los Órganos Vulnerables.**

Los elementos principales en el desarrollo de la lesión arterial hipertensiva son la distensión vascular y la resistencia mecánica arterioso-capilar-tisular. Se sabe bien que estas últimas estructuras pueden, soportar sin romperse presiones mayores de 1000 mmHg. Sin embargo, en el ser humano nunca se alcanzan estas cifras, pero existe vulnerabilidad con la elevación del nivel hipertensivo como se constata en numerosas observaciones clínicas (Tabla 1). Las características anatómicas de las arteriolas y de su entorno tisular varían de persona a persona, de órgano a órgano, y juegan un papel patogénico en la historia natural del mal que nos ocupa.

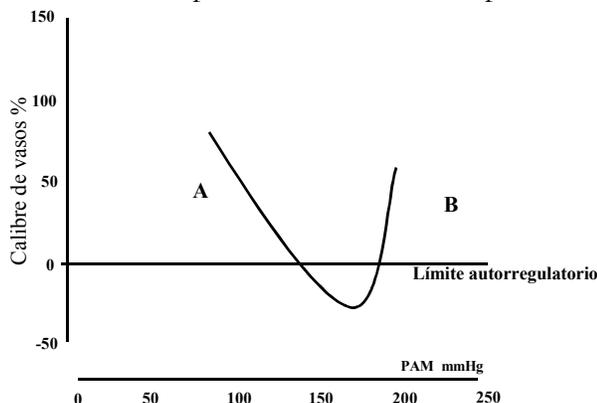
**Tabla 1.** Complicaciones cardiovasculares (%) en una población hipertensa seguida por 4 años (n=11,368\*).

Infarto del miocardio	2.4%
Insuficiencia cardiaca	12.3
Falla renal	2.5
Insuficiencia arterial periférica	14.3

**Las arterias cerebrales** de pequeño calibre tienen una dotación disminuida de fibras musculares, lo que aunado a una falta de soporte del entorno extrarterial permite la distensión endotelial y los cambios ya referidos que incluyen la ruptura vascular que subyace a la hemorragia cerebral, los aneurisma de Charcot, y las alteraciones de la encefalopatía hipertensiva o de la arteriolosclerosis crónica.

Como en todos los territorios vasculares, cuando la presión arterial varía, las arterias cerebrales se constriñen o se dilatan para mantener un flujo constante. En una observación experimental esto se demuestra claramente (Figura 2), cuando la cifra es baja hay vasodilatación y cuando sube ocurre vasoconstricción (fenómeno de autorregulación). Esta autorregulación se ejerce en las arteriolas piales del gato y en humanos entre los 60 y 180 mmHg de presión intrarterial. Por encima de 200 mmHg hay tendencia a perder este fenómeno y sucede una vasodilatación que favorece la transmisión de la fuerza circulatoria al parenquima, provocando los cambios de la migración trasarteriolar arriba señalados. Por otra parte, a una presión inferior a 100 mmHg pueden ocurrir manifestaciones isquémicas. La respuesta de las arteriolas es básica para entender aspectos de la historia natural y antinatural de los procesos hipertensivos y explica el porqué del desarrollo de encefalopatía tanto en procesos agudos o agudizados (fase acelerada-maligna o en la hipertensión de cuantía del niño)

o bien, la tolerancia al daño encefálico, en casos de hipertensión crónica en los que una conspicua rigidez **arterioloesclerótica** (barrera hemato-cerebral alta) protege de la situación (se llegan a tolerar presiones entre 200 y 300 mmHg); por lo contrario, un descenso importante y brusco de la presión espontáneo o vinculado a la acción de fármacos antihipertensivos, suele producir síntomas de hipotensión cerebral.



**Figura 2.** Efecto de la presión arterial media (PAM) sobre el calibre de arterias piales en el gato: A=dilatación a PAM baja, B=pérdida de la vasoconstricción a PAM alta (modificado de Graham).

**Las arterias retinianas** constituyen una barrera hemato-retiniana más resistente que la hemato-cerebral. Como en otros lechos la elevación de la presión arterial ocasiona vasoconstricción protectora que atenúa el efecto mecánico sobre el tejido parenquimatoso. Si el proceso se prolonga el endotelio vascular, quizás con el concurso de leptina, libera óxido nítrico favoreciendo la vasodilatación nociva (efecto contra-regulatorio) y la instalación de lesiones vasculares de la retina; empero, si la presión arterial se normaliza ocurren cambios regresivos.

**Corazón.** El efecto hipertensivo arterioso-capilar es mínimo en este órgano debido a que anatómicamente estos vasos transcurren entre las fibras miocárdicas las que se contraen en sístole y aprisionan al lecho arterioso-capilar y evitan su distensión mecánica. En la diástole la relajación arteriolar es máxima y la presión intracoronaria es mínima, lo que compensa el menoscabo del flujo de la fase sistólica. Por ello la **arterioloesclerosis** es poco importante comparada con la que ocurre en otros órganos (Tabla 2).

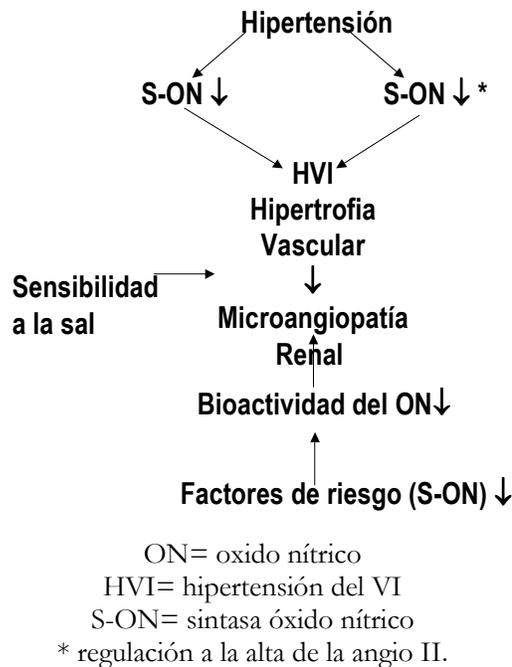
**Tabla 2.** Porcentajes de arterioloesclerosis en varios órganos en la hipertensión arterial.

Órgano	Arterioloesclerosis (%)
Riñón	100
Bazo	66
Páncreas	49
Cerebro	19
Tracto gastrointestinal	9
Miocardio	3
Músculos	0
Pulmones	0

Observe la baja frecuencia de la arteriopatía en el miocardio.

La fisiopatología del daño cardíaco implica a la sobrecarga circulatoria como el

elemento toral del desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la cual actúa en receptores de estiramiento que abren canales cálcicos y aumentan tanto la concentración intramiocítica del Ion como el inotropismo y la hipertrofia de la cavidad. Los mecanismo involucrados favorecen la síntesis proteica y la activación de señales celulares de índole variada que inicia desde las primeras horas de instalada la hipertensión con aumento de miosina de cadenas pesadas, participación de los sistemas adrenérgico y renina-angiotensina y de otras moléculas que tienen importancia en estados hipertensivos de elevación tensional grave o crónica favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Empero, recientemente se ha señalado que la participación de la angiotensina II mediada por el receptor AT-1 no es esencial en el desarrollo de esta complicación; sin embargo, la angiotensina II interacciona con la actividad de la sintasa del ON y forma parte del daño a órganos vulnerables; en general (Fig. 3), la evidencia científica sigue considerada a la sobrecarga hemodinámica como el protagonista principal de la génesis de la cardiopatía hipertensiva.



**Figura 3.** En la hipertensión sensible a sal la bioactividad del ON disminuida (entre otros factores relacionada a la angiotensina II) favorece el daño arteriolar renal (modificado de Touyz).

En el *riñón* la capacidad contrarregulatoria varía en diferentes fases del mal. En las etapas iniciales del proceso la elevación tensional de cuantía provoca falla de la autorregulación y permite la transmisión intrarteriolar de la presión a los ovillos glomerulares ocasionando daño parenquimatoso e insuficiencia renal. Esto es debido a una contracción inadecuada de las arteriolas preglomerulares ocasionadas por una atenuación del efecto vasodilatador del oxido nítrico que contribuye a la elevación de la presión arterial y de las resistencias de las arteriolas aferentes y eferentes, lo que produce hipertensión glomerular e hiperfiltración.

Es trascendente señalar que la nefrosclerosis arteriolosclerosa se agrava cuando

coexisten nefropatía diabética o hiperuricemia. Esta última altera la autorregulación renal y experimentalmente conduce a hipertensión glomerular con proliferación del músculo liso arteriolar y glomeruloesclerosis. Los efectos del dismetabolismo diabético sobre la microvasculatura renal también afectan la autorregulación y ocasiona disfunción renal. La prevención del daño renal o al menos su regresión parcial se logra con la disminución de la presión sistémica mediante tratamiento antihipertensivo, especialmente con aquellos fármacos que disminuyen la hipertensión glomerular, lo que añade evidencia de la importancia del elemento hemodinámico en la génesis de esta nefropatía.

En la nefrosclerosis arteriolonecrótica de la hipertensión maligna el inusitado estado hipertensivo ocasiona pérdida de la autorregulación en el riñón, en la retina y en el encéfalo y ello explica bien la triada característica de la entidad (presión arterial diastólica de >130 mmHg, edema papilar en el fondo del ojo e insuficiencia renal progresiva).

***Daño en otras vísceras.*** En casos de hipertensión maligna ocasionalmente se produce daño arteriolar en vísceras, abdominales por mecanismos semejantes a los descritos. En estos lechos existe cierta protección porque estas arterias son largas y de calibre menor que las de los órganos clásicamente vulnerables y ello amortigua el efecto del factor hemodinámico. El daño parenquimatoso no suele ser importante; por ello las manifestaciones clínicas son escasas (vgr. enteropatía necrosante en hipertensiones malignas, pancreatitis).

### **Daño Compartido.**

En materia de daño debe tomarse en cuenta el efecto de otros factores que tienen la particularidad de lesionar a la red cardioarterial, provocando una patología de etiopatogenia mixta. Sobresalen en este sentido, la edad, la obesidad, la diabetes Mellitus, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, las dislipidemias y el tabaquismo.

***Edad.*** Desde hace tiempo los patólogos insisten en que la hipertensión arterial acentúa los cambios arteriales acompañantes de la edad avanzada. Se sabe bien que el traumatismo circulatorio se ejerce sobre las arterias pulsátiles normales y con el tiempo ocasiona fracturas de las fibras colágenas y elásticas, y lesión del endotelio vascular con reacciones de re-estructuración parecidas a las hipertensivas (Cuadro 5).

Además, la hipertensión del viejo suele ser de tipo hiporreninémico carácter adquirido durante la evolución del proceso (aspecto que puede explicar la retención de Na<sup>+</sup> y el efecto benéfico de la terapia diurética), Cuadro 6. No cuesta trabajo entender que en esta etapa un nivel tensional alto se vincule a la rigidez arterial senil y acelere cambios reparativos fibrosos, disminución de la luz arteriolar y decremento de la distensibilidad vascular.

### **Cuadro 5.** Efectos arteriales en individuos normales de edad avanzada\*.

- Engrosamiento de la pared,
- dilatación del vaso,
- hipertrofia muscular
- incremento del colágeno y de la elastina
- aumento del consumo de oxígeno
- aumento de mucopolisacáridos
- disminución de la distensibilidad y aumento de la rigidez “la hipertensión acelera el envejecimiento de las arterias”.

\* Observe la similitud con daño hipertensivo.

**Cuadro 6.** Progresión neurohormonal en la hipertensión arterial.

- Reproducción experimental de la hipertensión por renina baja.
- La hipertensión hiperreninémica evoluciona a hiporreninémica\*.
- Con la edad aumenta:
  - Sensibilidad a la sal
  - HA con renina baja
  - Sensibilidad adrenal a la angio II
  - Concentración de sodio en casos hiperreninemicos.

**Propuesta:**

\* Normotensión → hipertensión → hiporreninemia → aldosteronismo terciario.

Así, el envejecimiento asociado a una elevada tensión ambulatoria sistólica o del pulso predice mejor la aparición de muerte o daño cardiovascular en sujetos mayores de 60 años, que en individuos menores de esta edad; abundando, recientemente se encontró que un marcador genético de longevidad tiene relación con la presión del pulso, lo que abre una puerta a futuros conocimientos.

**Obesidad.** Es bien reconocido que el aumento del peso corporal esta vinculado a la hipertensión arterial, ello claramente se ha establecido en estudios clínicos y epidemiológicos (el 76% del riesgo hipertensivo se atribuye a un exceso de peso corporal). La asociación de obesidad, diabetes, síndrome metabólico y tabaquismo con la aterosclerosis forman un complejo de indudable importancia clinoepidemiológica, cuya fisiopatología todavía no está bien determinada. Numerosos factores han sido mencionados en la relación del binomio que nos ocupa (Cuadro 7), aunque en muchos de ellos su participación es leve, dudosa o no está plenamente demostrada.

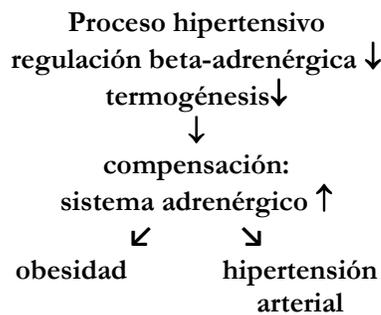
**Cuadro 7.** Mecanismos involucrados en la interrelación obesidad – hipertensión.\*

Hormonales**	Vasodilatación, óxido-nítrico ↓
	Actividad neurogénica ↑
	Sistema renina-angiotensina ↑
	Adiponectina ↓
Adipocitos aumentados o hipersecretores	Factor de necrosis tumoral ↑
	Resistina ↑
	Leptina ↑
	Otros palipéptidos
	Ácidos grasos ↑ adiponectina
Hemodinámicos	Volumen intravascular ↑
	Gasto cardíaco ↑
	Vasoconstricción ↑ y vasodilatación ↓
Resistencia a la insulina **	Liberación de Glu4
	Efectos renales (Na <sup>+</sup> ↑ e hiperfiltración ↑)

\* algunos aspectos son controversiales

\*\* factores relacionados con la intolerancia a la hiperinsulinemia (actividad simpática ↑, retención sódica, hipertrofia vascular).

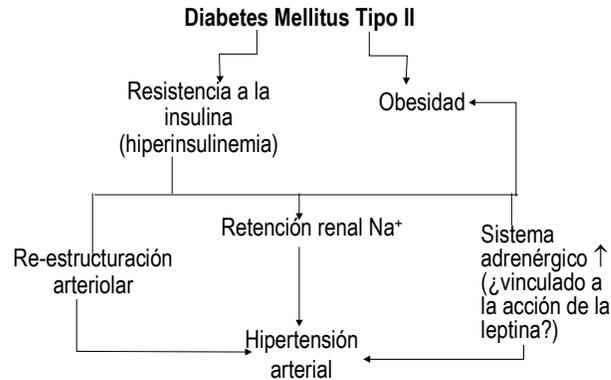
Central en este pensar es la participación de la activación del sistema nervioso simpático, lo que se basa en estudios que muestran un tráfico aumentado de señales nerviosas simpáticas pre-ganglionares, de catecolaminas circulantes o de estimulación norepinefrínica exagerada regional o sistémica en obesos o en hipertensos. Así, se considera que el sobrepeso incrementa la actividad simpática y ésta ocasiona la hipertensión arterial. Sin embargo, en virtud de observaciones epidemiológicas se resalta que la actividad simpática resulta de una regulación a la baja de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos que disminuye la respuesta termogénica y propende a la alza de peso corporal. Aun más, recientemente se encontró que las respuestas hemodinámicas, termogénicas y metabólicas están alteradas en los individuos hipertensos (los cambios de frecuencia cardíaca y el aumento del gasto energético están atenuados en estos sujetos y correlacionan negativamente con la norepinefrina, urinaria). Esta hipótesis establece que en el mal hipertensivo existe un embotamiento generalizado de la responsividad beta adrenérgica, de tal modo que la sobreactividad simpática provoca ambas situaciones: la obesidad y la elevación de la presión arterial (Figura 4), lo que ofrece una nueva ruta de investigación.



**Figura 4.** Hipótesis de la relación hipertensión-obesidad.

### **Diabetes y Síndrome Metabólico.**

En el panorama relatado no es difícil entender la participación de entidades dismetabólicas hiperglicemiantes que coexisten en el hipertenso y colaboran en la lesión del sistema cardiovascular. Se debate en estos casos si la hiperglicemia *per se* es el elemento que agrega nocividad, si factores genéticos compartidos están involucrados en la génesis lesional, si el dismetabolismo altera sistemas hipertensógenos como el simpático, el renina-angiotensina u otros que regulan la circulación o si se producen noxas cardio-arteriales, pero no se discute la asociación patogénica propiamente dicha. La concepción “tradicional” de los mecanismos responsables de la asociación se expresan en la Figura 5, pero es obvio que se modificaran en un futuro próximo.



**Figura 5.** Diabetes – hipertensión arterial. Mecanismos patogénicos propuestos.

Se sabe que la diabetes mellitus provoca disfunción arterial de fisiopatología diferente a la de la aterosclerosis o a la de la hipertensión arterial, entidades con frecuencia coexistentes. En las grandes arterias productos terminales de una glicación alterada aumentan el estrés oxidativo provocan disminución de la distensibilidad y favorecen la ateromatosis. Por otra parte, este trastorno metabólico afecta la estructura y la función de la microvasculatura de la retinopatía y de la nefropatía diabética, además de aumentar la rigidez de las arterias centrales.

Debido a la asociación de diabetes con la ateromatosis y la enfermedad hipertensiva, la mixta patogenia arterial de estas asociaciones explica la multifactorialidad de las secuelas que con frecuencia se ven en la clínica, a la vez que complica la interpretación de los mecanismos subyacentes. No es de extrañar que la velocidad de la onda de presión, la presión del pulso y el índice de aumento, mediciones que valoran la rigidez arterial, se relacionen con la alta mortalidad e incidencia de complicaciones cardiovasculares y renales, especialmente en individuos mayores diabéticos de 70 años (Figura 6) y que la microalbuminúria prediga la progresión de otras vicisitudes cardiovasculares.

### **Aterosclerosis e Hipercolesterolemia.**

En el siglo pasado se resaltó la asociación de la hipertensión arterial con la aterosclerosis y se observó que la enfermedad hipertensiva arterial puede asociarse a un daño isquémico cardiovascular vinculado a una mortalidad alta. Por el contrario aquellos sujetos que sucumbieron por complicaciones de la enfermedad ateromatosa arterial habitualmente tuvieron una presión arterial elevada. Debe recordarse que la hipertensión arterial ocasiona **arteriolosclerosis** y que el proceso para algunos autores, aunque no para otros, es patogénicamente independiente de la **ateromatosis**. Pese a muchos años de estudio el asunto sigue siendo un tanto controversial.

La posición “tradicional” sostiene que la hipertensión arterial es un precursor de la aterosclerosis, de ahí el apelativo de pre-esclerosis o de **arteriosclerosis** latente de los investigadores pioneros, pero en la actualidad ha surgido el concepto de que la hipertensión es un factor de riesgo independiente de la **ateromatosis**, sustentado por observaciones epidemiológicas recientes. El mecanismo patogénico de esta postura ha variado, aunque gira alrededor de que el alza tensional afecta el endotelio (a veces lo denuda) y favorece la migración lipídica al interior de la pared arterial, la que a su vez origina cambios favorecedores del desarrollo de ateromas Tabla 4 (Vgr: aumenta el

metabolismo y el consumo de oxígeno del vaso y ocasiona necrosis miocítica). Por demás, la genética está estableciendo relaciones entre hipertensión, la dislipidemia o el estado de resistencia a la insulina, que pueden explicar la asociación de estos vínculos de daño. Otros factores de riesgo como el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad y la diabetes mellitus también influyen en la asociación (Cuadro 8)

**Cuadro 8.** Hipertensión y lípidos.

- La presión alta aumenta el colesterol sérico en ratas y perros.
- La hipertensión incrementa el contenido de colesterol en el hígado, en la aorta y prácticamente en todo el organismo de la rata.
- La incorporación de precursores lipídico es más alta en animales hipertensos que en normales.
- La hipertensión acelera el envejecimiento arterial, lo que favorece la ateromatosis.
- La hipercolesterolemia solo es importante como factor ateroscleroso en cerca del 50% de los casos de humanos hipertensos.

En los últimos años se ha encontrado que la **aterosclerosis** involucra una serie de respuestas de orden molecular en el que los principales factores son la inflamación y el daño endotelial. En la hipertensión también ocurren influencias pro-inflamatoria en la pared arteriolar (aumento de peróxido de hidrógeno y radicales libres) que alzan las resistencias periféricas por disminuir la formación de óxido nítrico, lo que ocasiona un desbalance entre la apoptosis y el fenómeno reparativo e influye en la formación de la arteriopatía grasa. Como puede apreciarse este modelo está en constante modificación.

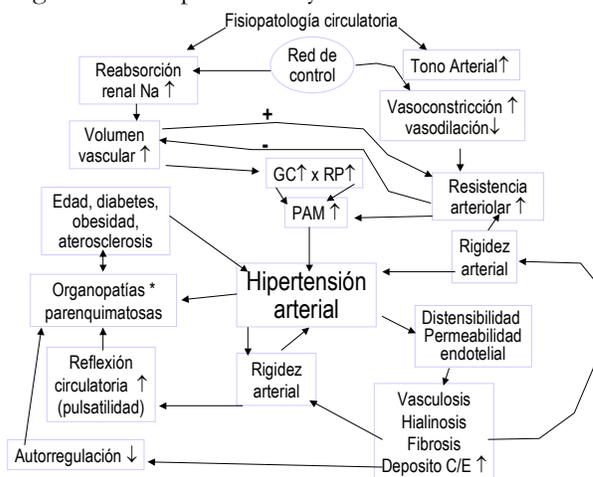
**Insuficiencia coronaria.** La asociación de isquemia coronaria silente clínica con la hipertensión arterial se conoce desde hace muchos años y se considera un factor de riesgo de trascendencia. Al principio la relación del binomio era un tanto confusa (se consideraban entidades con patología similar; empero, en la actualidad se define bien que son dos procesos diferentes que suelen coincidir en una población y comparten factores de riesgo o mecanismos de lesión recíproca: Vgr. la ateromatosis puede producir HA renovascular o facilitar la elevación tensional por daño endotelial.

La isquemia miocárdica de la hipertensión arterial es de dos tipos: 1) hipertensiva aislada, sin lesiones ateromatosis obstructivas y 2) isquemia asociada a estenosis ateromatosa de las arterias coronarias. Las manifestaciones clínicas de estas dos formas son similares: además el dolor coronario puede ocasionar hipertensión arterial reactiva (angina hipertensógena) y por lo contrario en una hipertensión pre-existente con menoscabo circulatorio coronario de cuantía (hipertensión anginosa); un episodio isquémico agudo puede disminuir las cifras de presión y extender el daño miocárdico; estas situaciones oscurecen la interpretación de la relación.

**Epílogo.**

La fisiopatología de la elevación de la presión arterial está íntimamente relacionada con la patogénesis del daño y, desde luego con el descontrol de la función reguladora de la circulación normal. El análisis de estos elementos explican la gran prevalencia del mal, su complejidad, el carácter cuantitativo del proceso, sus rasgos adaptativos y la asociación con varias entidades que afectan la función cardioarterial (Figura 7). Esto da pie a considerar que el tratamiento del proceso tenga carácter multifactorial, lo que no debe olvidar el médico.

## Patogenia de la hipertensión y del daño cardio-circulatorio



C/E: colagenas / elastina, GC=gasto cardiaco, RP=resistencia arteriolar, PAM=presión arterial media.  
\* Retinopatía, nefropatía, cardiopatía, encefalopatía.

**Figura 7.** Patogenia del daño hipertensivo en grado variable en los procesos. Las entidades en el recuadro pueden afectar varios mecanismos. Elementos moleculares intervienen como mediadores del daño. Observe la interrelación de los círculos patológicos.

### Referencias Sugeridas.

- ✓ Agnon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Independence association of high blood pressure and aortic atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 2087-2093
- ✓ Allaye T, de Bruin TW, Dominguez MK, et al. Genome scan for BP in Dutch dislipidemic families reveals linkage to a locus on chromosome 4p. *Hypertension* 2001; 38: 773-778
- ✓ Amato D, Tapia E, Bobadilla N, et al. Mechanisms involved in the progression to glomerular sclerosis induced by systemic hypertension during mild puromycin aminonoglycoside nephrosis. *Am J Hypertens* 1992; 5: 629-636
- ✓ Aranda FA. El substrato anatómico de la hipertensión arterial sistémica. En *Hipertensión arterial. Fundamentos e Impacto Poblacional*. Editor G. Sánchez Torres. Editorial Piensa, SA de CV. ISBN 968-882-068-7, 2002, pp 133-154
- ✓ Baron AD. Insulin and the vasculature old actors new roles. *J Invest Med* 1996; 44: 406-412
- ✓ Benetos A, Okuda K, Lagemi M, et al. Telemetric length as indicator of biological oldness. Relationship with pulse pressure, sex and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-385
- ✓ Berenson GS, Wattigney WA, Webber LS, et al. Epidemiology of hypertension from childhood in black, white, and Hispanic population samples. *Pub Health Rep* 1996; 111: 3-6
- ✓ Bergman RN, Van Atters GS, Mitteman SD, et al. Central roles of adipocyte in the metabolic syndrome. *J Invest Med* 2001; 49: 119-126
- ✓ Boon D, Pick JJ, van Montfrans GA. Silent ischemia and hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1385-1364
- ✓ Byrom FB. The evolution of acute hipertensive arterial disease. *Prog Cardiovas Dis* 1974;17: 31-32
- ✓ Byzzy C, Boutouyrie P, Lacouley P y col. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensive. *Hypertension* 2000; 35: 1049-1054
- ✓ Calhoun DA and Grass G. Weight gain and hypertension: the chicken-egg question revisited. *J of Hypertens* 2004; 22: 1869-1871
- ✓ Campell Ruggenett P, Remuzzi G. Halting the progression of chronic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; S190-S195
- ✓ Carbó R, Guarner V. Síndrome metabólico resistencia a la insulina e hipertensión arterial. En *Hipertensión Arterial. Fisiopatología*. Eds. Sánchez Torres G, Baños de MG. Editorial Piensa, México (ISBN 968-882-073-1) 2004: 124-131

- ✓ Chobanian AV. Adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 666-674
- ✓ Deming QB, Maric MD, Wolinsky H. Hypertension: a precursor of arteriosclerosis. In *Hypertension Mechanisms and Management*. Edited. Onesti G, Kim KE, Moyer J. Grune & Stratton, New York and London 1973, pp 213-218
- ✓ Dickinson CJ. Why is a relationship between ictus and hypertension. Review of classics studies and hypotesis. *J Hypertens* 2001; 19: 1515-1521
- ✓ Edmunds E, Lis-S H, Gurny E, et al. Abnormalities of endothelial function platelet activation and fibrinogen in malignant phase hypertension. *J Hypertens* 2000; 18(S-4): S48-81
- ✓ Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Association of the human chromosome Y with high blood pressure in the general population. *Hypertension* 2000; 36: 731-733
- ✓ Emdin M, Gasfaldely A, Muscelli E, et al. Hyperinsulinemia, and autonomous nervous system dysfunction in obese. *Circulation* 2001; 103: 513-519
- ✓ Fargberg B, Low B. Malignant hypertension and HLL antigens. *Tissue Antigen* 1983; 25: 155-159
- ✓ Fishber AM. Hypertension and nephritis. Ed. Leard and Febiger. Phyladelphia 1954
- ✓ Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 89-101
- ✓ Franco M, Herrera-Acosta J. Mecanismos hemodinámicos de daño renal. *Nefrología* 1992; 12: 15-21
- ✓ Freedman BL, Espeland MA, Herse ER. Racial difference in HLA antigen frequency and hypertensive renal failure. *Am J Hypertension* 1991; 4: 393-398
- ✓ Frohlich ED. Hemodynamics and other determinants in development of left ventricular hypertrophy. *Fed Proc* 1983; 42: 2709-2715
- ✓ Fu MLX, Herlitz H, Schulse W, et al. Autantibodies against the angiotensine receptors (AII-1) in patients with fresh hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 945-953
- ✓ Gloriesa N, Filigheddu M, Trotfa C, et al. Interaction of  $\alpha$ -1-Na, K-atpase and Na, K, 2ci-transporters genes in human essential-hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 204-9
- ✓ Hall JE, Hidebrant DA, Kuo J. Obesity hypertensive: role of lepton and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1035-1155
- ✓ Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, et al. Small artery structure in hypertension. *Hypertension* 1993; 21:391-397
- ✓ Intengan HD, Schiffrin Le. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 312-318
- ✓ Jay D. Aspectos de genética molecular en la hipertensión arterial. En: *Hipertensión Arterial 2. Fisiopatología*. Sánchez Torres G, Baños G Mc. Editorial Piensa, SA de CV. (ISBN 968-882-073-1) 2004: 184-192
- ✓ John S, Schimieder RE. Impairment endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *J Hypertens* 2000; 18: 363-374
- ✓ Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576
- ✓ Kasner HT. Thickness of aortic media in hypertension. *Trans Assoc Am Physicians* 1938; 53: 54
- ✓ Komuro I, Kirabayachi M, Shibazak Y. Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy. *J Pn Cir J* 1990; 54: 526-530
- ✓ Kongton HA. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ Res* 1985; 59: 508-516
- ✓ Laidka HM, Laaksonen DE, Laika TA, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality in middle-agemen. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716
- ✓ Mackey RH, Sutton-Tyrrel K, Vaitkenviou PV, et al. Correlates of aortic stiffnes in elderly individuals: a subgroup of the cardiovascular health study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 16-23
- ✓ MacKenzie ET, et al. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 1976; 39: 33-41
- ✓ Miller ER, Erlinger TP, Young DR, et al. Results of the diet, exercise and weigh lose intervention. Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40: 612-618
- ✓ Millgard J, Lind L. Acute hypertension impairs endothelial dependent vasodilatation. *Clin Sce* 1998; 94: 601-607
- ✓ Mulvany MJ. Resistance vessel growth and remodelling. *J Hom Hypertense* 1958; 9: 479-48
- ✓ Murphy C. Hypertensive emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 1995; 13: 973-1027
- ✓ Nannipieri M, Manganiello M, Pezzatini A, et al. Polymorphisms in the Hanp human natriuretic

- peptide gene, albuminuria, and hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1416-1422
- ✓ Nesse R, Williams GL. Evolution an the origin of disease. *Scientific American* 1998; 58-63
  - ✓ O'Rouk MF, Mancía G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999; 17: 1-4
  - ✓ Panicles Mathur R, Warren JT. Malignant hypertension presenting as acute pancreatitis. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 479-480
  - ✓ Pavel H. Proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle in hypertension. Current opinion in nephrology. *Hypertension* 1995; 4: 1-7
  - ✓ Perticone F, Ceravolo R, Lacopino S, et al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and insulin patients. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 88: 172-8
  - ✓ Pickering GM. Hypertension definitions, natural history and consequence. *Am J Med* 1972; 52: 570-573
  - ✓ Pitcock JA, Johnson JG, Hacha FE, et al. Malignant hypertension in blacks, malignant intrarenal arterial disease as observed by and electron microscopy. *Hum Pathol* 1976; 7: 333-346
  - ✓ Raig L. Risk factors and hypertension. Role of angiotensin II-nitric oxide interaction. *Hypertension* 2001; 37(2): 763-767
  - ✓ Raman VK, Lee YA, Lindpartner K. The cardiac rennin-angiotensin-aldosterol system and hypertensive cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 18D-23D
  - ✓ Rexrode KM, Manson JE, Henne Kens Ch. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 490-495
  - ✓ Rojas JJ, Moezulski D, Freire MBS. Diabetic nephropathy is associated with AGT polymorphism T. *Hypertension* 1998; 31: 627-631
  - ✓ Rosas PM, Lara EA, Pastelin HG, et al. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): consolidación Mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Comité Nacional de Seguimientos. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75: 96-111
  - ✓ Sánchez Torres G, Infante VO, Martínez MR, et al. Provocación y medición de la onda pulsátil retrograda en casos normales e hipertensos sistémicos. *Arch Cardiol Mex* 1999; 69: 23-24
  - ✓ Sánchez Torres G, Lerma G, Ocegüera R. Diabetes mellitus en la hipertensión arterial. Principia Cardiología. Publicación SIBIC, México, DT 1988; Epoca II, Vol. 5: 56-40
  - ✓ Sánchez-Torres G, Infante VO, Sánchez-Miranda G, et al. Mechanical factors of cardiovascular risk in systemic arterial hypertension. A new sign of arterial rigidity. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 261-270
  - ✓ Sánchez-Torres G. Medicina Darwiniana. En 50 Años de Medicina en México. Escuela Nacional de Medicina. Senado de la República. Editores Cadena GX, Galindo PU, Rivera VJ, Sánchez TG. 2000 pp 233-235
  - ✓ Sánchez-Torres G. Panorama de la fisiopatología de la hipertensión arterial. En hipertensión Arterial. Fisiopatología. Editores Sánchez-Torres G, Baños G Maccarty. ISBN 968-882-073-1
  - ✓ Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertension after 2 years of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Am J Hypertens* 1995; 8: 229-236
  - ✓ Shulman GL. Cellular mechanism of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999; 84: 37-105
  - ✓ Sowger JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. An actualization. *Hypertension* 2001; 37: 1053-1069
  - ✓ Struthers LPO, MacDonald TM. The neurohormonal natural history of essential hypertension: toward primary or tertiary aldosteronism?. *J Hypertens* 2002; 20: 11-15
  - ✓ Tamak VS, Jwai N, Tsujita Y, et al. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 266-270
  - ✓ Tapia E, Gabbai FB, Calleja C, et al. Determinant of renal damage in rats with systemic hypertension and partial renal ablation. *Kidney Int* 1990; 38: 642-648
  - ✓ Tarnow L, Rossing P, Hielson FS. Cardiovascular morbidity and early mortality cluster in patents of type I diabetes nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 30-33
  - ✓ Tour USJ. Acute hypertension and sympathetic local heterogenous changes in cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1992; 263; H511-H518
  - ✓ Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms regarding vascular function and structure implications in the pathogenesis of hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 16: 1137-1146
  - ✓ Vaccarino V, Berger AK, Abrason J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Am J Cardiol* 2001; 88: 980-986

- ✓ Vekaya G, Ozac M, Sonmez A, et al. SiS leptin associated with hypertensive, retinopathy?. JCMEM 2000; 85: 683-687
- ✓ Wang JG, Straessen JA. Pharmacological hypotensive treatment in patients of advanced age. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 263-269
- ✓ Watchell K, Olsen MH, Daniol B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patient with electrocardiography left ventricular hypertrophy. The life study. J Hypertens 2002; 20: 405-412
- ✓ Wilson PWD, Agortino RB, Kanmel WD. Overweight and obesity as determinant of cardiovascular risk. Arch Intern Med 2002; 162: 1867-1872
- ✓ Yoshida M, Nonoguohi H, Owada A, et al. Three cases of malignant hypertension: the roles of endothelin-i and the renin-angiotensin-aldoteron system. Clin Nephrol 1994; 42: 295-99

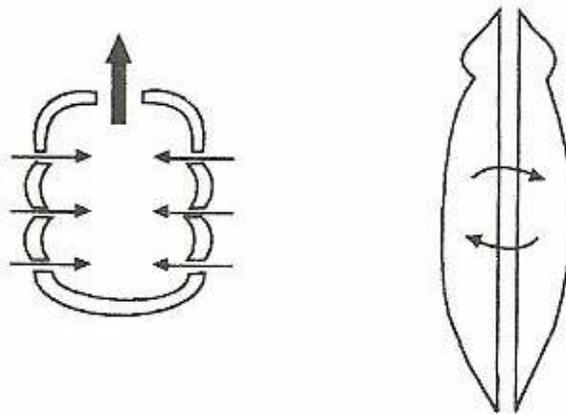
## Capítulo 4

### FILOGENIA DEL APARATO CARDIOVASCULAR

*Verónica Guarner*

#### Filogenia del Aparato Cardiovascular.

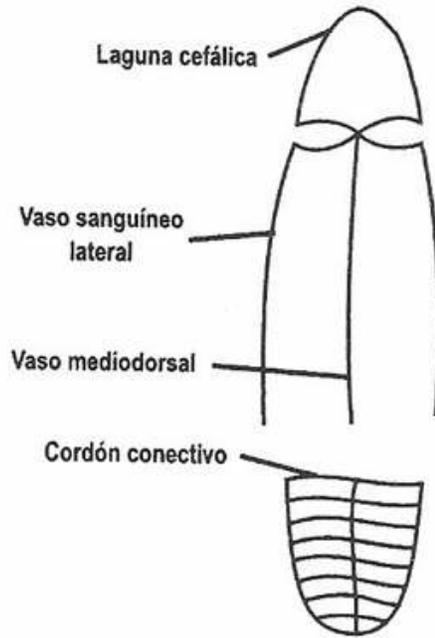
La función principal de la circulación es llevar nutrientes a todas las células del organismo y recoger los productos del metabolismo celular. Todos los seres vivos necesitan transportar sustancias de una parte de su sistema a otra; sin embargo, en gran cantidad de unicelulares y algunos pluricelulares sencillos no se encuentra desarrollado un sistema circulatorio y tanto los nutrientes como los desechos difunden entre el medio ambiente y el interior del organismo. Este proceso de difusión es facilitado por desplazamiento del citoplasma de las células unicelulares, del mesohilo (capa laxa de células en la pared corporal) de las esponjas o de la mesoglea (tejido que ocupa el espacio correspondiente al celoma) en los celenterados (Figura 1). Este desplazamiento es, muchas veces, consecuencia del movimiento propio del animal. Además, el medio ambiente que está en contacto directo con el organismo es renovado por el movimiento de cilios, flagelos o fibras musculares en estos invertebrados primitivos.



**Figura 1.** Circulación por los movimientos corporales

En los que no son tan primitivos pero conservan la talla pequeña como los rotíferos, los briozoarios y algunos equinodermos tampoco se presentan sistemas circulatorios y los nutrientes así como los desechos se mueven simplemente por difusión. En muchos de estos organismos, particularmente en los equinodermos, el sistema circulatorio forma un esqueleto hidráulico.

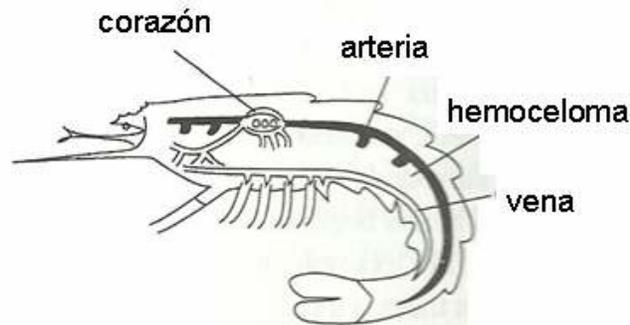
El primer aparato cardiovascular bien diferenciado aparece en los nemertinos o gusanos planos. Estos seres marinos o dulceacuícolas con forma de listón se caracterizan por presentar un órgano denominado trompa provisto de un estilete calcáreo el cual puede ser lanzado al exterior saliendo por un orificio delante de la boca. Su sistema circulatorio se encuentra formado por dos conductos unidos por lagunas sanguíneas y algunos vasos transversos. El flujo para la circulación es provocado por el movimiento del animal y por porciones de los vasos que se contraen de forma irregular (Figura 2).



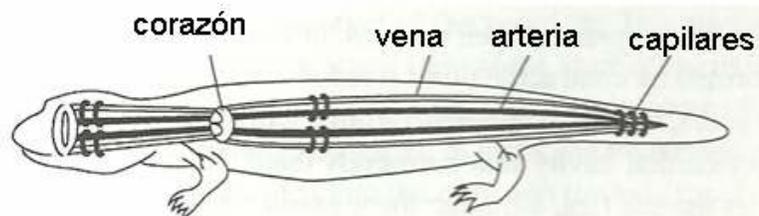
**Figura 2.** Sistema circulatorio de un Nemertino

Una vez que aparecen los sistemas cardiovasculares en los invertebrados surgen dos tipos básicos de circulación: la abierta y la cerrada (Figura 3). En la primera la sangre es impulsada por el corazón a través de vasos hacia lagunas o senos sanguíneos para regresar nuevamente a la víscera cardiaca. En los sistemas cerrados la sangre circula por los conductos y los nutrientes así como los desechos salen o se incorporan a ella a nivel de los capilares sin que la sangre salga del sistema de canales.

**Abierto**

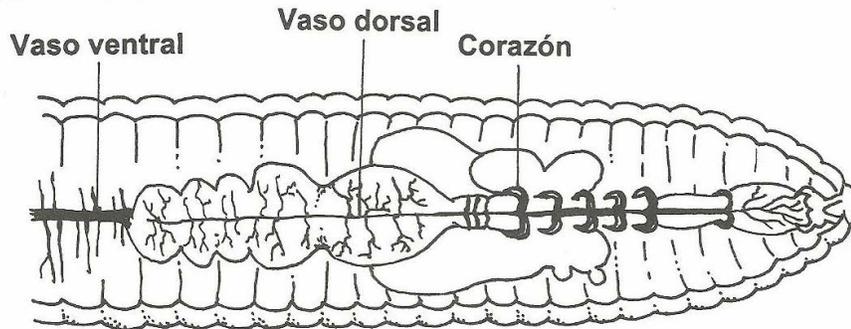


**Cerrado**



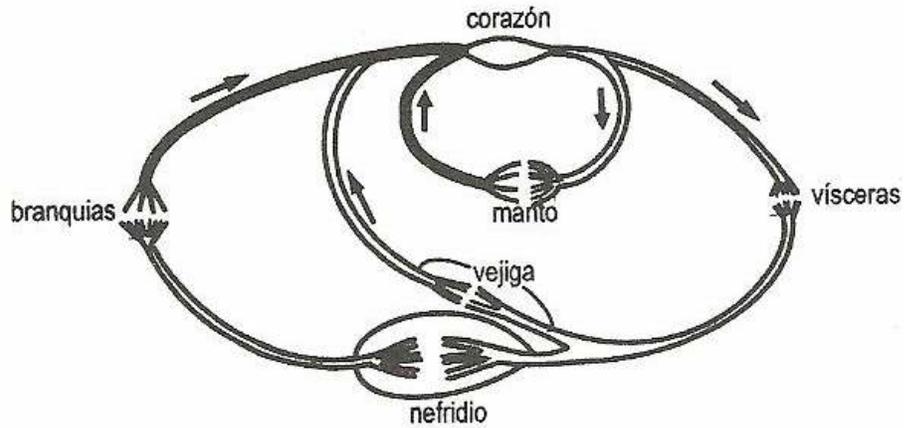
**Figura 3.** Sistema circulatorio abierto y cerrado

En los anélidos como la lombriz de tierra, el sistema circulatorio es cerrado y está formado por dos tubos sanguíneos; uno en la cara ventral que lleva la sangre hacia la parte posterior del organismo y otro dorsal en el que la misma viaja en sentido opuesto. Estos vasos se conectan entre sí por vascularización transversa y con otras partes del cuerpo por tubos más pequeños. Tienen cinco pares de corazones en la porción delantera que consisten en tubos pulsátiles los cuales impulsan la sangre y son ayudados por los movimientos del animal. Además presentan un bulbo contráctil por cada metámera (Figura 4).



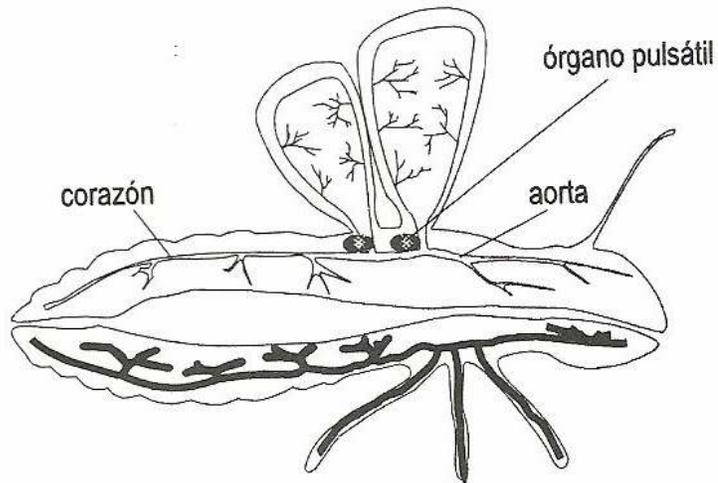
**Figura 4.** Sistema circulatorio de un anélido (lombriz de tierra)

Dentro de los moluscos, los bivalvos como las almejas cuentan con un corazón que manda la sangre a un sistema abierto en el que la sangre viaja por vasos hacia el manto, las vísceras. Parte de la sangre que va a las vísceras es recogida por un vaso que la conduce a los nefridios a ser filtrada y a las branquias a ser oxigenada para regresar al corazón (Figura 5). Los gasterópodos como el caracol marino presentan un sistema vascular abierto, en el que la sangre es impulsada hacia lagunas o senos sanguíneos. Cuentan con un corazón branquial que la impulsa para ser oxigenada y de allí, ésta pasa al ventrículo, el cual la lanza hacia la aorta que se abre a senos sanguíneos que rodean al corazón branquial. En contraste, los cefalópodos como el pulpo, poseen un sistema cerrado con vísceras cardíacas antes de las branquias y una bomba central que impulsa la sangre hacia la aorta central. En ellos, los corazones están formados por tejido músculo-epitelial esponjoso que rodea a muchos vasos pequeños. En algunos moluscos también se empiezan a presentar corazones con compartimentos constituidos por una o dos aurículas y un ventrículo. Por ejemplo, en algunos cefalópodos que a diferencia de los pulpos presentan una concha como el Nautilus, y en la Neopilina, molusco que se creía ya extinto hasta hace unos años, se llegan a observar hasta cuatro aurículas.

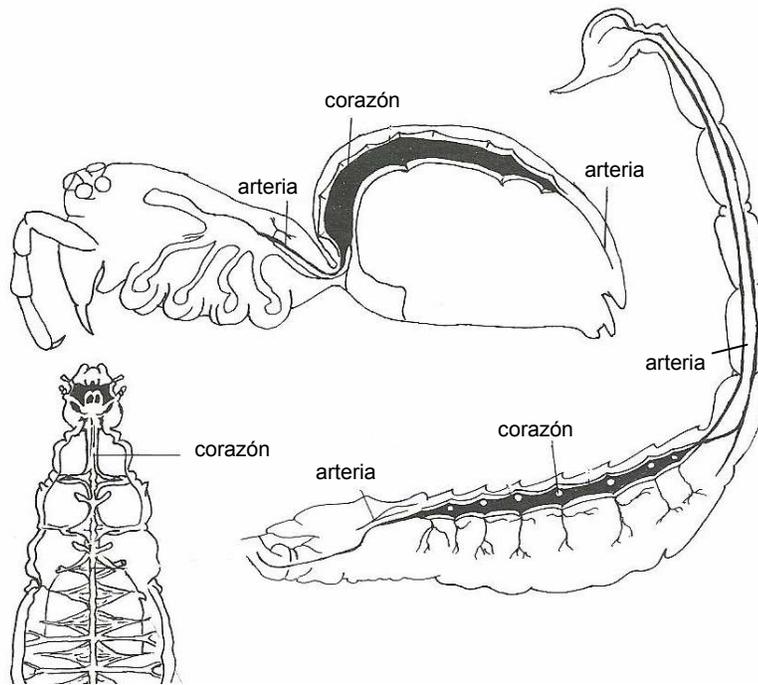


**Figura 5.** Sistema circulatorio de un molusco bivalvo (almeja de mar)

Los artrópodos presentan sistemas abiertos, en los cuales la víscera cardíaca impulsa la sangre hacia el hemoceloma o cavidad del cuerpo que la alberga. Los corazones están formados por tubos contráctiles fijos en diferentes puntos del cuerpo y cuentan con poros conocidos como ostiolos a través de los cuales penetra la sangre desde el seno pericárdico que los rodea. En algunos pequeños artrópodos como las pulgas de mar, aunque existe un vaso pulsátil, no se presenta un sistema circulatorio pues el organismo es suficientemente pequeño para que los nutrientes y los desechos difundan hacia el exterior. El sistema cardiovascular de un insecto típico se muestra en la Figura 6. Los arácnidos tienen un corazón segmentado con ostiolos que impulsa la sangre hacia el seno pulmonar y pericárdico (Figura 7). Los crustáceos también tienen este tipo de vísceras cardíacas y presentan dos aortas, una anterior y otra posterior que llevan la sangre hacia los senos corporales y el seno pericárdico (Figura 7). En algunos de ellos se encuentran corazones accesorios a la entrada de las branquias y en las patas.

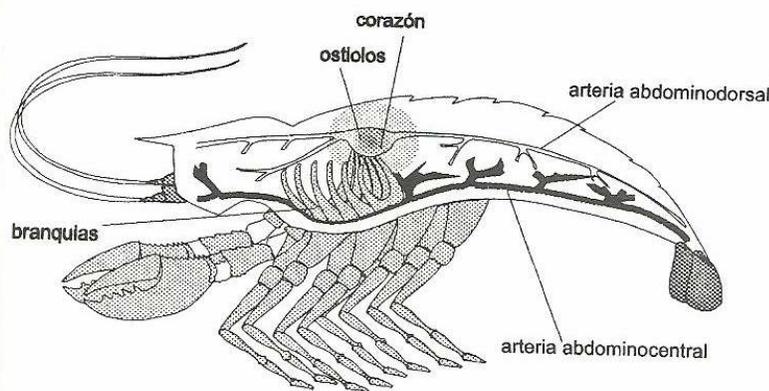


**Figura 6.** Sistema circulatorio de un insecto



**Figura 7.** Sistema circulatorio de dos arácnidos (araña y escorpión)

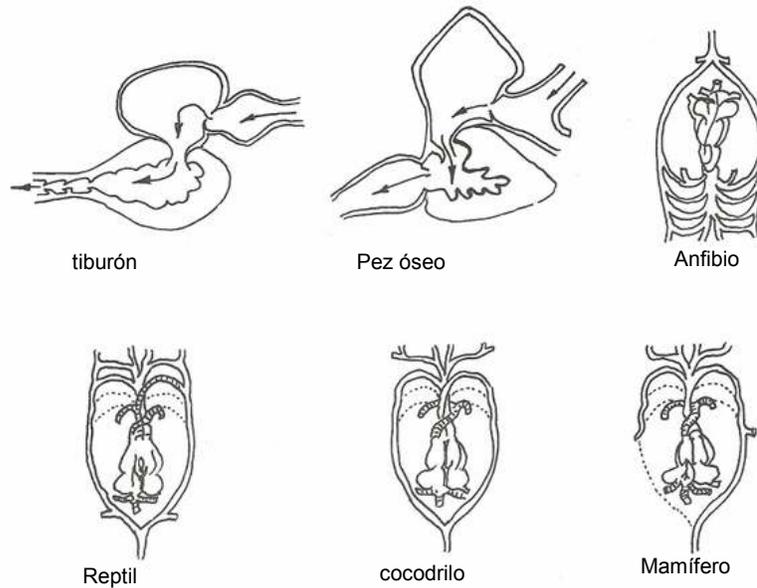
El automatismo del latido cardíaco en los invertebrados no está dado por células musculares sino que depende de la actividad de las nerviosas, por lo que se dice que su ritmo es neurógeno. Son una decena de neuronas las que determinan el ritmo del corazón y se encuentran agrupadas en ganglios que presentan actividad espontánea. Los hemicordados como el gusano bellota, forman un pequeño grupo de animales marinos que excavan madrigueras en la arena o el lodo y que están provistos de una probóscide muscular. Estos seres tienen larvas similares a las de los equinodermos y al mismo tiempo se encuentran filogenéticamente relacionados con los cordados ya que únicamente en estos dos grupos se presentan hendiduras faríngeas. En ellos el sistema circulatorio es abierto y contrasta con el sistema cerrado de los cordados a pesar de su parentesco.



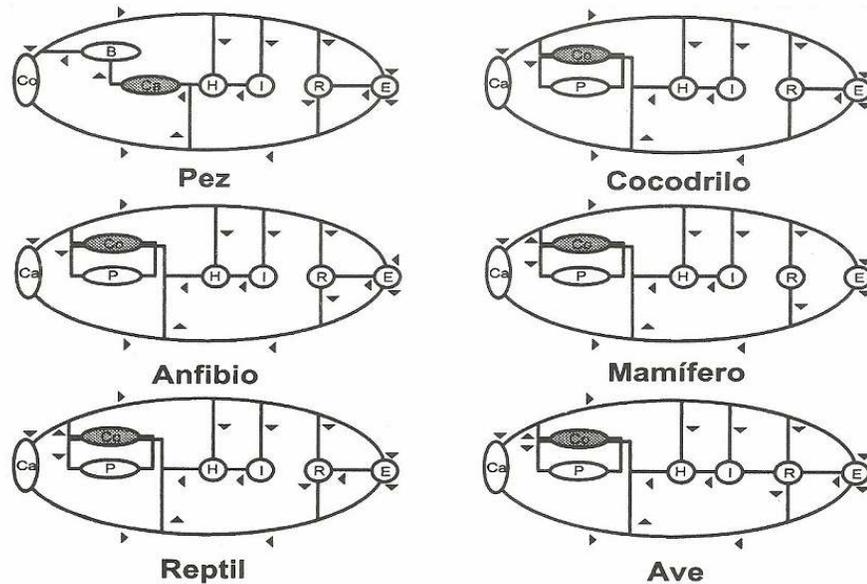
**Figura 8.** Sistema circulatorio de un crustáceo

En los peces el corazón se encuentra formado por dos cavidades y empuja la sangre hacia las branquias para pasar de allí al resto del organismo. Existen diferencias importantes en la circulación cerrada de los cordados al adaptarse los organismos al ambiente terrestre, la más importante es la división del corazón en dos bombas de manera que la misma cantidad de sangre que llega al resto del cuerpo alcanza los pulmones (Figuras 9 y 10).

En los anfibios el corazón presenta tres cavidades y la sangre proveniente de la circulación sistémica se mezcla en pequeña proporción con la que proviene de los pulmones a nivel del ventrículo. Este la empuja tanto hacia la circulación mayor como a la menor y la mezcla de sangre arterial y venosa es oxigenada en gran medida a nivel de la piel (Figuras 8 y 10).



**Figura 9.** Esquemas de los corazones de los diferentes vertebrados



Co Corazón, Ca Cabeza, P Pulmones, H Hígado, E Extremidades, R Riñones, I Intestino

**Figura 10.** Sistemas circulatorios de los distintos vertebrados

A partir de los reptiles, se observan cuatro cavidades en el corazón aunque en algunos de ellos los ventrículos se encuentran sólo parcialmente separados. En las aves y los mamíferos los ventrículos se encuentran completamente separados en derecho e izquierdo (Figuras 9 y 10).

En los corazones de los vertebrados el automatismo está dado por células musculares denominadas nodales. Además que la frecuencia cardíaca es función del tamaño de los organismos y es mayor en los animales de talla pequeña que en los grandes.

### **Ontogenia del sistema cardiovascular.**

La formación de vasos sanguíneos comienza en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino. Células mesenquimatosas conocidas como angioblastos se agrupan para formar masas aisladas conocidas como islotes sanguíneos, dentro de los cuales aparecen espacios y se forman cuerdas. Los angioblastos se disponen alrededor de la cavidad constituyendo el endotelio primitivo. Los vasos, aislados en un principio, se fusionan para formar redes de conductos, asimismo las células mesenquimatosas que rodean a los vasos forman el tejido muscular y conectivo. El plasma primitivo y las células sanguíneas se originan a partir de células endoteliales al mismo tiempo que se desarrollan los vasos, primero en el saco vitelino, inmediatamente en la alantoides y posteriormente en el hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.

La víscera cardíaca se origina del mesénquima esplácnico ventral que forma dos cordones para originar un solo canal endocardial medio. Este conducto se alarga desarrollando dilataciones así como constricciones que van a constituir: el saco aórtico, el tronco arterioso, cardíacos. Estos adquieren luz en su interior para constituir los tubos endocárdicos, los cuales se fusionan comenzando por la parte craneal el bulbo cardíaco, el ventrículo, la aurícula y el seno venoso. El bulbo cardíaco y el ventrículo crecen haciendo que el tubo cardíaco se doble sobre sí mismo y constituya el asa

bulboventricular que tiene forma de "U". La aurícula y el seno venoso se sitúan en posición dorsal al bulbo cardíaco, tronco arterioso y ventrículo.

### **Sistema Cardiovascular en el Mamífero Adulto.**

El sistema cardiovascular en los mamíferos comprende un conjunto de conductos, los vasos sanguíneos, a través de los cuales fluye la sangre, y una bomba, el corazón que produce dicho flujo. En el hombre como en todos los mamíferos, existen dos circuitos que se originan y terminan en el corazón, el cual se divide longitudinalmente en dos mitades funcionales. Por un circuito, la sangre es bombeada desde la mitad derecha de la viscera cardiaca hacia los pulmones para ser oxigenada, y llega al corazón izquierdo. Por el segundo circuito, el sistémico, la sangre resulta impulsada desde el corazón izquierdo hacia todos los tejidos del cuerpo, a excepción naturalmente de los pulmones, y de allí regresa a la mitad derecha del mismo órgano (Figura 10).

En ambos circuitos, los vasos por los cuales sale la sangre se denominan arterias, y aquéllos que la llevan al corazón se llaman venas. En el circuito sistémico, la sangre parte de la mitad izquierda de la viscera cardiaca a través de una sola gran arteria, la aorta, cuyas ramificaciones conducen la sangre a diversos órganos y tejidos. Estos vasos se dividen en ramas cada vez más pequeñas, conocidas como arteriolas, las cuales se ramifican en vías muy pequeñas y delgadas llamadas capilares donde ocurre el intercambio de gases entre los tejidos y el plasma. Los capilares se unen para formar vénulas que se juntan con el objeto de constituir las venas. Finalmente se forman dos grandes vasos venosos: la cava superior y la inferior, las cuales desembocan en el corazón. En la circulación pulmonar, la sangre sale del corazón derecho por la arteria pulmonar que se divide hasta formar los capilares pulmonares y retorna al corazón izquierdo por medio de las venas pulmonares. Este patrón de circulación sólo difiere en el órgano hepático, donde parte del suministro sanguíneo es venoso procedente del bazo y tracto gastrointestinal. Las circulaciones sistémica y pulmonar difieren en que las presiones a las cuales se impulsa el líquido son distintas. En el circuito sistémico la presión resulta elevada (aproximadamente 100 mmHg) para que la sangre salga a través de los capilares, en tanto que, en el circuito pulmonar ella es impulsada a presiones bajas (20 mmHg) de manera que circula por el pulmón y se oxigena pero el plasma no se escapa a través de los capilares pulmonares. La presión es el resultado de la fuerza con la que el corazón impulsa la sangre y de la resistencia que oponen los vasos a la circulación sanguínea.

Las células musculares cardíacas son capaces de autoexcitación espontánea y rítmica. Esto se debe a que las unidades que forman el nodo sino-atrial (SA) no tienen un potencial de reposo estable y se despolarizan por una permeabilidad decreciente al potasio. Los impulsos generados en esta zona del corazón se conducen al resto del tejido y el ritmo de despolarización de la zona se impone al resto de la viscera. Las células del nodo sino-atrial hacen contacto con las fibras auriculares circundantes del miocardio. Del nodo SA, la onda de excitación se extiende a través de la aurícula derecha. Existe además un haz especializado de fibras que conduce el impulso directamente desde el nodo SA hasta la aurícula izquierda, asegurando la contracción casi simultánea de ambas. En la base de la derecha, muy cerca del tabique interventricular, la onda de excitación encuentra una segunda masa de células especializadas, a la que conocemos como el nodo aurículo-ventricular (AV). La propagación del impulso dentro de este nódulo es muy lenta de manera que se asegura que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos. Después de salir del nodo AV, el impulso viaja rápidamente a

lo largo de fibras especializadas del miocardio, las cuales descienden por el tabique interventricular en forma de haces que luego se dispersan a través de gran parte del miocardio ventricular derecho e izquierdo. Finalmente estas fibras hacen contacto con las musculares, por y el impulso se esparce de célula a célula asegurando una contracción coordinada de los ventrículos desde el ápice del corazón hasta su base. Los potenciales de acción que se producen en el tejido auricular y ventricular son diferentes de los nerviosos ya que presentan, después de la despolarización, una fase de meseta en la que entra el calcio a la célula. Por ello, la duración del potencial de acción es casi la misma que la de la contracción.

La descarga rítmica del nodo SA ocurre en forma espontánea en ausencia total de cualquier influencia nerviosa u hormonal. Se halla, sin embargo, modulada por el influjo constante de impulsos, nervios y por secreciones internas. Una gran cantidad de fibras simpáticas y parasimpáticas terminan en el nodo SA así como también en otras áreas del sistema conductor. Las fibras parasimpáticas pertenecen al nervio vago y su estimulación o la aplicación de acetilcolina, la cual es el neurotransmisor secretado en estas terminaciones nerviosas, disminuye la frecuencia cardíaca. La estimulación del simpático o la aplicación de noradrenalina producen el efecto contrario. La adrenalina, hormona liberada por la médula suprarrenal acelera al corazón.

Otro factor que se regula es el volumen del latido. Este, multiplicado por el número de contracciones por minuto es lo que se conoce como el gasto cardíaco y está constantemente regulado en el organismo. El volumen del latido se determina por la distensión de las fibras ventriculares que depende de la presión sanguínea intraventricular. Esta se encuentra subordinada a la cantidad de sangre que regresa al corazón, la cual está a su vez condicionada por el grado de constricción o dilatación arteriolar. El tono arteriolar depende de controles locales que atienden a las necesidades metabólicas de los tejidos específicos como puede ser la presión parcial de oxígeno y de bióxido de carbono, los cuales determinan el tono de los esfínteres precapilares. También está regulado por controles reflejos y hormonales que integran y coordinan las necesidades de todo el cuerpo y que incluyen el tono vascular ajustado por el sistema nervioso simpático y la acción de hormonas como la angiotensina que aumenta la presión arterial.

El centro primario de control cardiovascular se encuentra en el tallo cerebral. En esta región se localizan el centro cardioinhibitorio y el centro vasomotor. Estos reciben información de barorreceptores y quimiorreceptores periféricos que se localizan en el seno carotídeo y en la pared del arco aórtico. También reciben información de receptores sensitivos periféricos de toda clase (dolor, frío, etc.) y de muchos centros cerebrales superiores, particularmente del hipotálamo. Un aumento en la presión arterial incrementa la descarga de los barorreceptores; estos impulsos ascienden por los nervios aferentes al tallo cerebral y llegan a los centros encargados del control cardiovascular induciendo un decremento en la frecuencia cardíaca, una disminución en su contractilidad, así como en el grado de dilatación arteriolar y venosa. El resultado es una disminución del débito cardíaco y de las resistencias periféricas con el regreso de la presión sanguínea al nivel normal.

Por otra parte, la presión intratorácica fija la cantidad de sangre que llega al corazón. Las influencias nerviosas y hormonales también establecen la fuerza con la cual se contrae la víscera cardíaca. Por último, las emociones alteran la función cardiovascular como en los casos de angustia, donde surgen palpitaciones.

### ***Referencias Sugeridas***

- ✓ Barnes RD. Zoología de los invertebrados. Nueva Edit. Oral Interamericana. Tercera edición. México. 1974: 826.
- ✓ Guarner V. The ontogeny and phylogeny of the circulation of the internal medium. In: Guarner V. Ontogeny and phylogeny of the functions. Chapter 4. IPESA México, first edition. 1996: 61-83.
- ✓ Guarner V. Ontogenia y filogenia del corazón y del sistema circulatorio. En: Sánchez Torres G, Guarner V. Cardiología Evolutiva capítulo 10. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 56-73
- ✓ Martin AW. Circulation in invertebrates. Ann. Rev. Physiol. 1974; 36: 171-186.
- ✓ Meglitsch PA. Invertebrate zoology. Oxford University Press. Segunda Edición. Nueva Cork, E.U.A. 1972:384.
- ✓ Rieutort M. Physiologie animale 2. Les grandes fonctions. Masson, París, Francia. 1982: 281.
- ✓ Rieutort M. Physiologie animale I. Les cellules dans l'organisme. Masson, Paris, Francia 1982: 256.
- ✓ Schmidt Nielsen K. Animal physiology, adaptation and environment. Cambridge University Press. Segunda edición. Nueva Cork, E.U.A. 1979: 560.
- ✓ Weicher ChK, Presch W. Elements of chordate anatomy. McGraw Hill Book Co. Cuarta edición. Nueva Cork, E.U.A. 1975: 526.

## Capítulo 5

### ADAPTACIONES EVOLUTIVAS PARA EL EQUILIBRIO HIDROMINERAL Y LA PRESIÓN ARTERIAL.

*Agustina Cano y Verónica Guarner*

Conforme evolucionaron los organismos, el tamaño del cuerpo se fue incrementando y el aporte de los nutrientes y los gases se salió del rango de los procesos de difusión. La selección natural fue eligiendo sistemas cardiovasculares cada vez mejor integrados. Aunque conocemos a bastante detalle numerosos aspectos de la fisiología cardiovascular, algunos aspectos que no pueden ser reducidos a la estructura y función de sistemas únicos y que requieren de la integración completa del organismo, como lo es la presión arterial, continúan siendo objeto de incontables estudios. El estudio de la filogenia es una faceta indispensable en la explicación de numerosos procesos. Las relaciones filogenéticas describen como distintos grupos taxonómicos se modificaron a partir de ancestros comunes, y las maneras como distintos grupos de organismos se adaptaron para sobrevivir en diferentes condiciones ambientales. Al variar el ambiente se hacen necesarios nuevos procesos adaptativos y es probable que el diseño previo se encuentre pobremente adaptado para las nuevas circunstancias. La presión arterial es indispensable para mantener a la sangre circulando dentro del sistema circulatorio y conservar la vida. La presión arterial depende del equilibrio hidromineral y de la capacidad del corazón y los vasos para mantener el flujo a todas las partes del organismo. En el presente capítulo se recordará la filogenia del balance hidromineral y de la presión arterial. En contraste con la enorme diversidad de adaptaciones en las distintas especies para mantener el equilibrio hidromineral, los valores de la presión arterial a lo largo de la filogenia se mantienen casi constantes. Es posible que las adaptaciones en el equilibrio hidromineral hayan permitido la constancia en los valores de la presión arterial.

#### **Filogenia del Equilibrio Hidromineral.**

El término equilibrio hidromineral se refiere al balance osmótico y al mantenimiento del volumen extracelular constante. Los organismos han desarrollado diversas estrategias para mantenerlo, las cuales varían de acuerdo con el medio ambiente en el que viven. Los seres que habitan en un medio marino, hiperosmolar con respecto a sus líquidos corporales, enfrentan una pérdida constante de agua de su organismo y una entrada de iones a través de su superficie corporal. La pérdida de agua fecal y urinaria se reducen al mínimo y el flujo osmótico neto es compensado por la ingesta del medio externo. Los seres que viven en aguas dulces se hinchan por entrada de agua a su cuerpo y pierden iones continuamente. Por último, los terrestres padecen deshidratación.

Para sobrevivir en medios marinos, algunos invertebrados como los celenterados y los crustáceos así como ciertos vertebrados del tipo de las mantarrayas y los tiburones presentan un líquido intracelular en equilibrio osmótico o incluso hipertónico con respecto a los océanos, siendo más salados que el medio externo en el que habitan. Esto se logra principalmente por la acumulación de desechos, de urea y de aminoácidos. Es importante mencionar aquí que algunos invertebrados como las medusas, que pertenecen al grupo de los celenterados, intercambian iones con el medio de manera que

almacenan en su interior aquellos que establecen una densidad que le permite la flotación.

Los organismos marinos que mantienen una concentración diferente de iones intracelulares a la del medio externo evitan la pérdida de agua y la entrada de iones por mecanismos variados. Uno de ellos es evadir la salida de los líquidos corporales presentando riñones aglomerulares, caso que se manifiesta en muchos peces. En las anguilas adaptadas al medio marino los nervios glossofaríngeo y vago son necesarios para mantener el balance hidromineral, ellas son incapaces de beber y las concentraciones plasmáticas de iones incrementan como un resultado de un incremento en la pérdida neta de agua y probablemente a un influjo neto de iones a través de las branquias, sin ningún cambio en la extrusión de sodio.

Otro mecanismo que se encuentra en algunas aves marítimas consiste en compensar la pérdida de agua incrementando su ingesta a valores entre 5 y 33 litros por día. Otra estrategia más, es el desarrollo de glándulas rectales, glándulas de sal y sistemas de eliminación de iones a nivel del riñón y de las branquias. Los medios para la eliminación de iones en las branquias están constituidos por las llamadas células de cloruro. Las glándulas de sal que se encuentran en los picos de las aves marinas secretan una solución concentrada de cloruro de sodio que escurre por él o por los ojos dando la impresión de que el pájaro llora. Estas estructuras presentan espacios intracelulares complejos que crean gradientes iónicos, los cuales facilitan la reabsorción del agua.

Los organismos que habitan en un medio dulce enfrentan el problema de entrada de agua y de pérdida de iones. Para contrarrestar el ingreso del líquido se encuentran elementos desde los protozoarios como son las vacuolas contráctiles que pueden o no ser alimentadas por el retículo endoplásmico. Para evitar la salida de solutos, los invertebrados dulceacuícolas han desarrollado sistemas de transporte activo que capturan iones a nivel de las branquias. Estos sistemas son similares a los que sacan iones en los organismos marinos, pero la dirección del flujo es la contraria. Los insectos adultos que habitan en las charcas tienen sistemas de absorción iónica en el tubo digestivo y en el recto, mientras que sus larvas absorben iones por las papilas anales.

En los vertebrados, los peces de agua dulce beben poco, eliminan una orina diluida y abundante, y presentan células de cloruro en las branquias que introducen iones a los líquidos corporales. Como un mecanismo que evita hidratación excesiva, los anfibios de agua dulce excretan grandes cantidades de orina diluida e incorporan iones a través de la piel.

Muchos organismos son capaces de vivir tanto en el mar como en agua dulce y en ellos, los flujos de agua y de iones se invierten al cambiar de un medio al otro. Estos organismos se conocen como eurihialinos, en contraste con los estenohialinos que sólo son capaces de sobrevivir en aguas dentro de un rango muy estrecho de salinidad. La función cardíaca entre eurihialinos y estenohialinos es diferente como consecuencia de un control vagal diferente. Los organismos eurihialinos que nacen en los medios dulces y migran hacia los salados se conocen como anádromos y los que nacen en agua salada y migran hacia la dulce son denominados catádromos. En preparación para el paso de un medio a otro, los organismos sufren una serie de cambios corporales sobre todo a nivel del riñón y de las branquias que se conocen como la esmoltificación. Otros seres vivos dependen de su comportamiento para soportar los cambios en la salinidad del medio. Tal es el caso de muchos peces que se entierran para protegerse de la dilución de la sal del cuerpo al pasar del agua salada a la dulce. El sapo de agua dulce *Xenopus laevis*, es remarcadamente tolerante a salinidad elevada y privación de agua. Su habilidad para

aclimatarse a condiciones de agua dulce a salada refleja estrategias que se mueven entre eliminar exceso de agua y combatir la pérdida obligatoria de iones en un ambiente de agua dulce para conservar el agua y limitar la captura o retención excesiva de iones mientras están dentro de condiciones de agua salada. En un ambiente de agua dulce; el sistema renal de los anfibios reabsorbe iones para combatir la pérdida obligatoria de iones hacia el medio. La reabsorción de iones en el riñón tiene lugar en el epitelio de la nefrona distal y el ducto colector. En estos segmentos de la nefrona, la actividad basolateral  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa, establece gradientes de  $\text{Na}^+$  lumen-célula que facilitan la captura de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . La presencia de la enzima  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa en regiones distales y colectoras de la nefrona y su actividad reducida en respuesta a la aclimatación al agua salobre, participan al menos en parte en la reducción del flujo urinario, el decremento en la recaptura de sal (ej natriuresis) e incremento en la reabsorción de agua, llevando a la excreción de volúmenes menores de orina concentrada en anfibios aclimatados a agua salobre. En las mismas regiones de la nefrona de *Xenopus laevis* en las que se expresa la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa también se expresa la ocludina (proteína transmembranal de uniones estrechas), lo que sugiere que la permeabilidad reducida en estos segmentos también contribuye a la reabsorción reducida de iones. Mientras que en segmentos análogos de nefrona de mamíferos, la reabsorción paracelular de  $\text{N}^+$  contribuye significativamente a la recuperación del sodio. Los organismos que viven sobre la tierra padecen problemas de deshidratación. Para enfrentar éstos, los insectos han desarrollado una cutícula impermeable que recubre su piel. Además crean un gradiente de iones por transporte activo y de desechos nitrogenados (ácido úrico) en el colon que les permite reabsorber líquido. Poseen, además un curioso sistema de transporte de agua, independiente de los gradientes iónicos.

Los anfibios terrestres que normalmente no beben y tienen una piel permeable resuelven el problema reabsorbiendo prácticamente toda el agua de la orina. Además son capaces de sobrevivir habiendo perdido hasta el 40% del líquido corporal. Las ranas del desierto utilizan su vejiga urinaria como almacén de agua. Los reptiles beben mucho, presentan una piel gruesa recubierta de escamas, sin embargo nunca excretan una orina concentrada y poseen glándulas de sal para eliminar iones. Finalmente, en las aves y los mamíferos se ha desarrollado el asa de Henle que permite la reabsorción del agua filtrada.

En algunos vertebrados superiores parecidos a los venados que habitan en los desiertos conocidos como el elan y el orice, aumentan la temperatura corporal al incrementarse la del medio de manera que se evita la evaporación de los líquidos corporales y viven como si tuvieran fiebre. Para que el cerebro soporte el incremento en la temperatura corporal, presentan una modificación en la circulación haciendo que la sangre caliente del cuerpo, pase después de atravesar la carótida por centenares de pequeños vasos que están en contacto con sangre venosa procedente de los conductos nasales la cual se ha enfriado por evaporación respiratoria. La red de vasos conocida como rete mirabilis podría tener una función similar.

En el reino vegetal, las plantas también han desarrollado mecanismos para adaptarse al tipo de medio en que habitan. Algunas especies botánicas marinas son eurihialinas (capaces de vivir tanto en agua dulce como salada). Las plantas terrestres han desarrollado cutículas, las cuales son más gruesas en las desérticas. Tienen mecanismos para almacenar agua y han aparecido los estomas que regulan la transpiración de las hojas.

### **Evolución de las Hormonas que Intervienen en la Regulación Hidromineral.**

La participación de las hormonas en el control de la osmolaridad de los líquidos corporales se encuentra presente a partir de grupos primitivos. Las principales hormonas con funciones osmoreguladoras son la arginina vasotocina, la prolactina, la hormona antidiurética y el sistema renina-angiotensina en distintos grupos de organismos.

Los neuropéptidos y sus receptores acoplados a receptores G tienen un origen evolutivo muy temprano y son abundantes en los sistemas nerviosos de animales primitivos como los cnidarios (hidra, medusas, corales, anémonas). En los nemertinos o gusanos en forma de listón se ha observado que cuando se extirpa el ganglio cefálico, se retrasa el tiempo de osmorregulación. Posiblemente también en los anélidos existan neurosecreciones que intervienen en el equilibrio hidromineral. El cerebro de los crustáceos secreta un factor que incrementa la concentración de cloro en los líquidos corporales y la tasa de absorción de sodio.

Se han aislado e identificado nueve neuropéptidos activos entre los distintos grupos de vertebrados. La arginina vasotocina es el más ubicuo y existe en la glándula hipófisis de todos los grupos de vertebrados. Este péptido estimula el músculo liso de una gran variedad de especies de vertebrados; estimula la contracción de los oviductos de los peces mandibulados y de los tetrápodos. Los péptidos parecidos a la oxitocina son menos activos en esta función. En los mamíferos adultos la arginina-vasotocina es remplazada por la arginina vasopresina que tiene una actividad parecida a la oxitocina mucho menor y las funciones de las hormonas oxitocina y arginina-vasopresina tienden a separarse. La arginina-vasotocina tiene respuestas vasoconstrictoras desde los vertebrados más primitivos y sus efectos pueden ser sistémicos o regionales. Su distribución en los tejidos puede determinar si actúa en esa especie como un agente diurético o antidiurético. Es posible que en la evolución de los vertebrados, los efectos de estos neuropéptidos estuvieran relacionados con la regulación cardiovascular y que posteriormente adquirieron las funciones osmoregulatorias.

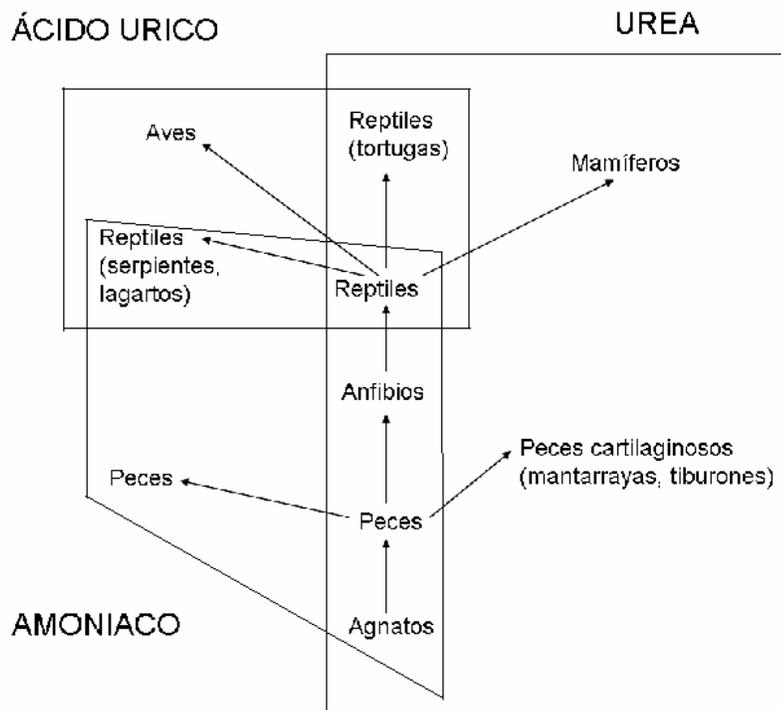
La mayor parte de los vertebrados controlan el volumen y la osmolaridad de sus líquidos corporales a partir de estímulos que nacen tanto en el compartimento extracelular como intracelular. Estos estímulos son captados por dos tipos de receptores: los osmorreceptores (fundamentalmente receptores para el sodio) y receptores para presión o volumen. La información de estos receptores pasa a áreas específicas del sistema nervioso central, el cual es responsable de integrar la respuesta. El sistema hipotálamo-hipófisis juega un papel fundamental en la homeostasis de los líquidos corporales. Dos de estos neuropéptidos con funciones en el equilibrio hidromineral son la arginina vasopresina y la oxitocina. La arginina vasopresina tiene una acción antidiurética directa sobre el riñón y causa vasoconstricción de vasos periféricos en tanto que la oxitocina provoca contracción del músculo liso en el útero durante el parto y participa en la eyección de leche durante la lactancia en los mamíferos. Los genes que codifican para estos péptidos se encuentran localizados en el mismo cromosoma y posiblemente aparecieron por duplicación de un gen en los ancestros de los peces mandibulados. Sólo existe un receptor para la oxitocina pero la vasopresina cuenta con tres receptores que surgieron probablemente de dos vueltas de duplicación del genoma en el ancestro de los vertebrados.

La angiotensina II también juega un papel importante en la regulación hidromineral, siendo un inductor potente vasoconstrictor e inductor de la sed. La mayor parte de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona aparecieron en los

cordados primitivos y en los equinodermos tunicados. Todos los componentes se encuentran presentes en los peces óseos, excepto el receptor Mas, el cual aparece hasta los anfibios. El angiotensinógeno apareció desde los peces cartilagosos.

### El ácido Úrico como Medio para Retener Agua.

La pérdida de agua se aprovecha para eliminar productos nitrogenados. Los organismos acuáticos con grandes superficies en contacto con el agua eliminan directamente amoníaco. En otros seres que forman orina concentrada, la cual se almacena en la vejiga, se elimina urea que es menos tóxica, elaborándola a partir de amoníaco y  $\text{CO}_2$  en el hígado. En ellos, el amoníaco sólo es utilizado como amortiguador por los túbulos renales. En los insectos, reptiles y aves se elimina ácido úrico. Un árbol filogenético de los vertebrados indicando cuales secretan amoníaco, urea y ácido úrico se muestra en la Figura 1. Dado que el ácido úrico contiene 4 átomos de nitrógeno por molécula en comparación con 2 de la urea y 1 del amoníaco, puede concentrar con mayor eficacia en un pequeño volumen los productos nitrogenados y de ese modo ayudar a preservar el agua corporal total.



**Figura 1.** Árbol filogenético indicando los grupos de animales que secretan amoníaco, urea y ácido úrico.

El ácido úrico es un producto del metabolismo de las purinas generado durante el metabolismo de ácidos nucleicos (ADN y el ARN) y el ATP. También se puede generar a partir de proteínas. En la mayoría de los mamíferos, el ácido úrico se metaboliza por uricasa para formar 5-hidroxiisourato y posteriormente alantoína que se excreta en la orina.

Todos los humanos carecen del gen de la uricasa el cual se perdió debido a una mutación que ocurrió a mediados del Mioceno, hace aproximadamente 15 millones

de años. La consecuencia de carecer de uricasa es que tenemos los niveles de ácido úrico altos que son menos regulables y puede ser fácilmente influenciado por la dieta. Esto aumenta nuestro riesgo para padecer gota y piedras en el riñón. Además el ácido úrico aumenta nuestro riesgo para la hipertensión, la enfermedad renal, la obesidad y la diabetes. Esto plantea la cuestión de por qué se produjo esta mutación. La mutación de uricasa se produjo durante la escasez de alimentos y el enfriamiento global que se produjo en el Mioceno y resultó en una ventaja de supervivencia para los primeros primates, particularmente en Europa. Un aumento de ácido úrico pudo haber potenciado los efectos de la fructosa para aumentar la grasa corporal, y pudo haber dado lugar a una mayor activación del sistema inmune. El aumento de la presión arterial y el aumento de sensibilidad a la sal, así como la estimulación del sistema de la renina angiotensina y el desarrollo de resistencia a la insulina habrían sido benéficos en épocas antiguas. La capacidad del ácido úrico para aumentar las respuestas a la dopamina en el cerebro y para estimular la actividad locomotora también habría sido útil. Hoy en día, se piensa que la pérdida de las funciones de la uricasa solo aumenta nuestro riesgo de obesidad y las enfermedades cardio-renales sin tomar en cuenta los beneficios que su pérdida tuvo para nuestra evolución. Por demás, observaciones en primates vinculan la hiperuricemia con una sobrevivencia mayor de los individuos, posiblemente por las propiedades antioxidantes de esta molécula, lo que se contrapone con el carácter riesgoso del ácido úrico arriba mencionado. A nuestro juicio, la situación resalta que la evolución es ciega a conceptos buenos o malos del sentir humano y simplemente indica que las cosas ocurren por interacciones fisicoquímicas entre el ambiente y los individuos que interactúan con él.

### **Filogenia de la Presión Arterial.**

En contraste con la enorme variación en los diseños evolutivos para mantener el equilibrio hidromineral, existe muy poca variación en la filogenia de la presión arterial, cuando menos en el grupo de los vertebrados. La enorme variabilidad en los procesos de regulación hidromineral es posiblemente la base que permite que los valores de presión arterial se mantengan evolutivamente con poca variación. Quizás, la explicación de esto último se deba a factores mecánicos que actúan en una estructuración básica similar en distintas especies. El fin de la circulación es proporcionar un volumen adecuado de sangre en condiciones bioquímicas óptimas para el buen funcionamiento tisular. Es posible que a nivel distal la difusión de los elementos esenciales para el metabolismo celular sea similar en la mayoría de las especies y que la capilaridad operativa se favorezca con una presión media cercana a los 100 mmHg.

El estudio comparativo de la fisiología cardiovascular en distintas especies de mamíferos muestra que en tanto que la masa del corazón, la frecuencia cardíaca y la relación entre la masa y la longitud del sistema vascular mantienen una relación estrecha con el tamaño corporal, la presión arterial se mantiene en una constancia independientemente del tamaño del cuerpo (alrededor de 100 mmHg, sin importar el tamaño del organismo) como en camellos con valores promedio de presión sistólica de 97-107 mmHg y de presión diastólica de 60-62.

Desde el punto de vista de la biología comparativa, al examinar las similitudes y diferencias en la presión sanguínea y su regulación entre diferentes especies, así como analizando como la presión alta afecta el desarrollo de desórdenes cardiovasculares en otras especies; encontramos que comparadas con los mamíferos, las aves presentan

los valores de presión sanguínea más altos en tanto que los peces presentan los valores más bajos. Aunque los valores de presión entre los mamíferos no son los mismos, las diferencias en los valores de presión sanguínea entre ratones, ratas, perros y humanos son pequeñas; pero no así para el caso de las jirafas cuyos valores oscilan entre 210-325 mmHg medida a nivel cardiaco y la presión sanguínea media a nivel de la cabeza de 60-125 mmHg. La presión elevada en este animal permite mantener un flujo sanguíneo adecuado hacia el cerebro, mantiene una presión arterial elevada debido a su largo cuello. En humanos y modelos animales, la hipertensión causa alteraciones arteriales e hipertrofia cardiaca, resultando eventualmente en bloqueo arterial y falla cardiaca que se acentúa en organismos viejos; mientras que la presión arterial alta permanentemente alta en las jirafas no culmina en lesiones vasculares graves, no ocasiona aterosclerosis, no presenta niveles de lípidos altos ni llega a insuficiencia o falla cardiaca y/o renal ni en las jirafas más viejas.

Se ha especulado acerca de cual pudo haber sido la presión arterial en los dinosaurios herbívoros de los períodos Jurásico y Cretácico especialmente en los saurópodos que alcanzaron tallas mayores que cualquier otro animal (12 m). Su largo cuello permitió un mayor consumo de alimento al ingerir forraje fuera del alcance del resto de los animales herbívoros. No obstante, bombear una columna de sangre a 8 m por encima del corazón probablemente requiriera de una presión mayor a 600 mmHg, y las implicaciones para que un corazón lograra bombear a esa presión han conducido a proponer diseños cardiopulmonares alternativos. Se cree que los saurópodos fueron animales de sangre caliente y con un metabolismo muy activo mientras pequeños pero que su metabolismo disminuía drásticamente al alcanzar la etapa adulta, lo cual disminuía la carga para el aparato circulatorio. Se piensa que el cuello largo de estos animales solo pudo existir gracias a una cabeza muy pequeña y a la adopción de un esqueleto axial pneumatizado que aligeraba el peso del cuello. El sistema respiratorio de las aves pudo evolucionar a partir de este esqueleto pneumatizado.

En el humano, aunque el medio ambiente tiene un efecto significativo sobre los valores de la presión arterial, existen también componentes genéticos y de herencia biológica de importancia. Algunas estrategias biométricas para cuantificar las contribuciones genéticas y medioambientales relativas sobre la varianza fenotípica han mostrado consistentemente que entre un 20 y un 30% de la variación interindividual en la presión sistólica es atribuible a poligenes. Aunque la presión arterial es heredable, la hipertensión esencial no sigue un claro patrón de herencia mendeliana, por lo cual se postula que este patrón de herencia no mendeliana refleja una etiología poligénica. La asociación de la presión sanguínea con polimorfismos en múltiples genes (endotelina, péptido natriurético atrial, renina, angiotensina) en diferentes razas, etnias y géneros apoya las causas poligénicas de hipertensión esencial.

Por otro lado, los genes que contribuye a por lo menos 1% de determinado fenotipo y que son expresados en diferentes tejidos con diferentes efectos se conocen como genes pleiotrópicos. Las fuerzas selectivas principales para la presencia de un determinado gen pueden influir sobre múltiples rasgos. Por ejemplo, en una condición patológica asociada con un alelo o alelos particulares de un gen pleiotrópico, su acción podría afectar un aspecto del fenotipo asociado a un tejido específico para el cual el alelo es benéfico; pero ser al mismo tiempo, desventajoso en el funcionamiento de otros tejidos. La ventaja o la desventaja promedio del alelo o alelos podría depender de las características del medio ambiente. Un ejemplo podría ser la liga genética que existe entre obesidad e hipertensión, llevando a la posibilidad

de que a través de la evolución en medios ambientes de baja disponibilidad calórica, la capacidad de almacenaje alta pudo ser benéfica pero acarrear con ella una mayor predisposición a hipertensión. De manera similar, las fuerzas selectivas primarias para bajar el estrés perinatal podrían bajar el peso al nacer y llevar como consecuencia al desarrollo de hipertensión en el mismo sujeto a largo plazo al alcanzar la etapa de adulto.

### **Ontogenia del Equilibrio Hidromineral y de la Presión Arterial.**

En las primeras fases del desarrollo, antes de la implantación, el equilibrio hidromineral se lleva a cabo por difusión desde el embrión hacia los fluidos que se encuentran en el útero. A partir de la formación de la placenta, este órgano es el encargado del equilibrio hidromineral aunque persiste intercambio de agua en pequeñas proporciones a nivel del corion. Los elementos de desecho difunden desde el plasma fetal a la circulación materna y es el riñón de la madre el que finalmente elimina los productos del metabolismo embrionario. Los fetos generan gran cantidad de urea ya que su tasa de oxidación de aminoácidos resulta elevada. La tasa de absorción de los mismos a nivel umbilical es superior al consumo fetal de este tipo de moléculas. Además, el recambio de proteínas por Kg de peso es mayor en los fetos que en los adultos. En general, se puede afirmar que los organismos en desarrollo producen más urea que los organismos maduros cuando se expresa por Kg de peso. Los fetos también excretan amonio y la concentración de esta sal es elevada en la vena uterina al principio del desarrollo tendiendo después a disminuir. Posiblemente esta sal es producida por el útero y la placenta, más que por el feto que la utiliza. De manera similar, el volumen de líquidos corporales es más elevado en el período embrionario y fetal que en el adulto. A pesar de la disminución en el volumen de líquidos la presión arterial aumenta durante el desarrollo ontogenético probablemente debido al desarrollo del aparato cardiovascular, el cual implica mayor fuerza de contracción del corazón y mayor rigidez de los vasos.

### **Conclusiones**

La enorme diversidad de mecanismos para mantener el equilibrio hidromineral en las diferentes especies y que les permitieron adaptarse a una enorme variedad de condiciones ambientales pudieron también haber permitido la constancia que se observa en los valores de presión arterial en la filogenia. Posiblemente una presión de alrededor de 100 mmHg es suficiente para abastecer a los tejidos con los elementos indispensables para el metabolismo celular, dada una estructuración básica similar del aparato cardiovascular con condiciones mecánicas parecidas en todas las especies.

Por otra parte, no debe llamar la atención que con frecuencia la investigación médica encuentre desviaciones del equilibrio hidromineral y que se invoque a que estas pueden jugar un papel en la génesis de la hipertensión arterial humana, lo cual no es fácil establecer en la práctica médica. Quizás conviene no olvidar la importancia de las variaciones en el equilibrio hidromineral en etapas evolutivas iniciales y que su participación en la fisiopatología pudiera ser un recordatorio para el médico del precio que el humano hubo de pagar para su venturosa actividad vital. Hacilo

### **Referencias Sugeridas.**

- ✓ Aarnes TK, Hubbell JA, Lerche P, et al. Comparison of invasive and oscillometric blood pressure measurement technique in anesthetized camelids. *Can Vet J.* 2012; 53(8): 881-885

- ✓ Annett J, Sing C, Biron P, et al. Familial aggregation of blood pressure and weight in adoptive families, II: estimation of the relative contributions of genetic and common environmental factors to blood pressure correlations between family members. *Am J Epidemiol.* 1979; 110: 492-503
- ✓ Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev.* 2004; 84(1): 169-208
- ✓ Bentley PJ. Chapter 8: Hormones and osmoregulation. In: Bentley PJ Comparative vertebrate endocrinology. Cambridge University Press. First edition, Usa. 1976: 275-308
- ✓ Chasiotis H, Kelly SP. Occludin and Hydromineral balance in *Xenopus laevis*. *J Exp Biol.* 2009; 212(Pt2): 287-296
- ✓ Crews DE, Williams SR. Molecular aspects of blood pressure regulation. *Hum Biol.* 1999; 71: 475-503
- ✓ Dantzer WH. Regulation of renal proximal and distal tubule transport: sodium, chloride and organic anions. *Comp Biochem Physiol A.* 2003; 136: 453-478
- ✓ Danziger RS. Hypertension in an anthropological and evolutionary paradigm. *Hypertension.* 2001; 38: 19-22
- ✓ Fournier D, Luft FC, Bader M, et al. Emergence and evolution of the rennin angiotensin aldosterone system. *J Mol Med.* 2012; 90: 495-508
- ✓ Fuentes Pardo B, Moreno Saenz E. Excreción en: Fanjul ML, Hiriart M, Fernández de Miguel F (eds): *Biología Funcional de los animales. Siglo veintiuno editores S.A. de C.V. primera edición. México 1998: 503-552*
- ✓ Fuentes R, Ilmanemi N, Laurikainen E, et al. Hypertension in developing economies: a review of population-based studies carried out from 1980 to 1998. *J. Hypertens.* 2000; 18: 521-529
- ✓ Goetz RH, Warren JV, Gauer OH, et al. Circulation of the giraffe. *Circ Res.* 1960; 8: 1049-1058
- ✓ Grimmelikhuijzen CJ, Hauser F. Mini-review: the evolution of neuropeptide signaling. *Regul Pept.* 2012; 10(Suppl. 6-9): 177
- ✓ Guarner V. The ontogeny and phylogeny of the hydromineral equilibrium. In: Guarner V, Ontogeny and Phylogeny of the functions. Chapter 8. IPESA. First edition Mexico 1996: 125-138.
- ✓ Hamet P, Pausova Z, Adarichev V, et al. Hypertension: genes and environment. *J Hypertens.* 1998; 16: 397-418
- ✓ Henderson IW, Van Itallie CM, Rasmussen JE, et al. Renal function in two toads, *Xenopus laevis* and *bufo marinus*. *Gen Com Endocrinol* 1972; 3: 350-359
- ✓ Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature *J. Hypertens.* 2000; 18: 815-831
- ✓ Johnson RJ, Lanasa MA, Gaucher EA. Uric acid: A danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome and cardio renal disease: evolutionary considerations. *Semin Nephrol.* 2011; 31(5): 394-399
- ✓ Kalra S, Baruah MP, Sahay R. From humans to giraffes: the evolution of hypertension and hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(Suppl 4): S279-S280
- ✓ Maluf NS. Kidney of giraffes. *Anat Rec.* 2002; 267: 94-111
- ✓ Massieu L. Osmorregulación en: Fanjul ML, Hiriart M, Fernández de Miguel F (eds): *Biología Funcional de los animales. Siglo veintiuno editores S.A. de C.V. primera edición. México 1998: 553-571*
- ✓ Mayer-Gostan N, Hirano T. The effects of transecting the IXth and Xth cranial nerves on hydromineral balance in the eel *Anguilla anguilla*. *J Exp Biol.* 1976; 64(2):461-475
- ✓ Munsey LD. Salinity tolerance in African pipid frog *Xenopus laevis* Copeia. 1972; 1971: 584-586
- ✓ Nowak RM. Walker's Mammals of the World. 5<sup>th</sup> ed. Johns Hopkins University, Baltimore, USA. 1991
- ✓ Perusse L, Rice T, Bouchard C, et al. Cardiovascular risk factors in French-Canadian population: resolution of genetic and familial environmental effects on blood pressure using extensive information on environmental correlates. *Am J. Hum Genet.* 1989; 45: 240-251
- ✓ Pierson DJ. The physiology of dinosaurs: circulatory and respiratory function in the largest animals ever to walk the earth. *Respir Care.* 2009; 54(7): 887-911
- ✓ Potts, WTW. Osmotic and ionic regulation. *Ann. Rev. Physiol.* 1968; 30: 73-104
- ✓ Prosser CL. Chapter 9. Water and Ions. In: Prosser CL *Adaptational Biology: Molecules to organisms.* John Wiley and Sons. Inc. first edition. USA 1986: 341-396

- ✓ Sander PM, Christian A, Clauss M, et al. Biology of the sauropod dinosaurs: the evolution of gigantism. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2011; 86(1): 117-55
- ✓ Sawyer WH. Evolution of neurohypophyseal hormones and their receptors. *Fed Proc.* 1977; 36(6): 1842-7
- ✓ Seymour RS, Blaylock AJ. The principle of laplace and scaling of ventricular wall stress and blood pressure in mammals and birds. *Physiol Biochem Zool.* 2000; 73: 389-405
- ✓ Shoemaker VH, Nagy KA. Osmoregulation in amphibians and reptiles. *Ann. Rev. Physiol.* 1977; 39: 449
- ✓ Shpun S, Katz U. Renal function and steady state in a toad (*Bufo viridis*) acclimated in hyperosmotic NaCl and urea solution. *J Com Physiol B.* 1995; 16: 646.652
- ✓ Taylor CR. El elan y el orice. en *Vertebrados: estructura y función. Selecciones de Scientific American.* H. Blume Ediciones, Madrid, 1974: 225-233.
- ✓ Truchot JP. Respiratory and ionic regulation in invertebrates exposed to both water and air. *Ann. Rev. Physiol.* 1990; 52: 61-76
- ✓ Wahlqvist ML. Antioxidant relevance to human health *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013; 22(2):171-6
- ✓ Weder AB. Evolution and hypertension. *Hypertension* 2007; 49:260-265
- ✓ Weiss KM. *Genetic Variation and Human Disease: principles and evolutionary approaches (Cambridge studies in biological antropology).* Cambridge, UK. Cambridge University Press. 1997: 153-179
- ✓ Yamashita K, Kitano T. Molecular evolution of the oxytocin-oxytocin receptor system in eutherians. *Mol Phylogenet Evol.* 2013; 67(2): 520-8
- ✓ Zhang QG. Hypertension and couter. Hypertension mechanisms in giraffes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Target.* 2006; 6(1): 63-67

## SECCIÓN II. DESADAPTACIÓN ACTUAL AL DISEÑO EVOLUTIVO.

### Capítulo 6

#### ALTERACIONES EN ETAPAS TEMPRANAS DE LA VIDA E HIPERTENSIÓN

*Verónica Guarner, María Esther Rubio-Ruiz*

##### **Desarrollo y Evolución.**

La Teoría de la evolución por selección natural propuesta por Darwin implica la selección de variantes heredables. La variación genética es la fuente de la variación fenotípica heredable sobre la cual la selección actúa. El desarrollo es el proceso por el cual los genotipos son transformados en fenotipos y juega el papel clave de conectar los genotipos heredables, que se transmiten de una generación a la siguiente, con fenotipos susceptibles de ser seleccionados. En otras palabras el desarrollo y la fisiología traducen la variación genética en variación fenotípica. En consecuencia el desarrollo determina la relación entre la variación alélica y la fenotípica en las poblaciones y por lo tanto, los patrones de variación genética cuantitativa y la covarianza de los rasgos. Las variaciones en el desarrollo alteran la dinámica evolutiva y permiten la sobrevivencia inicial de un genotipo en respuesta a un cambio ambiental novedoso, proporcionando una oportunidad para una adaptación subsiguiente. El sinergismo entre los procesos de desarrollo y la variación genética son los responsables de la tasa de evolución. El desarrollo también puede fomentar la variación fenotípica no heredable, la cual puede acelerar la respuesta evolutiva.

##### **Desarrollo Temprano y Enfermedades.**

Algunos modelos epidemiológicos actuales enfocan los riesgos de padecer enfermedades en la edad adulta en nuestros orígenes fetales y se centran en una perspectiva evolutiva y de biología del desarrollo. Actualmente se evalúa muy críticamente el valor adaptativo y el estado de la programación fetal y sus consecuencias para incrementar la prevalencia de enfermedades.

La teoría de la “historia de vida” que viene de las ideas de Ronald A. Fisher, en su obra clásica *The Genetical Theory of Natural Selection*, de 1930 permite fundamentar en parte el enfoque del origen de las enfermedades en las estrategias del individuo durante las etapas tempranas del desarrollo. En ella se estableció el concepto de **“trade-off”** (compromiso de intercambio o inversión), el cual hace referencia a que tenemos una cantidad finita de recursos, como pueden ser la energía disponible, o algún nutriente, o el tiempo mismo que se le dedica a las actividades. Estos recursos pueden invertirse en diferentes actividades durante la vida de los organismos, y tradicionalmente estas actividades se dividen en Mantenimiento, Crecimiento y Reproducción. Si se invierte mucho en mantenimiento, y poco en crecimiento y reproducción se favorece una vida larga. La estrategia contraria es decir, si se invierte todo lo disponible en crecer muy rápido y en reproducirse, pero no se gasta en mantenimientos, la vida es corta y los individuos mueren después del esfuerzo reproductivo.

Esta teoría, originalmente planteada para explicar las estrategias de las especies durante la evolución, se ha extendido a las primeras etapas de desarrollo. Cuando los alimentos son escasos durante este período, ocurren cambios epigenéticos que determinan susceptibilidad a enfermedades cuando los individuos alcanzan la edad adulta. El bajo peso al nacer se traduce en un mayor índice de enfermedades metabólicas y cardiovasculares durante la vida adulta. El bajo peso al nacer favorece la preservación de tejidos específicos. El organismo, por lo tanto, puede priorizar la asignación de energía estratégica o mantenimiento de tejido según las circunstancias en las que se desarrolla. Estos intercambios o trade-offs en la asignación de energía están dirigidas por la teoría de la historia de la vida, centrándose en la hipótesis de que los recursos son limitados en los sujetos los cuales los destina a las distintas necesidades, de manera similar a como lo hace la selección natural que favorece la estrategia de asignación óptima. Los factores que influyen en la estrategia de asignación óptima pueden incluir edad, género, tamaño corporal, tasa de crecimiento, almacenes de la energía actual y estado reproductivo.

Otro concepto que sirve de base a la idea del origen de las enfermedades en las etapas tempranas de la vida es la epigenética. La epigenética se refiere a alteraciones del DNA y la cromatina que regulan la expresión de los genes. Este proceso abarca la metilación del DNA y una multitud de modificaciones diferentes de las histonas. La epigenética es dinámica y el medio ambiente ejerce en ella una influencia clave. Las huellas epigenéticas son un reflejo de las exposiciones ambientales a las que ha sido expuesto un individuo durante su vida. Antes se pensaba que el estado epigenético del genoma se borraba de una generación a otra, pero en la actualidad hay evidencia creciente de que existe la herencia epigenética transgeneracional. Por lo tanto, se produce herencia de rasgos adquiridos y existe por lo menos un mecanismo para apoyar el concepto de Lamarck de la herencia adquirida. La metilación de DNA ha sido postulada como un factor importante en la etiología de muchas enfermedades. Con los nuevos conocimientos de la epigenética, es probable que en un futuro las ideas de Lamarck puedan volver a encontrar cabida dentro de la teoría de la evolución.

Basándose en los conceptos anteriores y en los efectos que produce la malnutrición durante la vida temprana y sus repercusiones a largo plazo sobre el metabolismo y la propensión a padecer enfermedades metabólicas en la edad adulta, se planteó la teoría de la “programación”. Esta teoría describe el proceso mediante el cual una deficiencia o desbalance alimenticio durante el “periodo crítico” se “almacena” en la “memoria” del individuo (células) es decir, permanece a lo largo de la vida e inclusive esta “memoria” puede ser transmitida de una generación a otra. A dicha teoría, años más tarde se le añadiría el término de “programación metabólica” o “programación nutricional”. Más que deberse a una “programación metabólica”, se trata de una “huella metabólica”, con la cual puede o no desencadenarse en la vida adulta alguna enfermedad metabólica.

### **Teoría de los Periodos Críticos o Vulnerables Durante el Desarrollo.**

Basándose en estudios ontogenéticos en distintas especies de animales, se han descrito la existencia de vulnerabilidad cerebral a factores teratogénicos como una dieta deficiente o excedente de nutrientes, alcohol, drogas, estrés, etc., y se ha introducido el término de “periodos críticos” del desarrollo ampliándolo para otros órganos además del cerebro.

El concepto de “periodo crítico” postula cuatro características:

1. Se considera que abarca la etapa pre y peri-natal. Aunque la pubertad, por los grandes cambios asociados a la maduración hormonal, también podría ser considerada como un “periodo crítico”.
2. Ocurre en un lapso relativamente corto durante la secuencia del desarrollo; pudiendo constar de horas, días, semanas o meses, dependiendo de la especie así como de su longevidad.
3. Cuando ocurre un estímulo endógeno o exógeno en este período, tiene efectos a largo plazo en el desarrollo o vida subsecuente.
4. Este mismo estímulo tiene un efecto muy pequeño o no lo tiene cuando termina el “periodo crítico”.

El concepto de “periodo crítico” comprende por tanto el tiempo que dura un proceso de crecimiento y/o maduración de los sistemas u órganos y se va a caracterizar por una tasa elevada de crecimiento, división celular y apoptosis, así como el periodo durante el cual se lleva a cabo el establecimiento de funciones y valores de regulación de los órganos y sistemas.

Probablemente el ejemplo de ventana crítica más conocido sea el del desarrollo del sistema nervioso bajo la influencia de hormonas tiroideas en la infancia, el cual resulta en el desarrollo de cretinismo. Es conocido que un recién nacido que carece de glándula tiroidea puede tener aspecto y función totalmente normales porque ha recibido hormona tiroidea de la madre durante el desarrollo intrauterino; no obstante, unas semanas después del nacimiento, sus movimientos se vuelven perezosos, y su desarrollo tanto mental como físico se retrasa considerablemente. El tratamiento de estos pacientes en cualquier etapa significa la reanudación de un crecimiento físico normal; pero si no se lleva a cabo en los primeros meses de vida, el desarrollo intelectual sufrirá retraso permanente. Probablemente esto se deba a que el desarrollo físico de las neuronas del sistema nervioso central es muy rápido durante el primer año de vida y cualquier retraso en este tiempo produce trastornos considerables. Por lo anterior los primeros meses de vida se consideran un período crítico del desarrollo del sistema nervioso, en el cual existe una dependencia de la presencia de hormonas tiroideas.

### **Bajo Peso al Nacer y Riesgo de Desarrollar Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas.**

Durante la vida fetal los tejidos y órganos pasan por periodos críticos del desarrollo. Estos periodos coinciden con etapas de división celular rápida. La programación es el proceso por el cual un estímulo o insulto en un período crítico del desarrollo tiene efectos duraderos, los cuales cambian el curso de la vida del individuo haciéndolo más susceptible a desarrollar ciertas enfermedades.

La primera respuesta de un feto a una nutrición pobre es el catabolismo de los tejidos. Una desnutrición más prolongada lleva a un crecimiento más lento del organismo, favoreciéndose en el feto la habilidad para sobrevivir con un consumo reducido de sustratos y con una tasa metabólica baja. La reducción del ritmo del crecimiento lleva a alteraciones en el crecimiento proporcional de los órganos, siendo los órganos que se encuentran en más rápido crecimiento en ese momento los más afectados. Una manera del feto de proteger los órganos vitales es alterando la distribución del flujo sanguíneo, incrementándolo a los órganos más importantes y disminuyéndolo en

otras regiones. El sistema renina angiotensina se ha visto alterado en individuos con bajo peso al nacer. La estructura de los vasos también se altera presentando menor elasticidad. Los miocitos cardíacos, los cuales se diferencian terminalmente antes del nacimiento también se ven afectados siendo menos numerosos y de mayor tamaño.

La nutrición deficiente también altera la secreción de las hormonas que median las interacciones entre la madre, la placenta y el feto. En particular se alteran los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina IGF, los cuales son determinantes del crecimiento.

Todas estas alteraciones provocadas por un cambio en el metabolismo del individuo en etapas tempranas de la vida se convierten en factores de programación en los individuos, los cuales se vuelven más susceptibles al llegar a la vida adulta a padecer enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes. En la actualidad existen numerosos estudios demográficos que demuestran la asociación del bajo peso al nacer con estas patologías.

Se han hecho además observaciones con desnutrición al nacimiento y se ha encontrado un nivel de glucocorticoides más altos que en sujetos testigos normales (al igual que en sus madres), por lo que se piensa que en parte cambios hormonales inducidos por respuestas a la violencia materna durante el embarazo facilitan la respuesta metabólica anormal del producto. Por demás, otros estudios señalan una persistencia de resistencia a la insulina en estos casos desde las primeras etapas al igual que la ya mencionada en tardíos momentos de su desarrollo.

### **Ventanas Críticas e Hipertensión.**

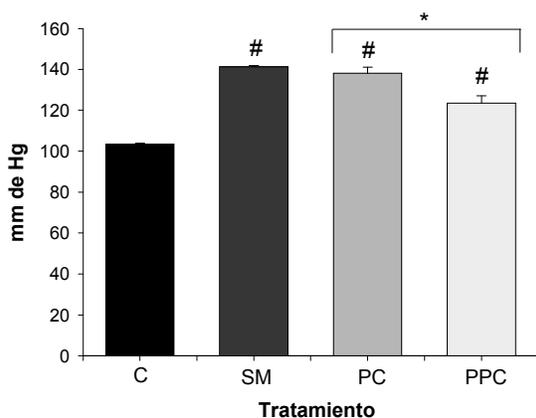
Se ha estudiado el efecto de una dieta alta en sal, antes y durante el embarazo y durante la lactancia y los primeros días posteriores al destete, encontrando que se incrementa la predisposición a padecer hipertensión en el adulto. En otro estudio, se administró una dieta alta en sal solamente durante la gestación para tratar de encontrar una ventana crítica más limitada y se encontró una mayor predisposición a la hipertensión en los organismos adultos pero sólo en las hembras.

También se han estudiado los efectos de una dieta alta en carbohidratos antes y durante el embarazo y durante la lactancia encontrándose una prevalencia mayor de síndrome metabólico e hipertensión en los descendientes cuando alcanzan la edad adulta.

Existe una ventana crítica del páncreas, en la cual los cambios en la alimentación predisponen a un mayor riesgo de padecer enfermedades en la edad adulta como la obesidad y el síndrome metabólico. Durante ella ocurren cambios en las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina que pudieran acompañarse de cambios en la contractilidad vascular. Asimismo, variaciones en la alimentación durante esta etapa crítica que ocurre postnatalmente pudiera predisponer a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión en el adulto.

Durante la ventana crítica del páncreas la contractilidad de las aortas se incrementa al elevarse los niveles de glucosa e insulina plasmáticas pero sin alcanzar los niveles de las ratas con síndrome metabólico. La relajación se encuentra disminuida a nivel similar al de las aortas de ratas con síndrome metabólico. Una dieta alta en sacarosa durante la ventana crítica eleva la presión arterial en la misma proporción que la administración de sacarosa continua desde el destete hasta la edad adulta (Figura 1). La contractilidad de las aortas no se incrementa significativamente con la

administración de sacarosa durante la ventana crítica pero la relajación disminuye significativamente.



\* p<0.01  
# p< 0.01 vs. C

**Figura 1.** Presión arterial al llegar a la etapa de adulto (7 meses de edad) de ratas controles (C) que reciben todo el tiempo agua sin sacarosa, ratas con síndrome metabólico (SM) las cuales reciben sacarosa al 30% en el agua de beber desde el día 12 postnatal hasta los 7 meses de edad, ratas que reciben la sacarosa en el agua de beber durante el período crítico del páncreas (del día 12 al 28 después del nacimiento) y posterior al período crítico reciben agua sola (PC) y ratas que reciben la sacarosa después del período crítico del páncreas (a partir del día 28 postnatal, PPC). Las ratas que reciben la sacarosa durante el período crítico (sólo 16 días) tienen la presión arterial tan elevada como las ratas con síndrome metabólico que reciben la sacarosa por 6 meses y más elevada que las ratas que reciben la sacarosa post período crítico y por cerca de 5 meses y medio. Las ratas que reciben la sacarosa durante el período crítico quedan programadas para desarrollar hipertensión en la edad adulta.

### Bajo Peso al Nacer e Hipertensión.

El bajo peso al nacer es un factor de riesgo bien conocido que incrementa la morbilidad y la mortalidad infantiles. Adicionalmente, se ha observado que puede incrementar el riesgo de padecer ciertas patologías en la edad adulta como la enfermedad coronaria, la hipertensión y la diabetes.

Este es el caso del bajo peso al nacer, el cual fuerza al individuo a desarrollar estrategias para sobrevivir en la etapa temprana teniendo un costo sobre el riesgo en la salud en el adulto. Se está estudiando el papel de mecanismos neuroendócrinos en particular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal como un agente que dispone la colocación de los recursos dependiendo de las condiciones de la gestación, de los ambientes postnatales y del balance salud-enfermedad en el adulto. La evolución de la especie y el desarrollo del individuo son determinantes para el riesgo a la salud en el adulto ya que programan y establecen las capacidades de acuerdo con las demandas a las que se ha enfrentado la especie a lo largo de la historia y de acuerdo al desarrollo individual.

Se han estudiado numerosos modelos animales para determinar la asociación del bajo peso al nacer con el desarrollo de hipertensión en la vida adulta. Uno de ellos es un modelo de malnutrición proteica. El limitar la ingesta de proteína en la madre durante el embarazo genera productos de bajo peso que al madurar tienden a desarrollar hipertensión. En otro modelo se ligan las arterias uterinas para disminuir la perfusión

a la placenta. Los productos de estos embarazos son pequeños y desarrollan hipertensión al llegar a la vida adulta. En otro modelo se inyecta dexametasona a las madres embarazadas en etapas cercanas al parto. Nuevamente, los productos son pequeños y desarrollan hipertensión más tarde en sus vidas. Todos estos modelos apoyan la idea de que el bajo peso al nacer programa a los individuos para desarrollar hipertensión en la vida adulta.

### **Estudios Epidemiológicos.**

Alrededor de los años 70's en el Reino Unido, se reportan las primeras correlaciones entre un déficit nutricional en la niñez y una vulnerabilidad a padecer enfermedades coronarias en la edad adulta. Más adelante, Wadsworth et al 1985, reportaron que la presión sanguínea en la edad, se relacionaba de manera inversa con el peso al nacer en hombres y mujeres nacidos en 1946. Años después, en el año de 1987, en Hertfordshire, se realizó uno de los primeros estudios retrospectivos con individuos nacidos entre 1911 y 1930, que presentaron un bajo peso al nacer y/o durante el primer año de vida. Este trabajo fue publicado por Barker et al 1989, tratando de encontrar una explicación a la alta incidencia que se presentaba en esa región tanto de personas hipertensas como de muertes por enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

### **Conclusiones.**

El riesgo de padecer enfermedades en la edad adulta puede ser consecuencia de las condiciones en las que nos desarrollamos en las etapas tempranas de nuestra vida. Tal es el caso de enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes y la hipertensión. La prevención de las enfermedades debe comenzar muy pronto, incluso en el útero y durante los primeros años de vida, debido a la programación inicial que conduce a mayor predisposición a enfermedades en el adulto.

### **Referencias Sugeridas.**

- ✓ Aguayo MC, Sánchez SC, Godínez PV, et al. Restructuring of pancreatic islets and insulin secretion in a postnatal critical window. PLoS ONE; 2006; 1: e35. doi:10.1371/journal.pone0000035
- ✓ Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. Hypertension. 2003; 41: 457-462
- ✓ Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ. 1989; 298: 564-567
- ✓ Cheverud JM. The relationship between development and evolution through heritable variation. Novartis Found Symp. 2007; 284: 55-65; discussion 65-70, 110-5
- ✓ Coall DA, Chisholm JS. Reproductive development and parental investment during pregnancy: moderating influence of mother's early environment. Am J Hum Biol. 2010; 22(2): 143-53
- ✓ Contreras RJ, Wong DL, Henderson R, et al. High dietary NaCl early in development enhances mean arterial pressure of adult rats. Physiol Behav. 2000; 71: 173-181
- ✓ Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. Diabetes Care. 1999; 22: 944-950
- ✓ Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid. 1994; 4: 107-128
- ✓ Dobbing J. Vulnerable periods in developing brain. In: Davison AN, Dobbing J, eds. Applied neurochemistry. Philadelphia: F.A. Davis Co. 1968: 287-316
- ✓ Eguiarte LE, Souza V, Guarner V. Evolución y salud. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. Cardiología evolutiva capítulo 1. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 1-15
- ✓ Fisher RA. The genetical theory of natural selection. Oxford, U.K. 1930

- ✓ Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977; 31: 91-95
- ✓ Frank SA. Natural selection. II. Developmental variability and evolutionary rate. *J Evol Biol.* 2011; 24(11): 2310-20
- ✓ Guarner V. Implicaciones evolutivas del bajo peso al nacer en el desarrollo de riesgo a enfermedades en el adulto. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V *Cardiología evolutiva* capítulo 8. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 94-99
- ✓ Guarner V, Rubio-Ruiz ME. La desadaptación a la alimentación actual como origen del síndrome metabólico. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V *Cardiología evolutiva* capítulo 10. Editorial Lulu.com. primera edición. España. 2012: 107-115
- ✓ Kuzawa ChW, Gluckman PD, Hanson MA, et al. Evolution, developmental plasticity and metabolic disease. In: Stearns SC, Koella JC (eds) *Evolution in health and disease.* 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press: 2008: 253-264
- ✓ Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low-protein diets. *Clin Sci.* 1994; 86: 217-222
- ✓ Lucas A. Programming by early nutrition. An experimental approach. *J Nutr* 1998; 128: 401S-406S
- ✓ Nesse RM, GC. Williams. *Why we get sick: The new science of Darwinian Medicine.* Times Books, New York, N.Y., EUA. 1995
- ✓ Osmond C, Barker DJP. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(Suppl 3): 545-553
- ✓ Pladys P, Lahaie I, Cambonie G, et al. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat. *Pediatr Res.* 2004; 55: 1042-1049
- ✓ Porter JP, King SH, Honeycut AD. Prenatal high-salt diet in the Sprague-Dawley rat programs blood pressure and heart rate hyperresponsiveness to stress in adult female offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293: R334-R342
- ✓ Rubio ME, Vargas GA, Monter GM, et al. Aortic vaso-reactivity during a postnatal critical window of the pancreas in rats. *Heart and Vessels* 2010; 25(3): 248-253
- ✓ Samuelsson AM, Matthews PA, Jansen E, et al. Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring. *Front Physiol.* 2013; 4: 14
- ✓ Schreuder MF, van Wijk JAE, Delemarre-van de Waal HA. Intrauterine growth restriction increases blood pressure and central pulse pressure measured with telemetry in aging rats. *J Hypertens.* 2006; 24: 1337-1343
- ✓ Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, et al. Adaptive changes in insulin secretion by islets from neonatal rats raised on a high carbohydrate formula. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1347-E1357
- ✓ Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, et al. Neonatal nutrition: metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med.* 2003; 228: 15-23
- ✓ Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, et al. Blood pressure in a cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking and body mass. *BMJ.* 1985; 291: 1534-1538
- ✓ Waterland RA, Garza C. Potential mechanism of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 179-197
- ✓ Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27: 363-388
- ✓ Wolf JB, Frankino WA, Agrawal AF, et al. Developmental interactions and the constituents of quantitative variation. *Evolution.* 2001; 55(2): 232-45
- ✓ Woods LL, Weeks DL, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int* 2004; 65: 1339-1348
- ✓ Worthman CM, Kuzara J. Life history and the early origins of health differentials. *Am J Hum Biol.* 2005; 17(1): 95-112
- ✓ Yajnik CS. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. *Obes Rev.* 2002; 3: 217-224

## Capítulo 7

### LA SAL Y LA HISTORIA EVOLUTIVA DE LA HIPERTENSIÓN

*Verónica Guarner*

#### **Historia de la Sal.**

La historia de la sal es tan antigua como la de las grandes civilizaciones. Su descubrimiento y los primeros sistemas para su explotación se atribuyen a los chinos. En Egipto se utilizó para la momificación y para la preservación de alimentos. La sal ha representado en el comercio y los impuestos, una fuente de recursos básicos para los estados. El interés de los distintos gobiernos por controlar este recurso tiene una larga historia.

Desde los albores de la humanidad, la obtención y el comercio de la sal han estado asociados a los mitos y a la religión, así como al arte y la cultura. Numerosos rituales de la tradición judeo-cristiana están asociados a la sal, por ejemplo, en el ritual del bautismo católico, al tiempo que el sacerdote católico coloca un poco de sal en la lengua del bebé, le dice: “recibe la sal de la sabiduría”.

Es interesante recordar que como parte de su retribución, los legionarios romanos recibían una porción de sal o *salarium argentum*. De este término deriva la palabra salario en castellano que designa a todo pago regular. Actualmente la sal sigue siendo utilizada como moneda corriente por algunos grupos nómadas de Etiopía.

Históricamente, las rutas de la sal y el monopolio y poder derivados de su comercio se asocian al ascenso de potencias económicas como Venecia. Ya en el siglo XX, la marcha de la sal encabezada por Gandhi, marca un hito en la lucha independentista de la India.

La sal es un ingrediente básico para la elaboración de papel, plástico, vidrio, blanqueadores, pintura, detergentes y explosivos entre muchas otras cosas. Cada año se comercializan alrededor de 225 millones de toneladas de sal en todo el mundo, y de esta cantidad, sólo 25% es para consumo humano.

#### **La Sal en los Seres Vivos.**

La sal es un compuesto esencial para todos los seres vivos. El medio interno de todas las células recrea el océano primitivo del cual proviene la vida en la tierra. Aunque se desconocen las concentraciones originales, se considera que el contenido de sal en ese océano primigenio debía haber sido de cerca de una tercera parte de la concentración que ahora presenta. En la mayoría de los organismos las concentraciones de sal son considerablemente menores a las de los mares actuales. Por ello, todos los organismos, desde los unicelulares hasta el hombre, tienen una necesidad fisiológica de obtener y mantener relativamente constantes las concentraciones de sal en su medio interno. Los mecanismos implicados en la conservación de esta constancia relativa y en la regulación del volumen celular se conocen como balance hidrosomótico y son parte de un proteoma primordial de estrés celular evolutivamente antiguo y conservado que se activa frente a amenazas de daño macromolecular. En este equilibrio juegan un papel importante las características de permeabilidad selectiva de la membrana plasmática (canales, bombas y transportadores selectivos), así como las propiedades electroquímicas de algunos bioelementos cuando están disueltos en el agua.

## **La Evolución Humana y la Sal.**

Los humanos modernos y nuestros ancestros evolucionamos por un lapso de tiempo de dos millones de años en un ambiente en el que la sal se encontraba prácticamente ausente. De hecho, esto mismo ocurre para la mayoría de los seres terrestres que se han adaptado a su ambiente por varios cientos de millones de años. Para los animales que habitan en agua dulce o salobre, el liberarse del ambiente marino y la transición al ambiente terrestre, la necesidad de acarrear un ambiente similar al marino en nuestro interior implicó desarrollar una serie de mecanismos homeostáticos para el equilibrio hidromineral. Por ello, se seleccionaron organismos con genes y mecanismos que permitían su preservación con la ingestión de muy pequeñas cantidades de sal (0.25 g/día). Curiosamente todos los genes asociados a la regulación de la presión arterial se asocian con el transporte de sodio. Sin los mecanismos que permiten mantener la concentración de sal y preservar la sal que se perdería con las secreciones, habría consecuencias fatales para conservar el volumen plasmático.

Algunos de los genes que pudieron evolucionar para poder sobrevivir en ambientes con bajo contenido de sal fueron los del angiotensinógeno y los de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ya que se conocen variantes de éstos que se asocian con un incremento en la retención de sodio y de sal. Se ha propuesto que antes de la expansión de los homínidos modernos fuera del África, las variantes de estos genes pudieron ser ventajosas para que los humanos se adaptaran a su ambiente ancestral. África había sido calurosa y húmeda a principios del Mioceno y se había transformado en calurosa y seca para la mitad del período del Mioceno. Sin embargo, después de la expansión fuera de África para habitar el resto del mundo en el que el clima es más frío y húmedo que en el África ecuatorial, la mayor propensión a retener sal y agua se vuelve nociva y se incrementa la propensión a la hipertensión y a otras enfermedades relacionadas con ésta.

Estamos adaptados para sobrevivir en ambientes pobres en sal y mal adaptados a dietas ricas en ella. Nuestra dieta moderna implica el consumo de un exceso de sal (50 a 70 veces la cantidad de sal que ingerían nuestros ancestros), y en consecuencia, la prevalencia de hipertensión, falla renal, infartos y enfermedades cardiovasculares se ha incrementado. La alta ingesta en sal también se asocia a obesidad ligada a un mayor consumo de bebidas azucaradas, cáncer de estómago, piedras en los riñones y osteoporosis.

La hipertensión arterial de la raza negra suele ser frecuente y de carácter grave: se piensa que antaño, en África, esta población seleccionó genes renales retenedores de sodio como adaptación a un estado hiponatrémico ocasionado por la pérdida diaforética del ión en el clima caluroso ahí imperante y por la baja ingestión del mismo debido a un consumo insuficiente. La emigración de los grupos a climas templados o fríos y con acceso irrestricto de sodio propicia una retención exagerada del elemento incriminado en el desarrollo de la hipertensión arterial.

La hipótesis implica a la retención de sodio renal y al consecuente aumento del volumen circulatorio en la patogénesis del mal, lo que supera el actuar de la red de control del organismo (efectos de hormonas, sistema nervioso, factores físicos, etc.) que intenta mantener un nivel no dañino de la presión arterial. No debe sorprender que alteraciones genéticas, darwinianas o no, tengan importancia fisiopatológica.

### **Prevalencia de Hipertensión y Consumo Moderno de Sal.**

En 2002, el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mostró a la hipertensión como la causa de muerte mas frecuente, ligándola al alto consumo de sal. El consumo de sal casi se ha duplicado, alcanzando casi 18 g/día en los últimos 25 años y en la hipertensión se ha incrementado en 25% en los adultos de 25 años o más. Por ello, la OMS (2007) ha instado a los gobiernos a reducir el consumo de sal. No obstante, existen otros estudios que contradicen esta hipótesis y previenen de posibles daños si se reduce la ingesta de sal. El escepticismo en el papel de la sal en la hipertensión se deriva de las conclusiones en ocasiones conflictivas de estudios de corte transversal y de estudios con intervenciones en el consumo de sal a corto plazo. En la actualidad se sabe que el efecto de la sal es complejo y mediado por la exposición a largo plazo e incluso a exposición transgeneracional. Los efectos de la sal sobre la hipertensión tienen componentes reversibles e irreversibles. Los irreversibles son consecuencia de la exposición a la sal durante el desarrollo temprano. Algunos estudios con la administración de sal a corto plazo, utilizan animales adultos y, por lo tanto, modifican únicamente los componentes reversibles del efecto mientras que los irreversibles permanecen sin cambio. Es por ello que los autores no encuentran los efectos esperados. Para erradicar la hipertensión es indispensable prevenir de la exposición a la sal a todos los individuos pero en especial a las madres embarazadas, durante el periodo de la lactancia y a los niños.

### **Evidencias Antropológicas.**

Las evidencias de los efectos de la dieta alta en sal sobre la hipertensión se pueden obtener desde distintos ángulos. Un ejemplo son las comunidades aborígenes que existen todavía llevando una vida de recolectores como los Yamomami Amazónicos, quienes carecen de una dieta rica en sal. Su ingesta de sal es similar a la de nuestros ancestros; 0.25 g por día. En estas poblaciones la hipertensión es inexistente. Sin embargo, cuando los individuos de estas poblaciones son llevados a vivir a las ciudades, padecen hipertensión y sus complicaciones. Existe además una asociación entre el incremento promedio de la presión sanguínea con la edad en las sociedades industrializada. Esta asociación no se presenta en las sociedades con consumos diferentes de los de las civilizaciones industrializadas.

### **El Cloruro de Sodio y el Control de la Hipertensión Arterial.**

El cloruro de sodio es el mayor componente iónico del espacio extracelular, en donde su principal acción es la de mantener la osmolaridad. Interviene además en el control del volumen sanguíneo y de la presión arterial, en la regulación del potencial de membrana celular y en otras funciones. Cuando el volumen sanguíneo se reduce, el primer factor en su compensación es una vasodilatación transitoria que ocurre en la mayoría de los tejidos encaminada a restablecer el flujo normal. Posteriormente varios mecanismos son activados para evitar el daño tisular, los cuales también se activan para contrarrestar una disminución de la presión arterial secundaria a una ingesta inadecuada de sal. La enzima renina que es liberada por el riñón en respuesta a una disminución del sodio corporal y de la presión arterial inicia una cascada de acciones en la que se involucra a la angiotensina II la cual favorece la reabsorción del sodio a nivel del túbulo contorneado proximal en el riñón, la contracción del músculo liso vascular y la síntesis de aldosterona a partir de la capa glomerular de la glándula suprarrenal, la cual a su vez actúa sobre los túmulos distales renales para retener sodio

en intercambio por potasio. Además, la angiotensina II estimula al sistema nervioso simpático para coadyuvar en el aumento en la resistencia arterial. La disminución del sodio también es captada a nivel central y ello ocasiona una elevación de las catecolaminas circulantes, las que contribuyen a elevar el gasto cardiaco y las resistencias periféricas. Debido a la disminución del volumen circulante, también se libera la hormona antidiurética de la neurohipófisis, la cual actúa sobre la médula renal para incrementar la retención de agua.

Cuando aumenta el contenido de cloruro de sodio, todos los mecanismos mencionados actúan en sentido inverso, tendiendo a evitar incrementos en el volumen sanguíneo y en la presión arterial. El riñón juega en este contexto un papel primordial, ya que a través de aumentos en la excreción urinaria de sodio y en el flujo plasmático renal debe corregir a largo plazo cualquier aumento en la tensión que se presente.

La exposición crónica a dietas altas en sal conduce a la retención de sodio, lo que origina un incremento del volumen extracelular y a un aumento en la secreción del péptido natriurético atrial y de la hormona natriurética hipotalámica. Estas hormonas actúan sobre los túbulos renales produciendo natriuresis para restablecer el balance de sodio. El péptido natriurético hipotalámico también despolariza a la membrana celular del músculo liso vascular, lo que ocasiona retención de este ión y aumento del calcio citosólico al inhibir a la bomba enzimática de intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , lo que da origen a una vasoconstricción.

### **Mecanismos Responsables de la Sensibilidad a la Sal.**

Los mecanismos de la susceptibilidad de un sujeto a la exposición a la sal no se encuentran plenamente determinados y se han postulado varias teorías que tratan de explicarlos. En todas ellas, el riñón juega un papel primordial, tanto en el desencadenamiento como en el mantenimiento de la hipertensión arterial, al exhibir una disminución en su capacidad para excretar sodio. La hipótesis más investigada propone un defecto, el cual puede ser congénito o adquirido, en la habilidad del riñón para excretar una carga continua de sodio, lo que a largo plazo origina una expansión del volumen sanguíneo y el desarrollo de hipertensión.

Otros mecanismos mediante los cuales el sodio puede ocasionar daños cardiovasculares son: 1) aumento del calcio intracelular o de las catecolaminas plasmáticas, 2) aumento del péptido natriurético hipotalámico, 3) empeoramiento de la resistencia a la insulina y 4) Incremento en la incidencia de enfermedad cerebrovascular no mediado por la elevación de la presión o de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

### **Conclusión.**

El hombre moderno evolucionó con una buena adaptación a una dieta baja en sal; sin embargo, estamos pobremente equipados para enfrentar los excesos de sal que se encuentran en la comida del ambiente reciente. Existen evidencias de que el exceso de sal que consumimos, contribuye a la alta prevalencia de hipertensión y a la morbilidad y mortalidad cardiovascular causada por ella. La reducción de la ingesta de sal a aproximadamente 5 g por día ayuda a disminuir la presión arterial, reduce las complicaciones de la hipertensión y puede ayudar a disminuir los gastos médicos y salvar a millones de personas en el mundo. Afortunadamente, ya existen campañas a nivel global para moderar la ingesta de sal, tratando de disminuir la cantidad de sal en

los productos comercializados, etiquetando el contenido de sal en dichos productos e incrementando la consciencia pública de los riesgos de ingerir un exceso de sal. Es importante este tipo de campañas en las regiones en vías de desarrollo.

### ***Referencias Sugeridas.***

- ✓ Alderman M. A Pinch of science. The New York Times, New York. 2012
- ✓ Alderman MH. Reducing dietary sodium: the case for caution. JAMA 2010; 303: 448-449
- ✓ Batuman V. Salt and hypertension: an evolutionary perspective. J Hypertens 2011; 1: 3 <http://dx.doi.org/10.4172/2167-1095.1000e106>
- ✓ Bibbins DK, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N Engl J Med. 2010; 362: 590-599
- ✓ Cutler JA. Prevention of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2: 404-414
- ✓ Exaire-Murad JE. Hipertensión arterial y sensibilidad a la sal. En: Sánchez Torres G, Baños de MacCarthy G (eds) Interiorización Cardiovascular 2. Hipertensión Arterial. Fisiopatología. Editorial Piensa, México. Primera edición. 2006: 19-38
- ✓ He FJ, Jenner KH, Macgregor GA. WASH-world action on salt and health. Kidney Int. 2010; 78: 745-753
- ✓ He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens. 2009; 23: 363-384
- ✓ Kurokawa K, Okuda T. Genetic and non-genetic basis of essential hypertension: maladaptation of human civilization to high salt intake. Hypertens Res. 1998; 21: 67-71
- ✓ Li X, Sun X., Jin L, et al. Worldwide spatial genetic structure of angiotensina converting enzyme gene: a new evolutionary ecological evidence for the thrifty genotype hypothesis European Journal of Human Genetics. 2011; 19: 1002-1008;
- ✓ Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell. 2001; 104: 545-556
- ✓ Nakajima T, Wooding S, Sakagami T, et al. Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 complete AGT sequences in chromosomes from around. The World Am J Hum Genet. 2004; 74(5): 898-916
- ✓ Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a “no-salt” culture. Circulation. 1975; 52: 146-151
- ✓ Smith WH. From fish to philosopher. Little, Brown and Company: NewYork.1953
- ✓ Taubes G. Hypertension. A DASH of data in the salt debate. Science. 2000; 288: 1319
- ✓ Taubes G. Salt, We misjudged you. The New York Times, New York. 2012
- ✓ Tekol Y. Irreversible and reversible components in the genesis of hypertension by sodium chloride (salt). Med Hypotheses 2008; 70: 255-259
- ✓ Valverde-Rodríguez C. La química de la vida. Yodo y hormonas tiroideas en la evolución de la humanidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Primera edición. 2011
- ✓ Weir MR. Salt intake and hypertensive injury in African-Americans. Am J Hypertens. 1995; 8: 366-344

## Capítulo 8

### DESADAPTACIÓN EVOLUTIVA AL ORTOSTATISMO.

Gustavo Sánchez Torres

#### **Evolución del Bipedalismo.**

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la postura humana ortógrada y la locomoción de ciclos armónicos de péndulos anatómicos es única entre los mamíferos. El bipedalismo de ciertos vertebrados se realiza por una biomecánica y una anatomía funcional muy diferente a la del *homo sapiens*. Desde luego el estudio de la evolución de la postura y marcha del ser humano ha sido de gran interés de antropólogos, arqueólogos, anatomistas, fisiólogos, evolucionistas, médicos y especialistas aledaños y no debe llamar la atención que se hayan expresado cerca de 30 hipótesis al respecto en los últimos 100 años. Así, han brotado ideas de que el bipedalismo ortógrado derivó poco a poco desde hace 7 millones de años de fuerzas selectivas engendradas en ambientes particulares como el de la sabana, de la vida arbórea o de ambos y desde fines del siglo pasado se ha acumulado suficiente evidencia arqueológica tocante a que la postura humana apareció en medios rocosos de tipo húmedo. En este siglo se acepta la teoría denominada anfibia generalizada, la cual sugiere que el bipedalismo comenzó en un ambiente arbóreo no alejado de las costas, lagos, lagunas o canales, donde los ancestros primitivos empezaron a caminar para encontrar alimentos dentro de aguas salobres ricas en calorías: peces, moluscos, crustáceos, etc., por lo que el mantener una posición bípeda y un deambular balanceando fue relativamente básico para desarrollar las características anatómicas y funcionales que favorecen aspectos energéticos y psicológicos inherentes a la marcha del *homo sapiens*; esta manera de pensar permanece acorde con las teorías desplegadas.

Como ya se mencionó, mucho se ha elucubrado acerca de la transformación cuadrúpedo-bípeda de los primates y de los hominoideos en especial. Desde luego, la investigación se ha centrado en estudios sobre remanentes óseos y elementos antropológicos homínidos o de primates superiores, por lo que se sabe relativamente poco de las adaptaciones fisiológicas que deberían ocurrir para que la postura y la caminata humana alcanzaran el status actual prevalente.

#### **Aspectos Anatómicos Óseos.**

El aspecto de andar y caminar de pie deriva del estudio de los vestigios óseos de series filogénicas pertinentes. Brevemente: los cambios ocurren en la pelvis, en la orientación de los huesos, de la extremidades inferiores con el tronco, en la remodelación de la cara: retraída de conformación vertical orificio occipital, alineado al atlas, entre otros, lo cual ocurrió *patri passu* desde hace millones de años.

#### **Importancia Evolutiva de los Síndromes de Intolerancia al Ortostatismo.**

Numerosos estudios consideran que los síndromes ortostáticos se deben a una disfunción de los mecanismos que mantiene una hemodinámica normal durante la puesta de pie y que fundamentalmente afecta a la barorreflexión temprana por factores etiopatogénicos diversos. Debe mencionarse que estímulos emocionales también pueden despertar el reflejo. El significado de este último comportamiento puede representar un escape a la realidad cuando el *homo sapiens* confronta un

ambiente hostil de cualquier índole (asaltos agresiones psicológicas, cambios de temperatura, confrontación a inmediatas situaciones dolorosas quirúrgicas u odontológicas y en forma clásica extracción de sangre, etc.). Experiencias en especies animales encuentran reacciones semejantes a las descritas (síndrome miedo-bradicardia por ejemplo: la zarigüeya en presencia de un depredador sufre un estado sincopal semejante a la muerte y despiden un olor desagradable que aleja al agresor). En primates la observación de una serpiente ocasiona algo parecido, curiosamente este comportamiento es más frecuente en individuos femeninos, lo que resalta lo arriba mencionados. En el siglo antepasado y en el principio del pasado era frecuente que las jóvenes “cloróticas” o sea pálidas (por anemia autoprovocada) tuvieran desmayos para atraer al sexo opuesto con fines casamenteros.

Obviamente este comportamiento que forma parte de lo que se ha denominado Teoría del Conflicto, la cual se piensa que existió desde la era paleolítica en el humano, utiliza reflejos, no necesariamente pero habitualmente ortostáticos, que de alguna manera promueven una orientación adaptativa.

### **El Síncope Vaso-Vagal como una Desadaptación Evolutiva.**

Si bien el síncope puede ser una manifestación benéfica en relación a situaciones adversas, en otro ángulo es parte intrínseca de patologías primarias que el homo sufre; así no debe llamar la atención las variadas causas que pueden provocar el desaguizado. La interrupción patológica de la barorrecepción refleja, se debe a diferentes causas como son: 1) cambios en la calidad de la sangre (anemia, trastornos hidroelectrolíticos), 2) alteraciones específicas cardiacas circulatorias (miocardiopatía, valvulopatía, infarto miocardio, etc.), 3) trastornos metabólicos hipoglicemia, acidosis diabética, desnutrición, etc., actúan como factores con potencial sincopal, cuya gravedad depende de las circunstancias clino-patológicas de los procesos involucrados.

El síncope infrablebostático “esencial” o primario en virtud de nuevas observaciones puede ser considerado como una desadaptación evolutiva al ortostatismo más que una genuina enfermedad.

Hay voces que consideran al síncope vasovagal en animales vertebrados o en humanos que forman parte de la llamada Teoría del Conflicto de tipo emocional u ortostático, como un rasgo cuyo origen está orientado a proteger el corazón o a promover un escape a la depredación habitual que existe en la naturaleza. En efecto, la supresión de la actividad simpática que sucede durante la instalación de un choque hemorrágico en algunas especies disminuye la actividad metabólica cardiaca y ahorra energía, ambos factores favorecedores de la sobrevivencia espontánea, mientras otros elementos compensadores se manifiestan (hipercoagulación, vasoconstricción selectiva, etc.). Por otra parte como ya se dijo, en circunstancias de depredación él síncope puede tener aspectos defensivos. No cuesta trabajo entender que el fenómeno evolucionó en tiempos remotos con un carácter protector cuando menos en ciertas especies. Ahora bien, independientemente de los aspectos benéficos, el estado sincopal estructural o dinámico tiene implicaciones médicas trascendentes cuyo origen real vale la pena conocer. Desde otro punto de vista este trastorno entra dentro de los procesos de desadaptación evolutiva.

### **Una Nueva Hipótesis Causal.**

Una de las más preciadas funciones que un ente bipedalista ortógrado tiene que cumplir es la preservación de la circulación nutricio-oxigenativa dentro de los límites requeridos por el metabolismo tisular del individuo y que menoscaba el flujo sanguíneo durante la ortostasis.

La evolución ha resuelto parcialmente el potencialmente dañino efecto gravitatorio creando condiciones hemodinámicas de normalización durante la puesta de pie y la deambulación mediante mecanismos mediados por la actividad neuroautonómica o por la puesta en marcha del “corazón periférico” (compensación músculo-venoso). Las 3 respuestas circulatorias al ortostatismo indican que la adaptación no es perfecta, aunque 2 de ellas resuelven el fenómeno hipocirculatorio ortostático elevando la presión arterial (la respuesta hipertensiva puede ser dañina a largo plazo, ver Capítulo 13). No es fácil entrever el porque de la falla hiporregulatoria aunque pueden esgrimirse algunas hipótesis:

- a) La evolución homínido-homo ocurrió con más rapidez que otros rasgos evolutivos y no hubo tiempo de afinación de los mecanismos compensadores.
- b) En la evolución cultural la selección natural implica una adaptación ortostática diferente a la ancestral, por ejemplo: hablar de pie, “prolongación del día” por la luz eléctrica, aumento de la actividad ortostática, función de vigilancia, desplazamientos más largos, etc., o sea no hubo tiempo de una adecuación congruente.
- c) Aunque no hemos encontrado observaciones en la literatura de peso bajo la nacer y síncope, el niño y adolescente sincopal suele tener menos masa corporal que los sujetos controles. La desnutrición fetal podría ocasionar una alteración del tejido autonómico, potencialmente favorecedora de los síndromes de intolerancia ortostática. Es una investigación reciente se encontró una asociación entre síncope e hipertensión arterial: el 51% de los niños y adolescentes con antecedentes de síncope vaso-vagal y prueba de inclinación positiva tuvieron una cifra de presión arterial elevada mientras que sólo el 13% de los controles la manifestaron, lo que se puede interpretar que se está enfrente de una fase temprana de la hipertensión arterial esencial. En el momento actual se conduce una extensión de esta observación. Recuérdese que la hipertensión esencial se ha vinculado a bajo peso al nacer.

Independiente de definir los factores incipientes del posible desajuste evolutivo conviene sugerir que de ser valedera la propuesta propondría varias situaciones:

- 1) Llenaría el vacío entre los mecanismos fisiopatológicos conocidos y el porque de su existencia.
- 2) Aspectos epidemiológicos: estos síndromes son más frecuentes en los niños y adolescentes y disminuyen cuando la edad avanza o sean los mecanismos adaptativos siguen evolucionando durante el desarrollo postnatal (“entrenamiento”, remodelación arterial, efecto del ejercicio, acostumbamiento a experiencias desagradables, etc.).
- 3) El fenómeno sincopal de los astronautas y de los confinados en cama por largo tiempo (o sea, la adaptación y desadaptación a ambientes carentes o no de gravedad) indica que el sistema necesita de periodos variables de “calentamiento” o entrenamiento para alcanzar un nivel óptimo, lo que no es raro en otros menesteres fisiológicos.

- 4) La adaptación al bipedalismo es un proceso complejo, intervienen numerosas relaciones no lineales lo que lo hace más vulnerable a disfunciones. Se dice que un motor “fino” (complicado) se descompone con más frecuencia que uno simple (mayormente sí tiene un defecto de fábrica). ¿Pasa lo mismo en el sistema adaptativo ortostático del humano? Siguiendo este pensamiento: el defecto de fábrica del síncope es producido por factores diferentes: genéticos, epigenéticos, ambientales, y se expresa con variabilidad en la población.
- 5) El conocer mejor el meollo de este problema médico redundará en un mejor manejo clino-terapéutico.

Podrían hacerse más preguntas pero la conclusión práctica es darse cuenta que se debe acrecentar la investigación al respecto, lo que en un futuro dará un panorama gratificante de esta interesante página de la evolución humana.

### ***Referencias Sugeridas.***

- ✓ Fredman CS, Biermann KM, Patel V, et al. Transcranial doppler ultrasonography during head upright tilttable testing. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 848-849
- ✓ González HA, Márquez A, Kostine K, et al. Vasovagal syncope, orthostatic hypotension and postural tachycardia syndrome. Is there a connection. In *Cardiac Arrhythmias*, 2006. Springer-Verlag Italia, Milan. 2004; 615-624
- ✓ González HA, Marques A, Kostine K, et al. Vaso vagal syncope orthostatic hypertension and postural orthostatic tachycardia syndrome. Is there a connection. En *Cardiac Arrhythmias 2003*. Edited by Antonio Raviele. Sprengr, Venice; 2003; 615-624
- ✓ González HA. Orthostatic hypotension. *Cardiol Rev.* 2001; 9: 339-347
- ✓ Mark AI. The Bezol-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 1: 90-102
- ✓ Mosqueda GR, Burlan R, Tank J. et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation.* 2000; 102: 2898-2906
- ✓ Niemitz C. The evolution of the upright posture and gait--a review and a new synthesis. *Naturwissenschaften.* 2010; 97(3): 241-63
- ✓ Paintal AS. Vagal sensory receptors and the reflex effects. *Physiol Rev.* 1973; 53: 159-227
- ✓ Sánchez-Torres G. Bipedalismo y el síndrome de intolerancia al ortostatismo. in Sánchez-Torres G, Guarner V (editors) *Cardiología Evolutiva* first edition Lulu.com Spain. 2012
- ✓ Steeten DHP, Anderson GH, Richardson R, et al. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med.* 1988; 11: 326-335

## Capítulo 9

### DISEÑO EVOLUTIVO PROINFLAMATORIO Y CON PROPENSIÓN A OBESIDAD E HIPERTENSIÓN

*María Esther Rubio-Ruiz, Ana Elena Peredo-Escárcega, Verónica Guarner*

#### **Introducción.**

Nuestros antepasados vivieron un estilo de vida cazador-recolector caracterizado por largos períodos de actividad física y una dieta alta en proteínas y con condiciones de escasez de alimentos por lo que se encontraban libres de aterosclerosis y diabetes. Durante la mayor parte de la historia humana, las principales causas de muerte fueron las infecciones y el hambre. Por lo tanto, las presiones evolutivas seleccionaron a individuos con grandes porciones del genoma dedicados a respuestas 1) inflamatorias y de inmunidad innata para contrarrestar las infecciones y permitir a los individuos sobrevivir traumatismos y 2) un genotipo ahorrador con la facilidad para almacenar grasa y enfrentar tiempos de escasez de alimentos, implicando la capacidad de resistencia a la insulina y la gluconeogénesis. El almacenamiento de grasa también favorecía la respuesta inmune proporcionando la energía necesaria que ésta requiere. Las enfermedades cardiovasculares actuales aparecen como consecuencia de la resistencia a la insulina y por respuestas inflamatorias las cuales fueron favorecidas durante la evolución. Los factores de riesgo para la aterosclerosis y la diabetes se superponen y la mayor propensión de los pacientes diabéticos a padecer aterosclerosis ha conducido a la hipótesis de que ambos comparten una base inflamatoria común y genética constituida por una inflamación de bajo grado causada por la secreción de citocinas proinflamatorias por los adipocitos. Nuestro genotipo ahorrador y proinflamatorio está ligado a la resistencia a la insulina, la diabetes y enfermedades cardiovasculares.

El aumento en la esperanza de vida, que también ha ocurrido en los últimos tiempos, también podría contribuir al síndrome metabólico, la diabetes y sus consecuencias cardiovasculares puesto que el envejecimiento causa un estado inflamatorio crónico de bajo grado. El envejecimiento se ha asociado con cambios inmunológicos, denominados inmunosenescencia, que se asemejan a los observados después de un estrés crónico o tratamiento con glucocorticoides. De hecho, en comparación con sujetos jóvenes, los ancianos sanos están más estresados y presentan una mayor activación del eje hipotálamo-hipofisis-glándula suprarrenal.

El envejecimiento es un proceso de remodelación dominado por adaptaciones continuas, las cuales incluyen una capacidad fisiológica para responder a los estímulos inflamatorios. Los procesos inflamatorios y anti-inflamatorios también se ajustan a la teoría del envejecimiento del pleiotropismo antagonico, el cual asume que la presencia de algunas variantes de genes que son favorables para la supervivencia del organismo joven en la etapa reproductivo o que fueron favorables en un ambiente ancestral plagado de estímulos inflamatorios se torna nocivo en una edad avanzada o en un ambiente óptimo con buena condiciones de higiene.

En este artículo discutiremos la posibilidad de que la epidemia de hipertensión, aterosclerosis y diabetes sean un resultado predecible con base en nuestros principios evolutivos. Las situaciones ambientales a las que no enfrentamos actualmente son muy distintas a las que nos adaptó nuestro diseño evolutivo y como consecuencia de

esto nos encontramos predispuestos a ciertas enfermedades como se resume en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Condiciones para las que los humanos no nos encontramos bien adaptados y las enfermedades a las que tenemos mayor predisposición como consecuencia de la mala adaptación en nuestras condiciones de vida actuales.

<b>Condición a la que los Humanos no Estamos Bien Adaptados</b>	<b>Condición a la que Nuestros Antepasados Estaban Adaptados</b>	<b>Enfermedades Causadas por Nuestra Mala Adaptación</b>	<b>Referencias</b>
Inflamación de bajo grado	Fuerte carga infecciosa con un sistema inmune muy activo	Riesgo incrementado para la aterosclerosis y el síndrome metabólico. Riesgo mayor a hipertensión	Ridker, 2002  Harrison y cols, 2011
Dieta abundante en carbohidratos	Hambre y necesidad de acumular grasa	Riesgo incrementado para la obesidad, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.	Pickup, 2004
Sedentarismo	Actividad física elevada	Resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2.	Ridker, 2002
Dieta alta en sal	Dieta baja en sal	Hipertensión	Batuman, 2012
Bipedalismo	Movimiento cuadrúpedo	Intolerancia al ortostatismo e hipertensión.	Sánchez-Torres, 2012
Longevidad	Vida media más corta	Incremento a la exposición a los factores de riesgo antes mencionados.	Bauer, 2005

### **Función Inflamatoria Aumentada por Nuestro Diseño Evolutivo y Sostenida por el Genotipo Ahorrador.**

Nuestros antepasados se enfrentaron a microorganismos comensales potencialmente mortales, plagas e infestaciones parasitarias crónicas, y por lo tanto a una mayor “carga infecciosa” a la que nos enfrentamos actualmente. La capacidad para resistir a esta carga podría haber dependido de la adiposidad y la selección de un genotipo ahorrador. Desde una perspectiva evolutiva, tejido adiposo constituye un almacén de energía. Sin embargo, el tejido adiposo también proporciona energía para el sistema inmunológico, el cual tiene un importante costo energético. La contribución de los almacenes de la energía para la función inmune ha quedado clara desde los primeros

estudios en los que se observa una reducida supervivencia en sujetos de bajo peso. Las Infecciones imponen una carga metabólica debido a la necesidad de sintetizar inmunoglobulinas y proteínas de fase aguda y otros procesos como la inflamación y la fiebre. Para cubrir estos gastos de infección, se requiere la liberación de factores lipolíticos, cortisol, glucagón y varias hormonas por el tejido adiposo. El sistema inmune representa una función prioritaria del tejido adiposo durante la desnutrición. El tejido adiposo ha sido considerado previamente como tóxico, pero puede ser más apropiado considerarlo como un activador de la función inmune para aumentar la protección contra las enfermedades infecciosas. Por lo tanto, las cargas variables de enfermedades infecciosas con la consiguiente activación de la función inmune emergen como un objetivo plausible de presiones de selección evolutivas. La inmunidad activa puede ser el antecedente común de la diabetes tipo 2, la hipertensión y la aterosclerosis, las cuales probablemente se desarrollan en paralelo. La respuesta de fase aguda inducida por citocinas puede ser parte de una activación generalizada del sistema inmune innato, y se encuentra estrechamente implicada en la patogenia de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones como la dislipidemia y la aterosclerosis.

### **Función Inflamatoria Aumentada y Enfermedades Cardiovasculares.**

Las enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis se caracterizan por una alteración crónica de la función inflamatoria y los principales marcadores de inflamación y la respuesta inmunitaria innata, incluyendo proteína C reactiva (CRP), la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y varias moléculas de adhesión celular están ligados a la ocurrencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular tanto en poblaciones saludables como en aquellas con enfermedad coronaria. Las citocinas inflamatorias implicadas en la inflamación vascular estimulan la generación de moléculas de adhesión endotelial, proteasas y otros mediadores, para que entren en la circulación en forma soluble. Estas citocinas primarias también inducen la producción de la IL-6, que estimula al hígado para aumentar la producción de proteínas de fase aguda como CRP. Además, las plaquetas y tejido adiposo generan mediadores inflamatorios. A pesar de la utilidad insustituible de los perfiles de lípidos del plasma en la evaluación del riesgo aterosclerótico, estos perfiles proporcionan un cuadro incompleto. El concepto de la participación de la inflamación en la aterosclerosis ha estimulado el descubrimiento y la adopción de marcadores inflamatorios de predicción de riesgo cardiovascular. La CRP es actualmente el mejor biomarcador inflamatorio validado. Además, el CD40, la adiponectina, la interleucina 18 y metaloproteasa-9 pueden proporcionar información adicional para la predicción del riesgo cardiovascular. Una mayor respuesta inmune también aumenta la vulnerabilidad de la placa ateromatosa. Un proceso inflamatorio aumentado puede ser un factor de aterogénesis, ruptura de la placa, de la agregación plaquetaria y la trombosis aguda.

### **Respuesta Inflamatoria Acentuada e Hipertensión.**

Los episodios inflamatorios agudos requieren de energía abundante y a menudo se acompañan de pérdida de agua local y sistémica. La pérdida de agua local es particularmente importante cuando el tejido inflamado tiene un área de superficie expuesta, tal como la piel o a las superficies internas del tracto gastrointestinal, respiratorio y urogenital. Otro ejemplo de la pérdida de agua es la transpiración

insensible. La pérdida de agua por transpiración puede ser muy alta durante los episodios inflamatorios agudos. El agua también se pierde a través de la activación del ciclo de Cori en el que el tejido inflamado produce lactato, el cual es convertido en glucosa en el hígado por gluconeogénesis, con la utilización de cinco moléculas de agua para reactivar una molécula de lactato. Además, la activación de una respuesta inmune adaptativa adecuada con la proliferación de las células B y T y con la proliferación de las células inmunes innatas (neutrófilos, monocitos) en los órganos linfoides primarios y secundarios necesita enormes cantidades de agua. Las pérdidas de agua descritas anteriormente no son pérdidas locales (hígado, músculo, tejido graso, los órganos linfoides y otros) sino sistémicas y podrían afectar la presión arterial.

Para contrarrestar la pérdida de agua sistémica durante los episodios inflamatorios agudos y eventos tales como trauma, hemorragia, y quemaduras, se activa un sistema de retención de agua. La reacción de la retención de agua apoya el proceso proinflamatorio y ayuda a eliminar el agente infeccioso. Los elementos fundamentales de este sistema son el sistema nervioso simpático (SNS), que activa la vía de la renina-angiotensina-aldosterona, y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) con la participación de la ACTH, la aldosterona y el cortisol.

En la inflamación crónica, en contraste con la inflamación aguda, no hay pérdida de agua sino por el contrario ganancia; hay aumento de la generación de agua en los tejidos inflamados y la activación continua del sistema de retención de agua. Esta combinación conduce a un aumento neto del volumen de fluido sistémico, el cual podría ser la base de la hipertensión esencial. Algunas hormonas que participan en la retención de agua, como la angiotensina II tienen actividades proinflamatorias. La angiotensina II utiliza una cascada importante de la de señalización proinflamatoria que incluye la activación del NF-kappa B de manera similar a como lo hace el TNF. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona por los inhibidores de la de la enzima convertidora o por los antagonistas del receptor de angiotensina II tienen también efectos antiinflamatorios. La hormona angiotensina II, la cual se utiliza en la retención de agua puede ser considerada como un inmunomodulador.

Además, los estímulos que favorecen la hipertensión como la angiotensina II y la sal producen una elevación en la presión moderada (prehipertensión), en gran medida debido a estímulos a nivel central y por efectos directos sobre el riñón y la vasculatura. Esto conduce a la formación de antígenos nuevos, promoviendo la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T activados entran al riñón y a los vasos y las señales derivadas de estas células tales como la IL17 promueven la entrada de otras células inflamatorias como los macrófagos. Las células inflamatorias liberan citocinas que causan vasoconstricción y promueven la reabsorción de sodio y agua, provocando a la larga, hipertensión severa.

### **Función Inflamatoria Aumentada y Desarrollo del Síndrome Metabólico y la Diabetes.**

Existen cada vez más pruebas de que una respuesta de fase aguda inducida por citocinas se encuentra implicada en la patogenia de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones como la dislipidemia y aterosclerosis. Una concentración elevada de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la interleucina-6 predicen el desarrollo de diabetes tipo 2 y varios fármacos con propiedades antiinflamatorias disminuyen las concentraciones de las proteínas de fase aguda y la glicemia (aspirina y

tiazolidinedionas) y posiblemente reducen el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 (estatinas). Entre los factores de riesgo para la diabetes de tipo 2, que también están asociados con activación de la inmunidad innata, se encuentran la edad, la inactividad física, ciertos componentes de la dieta, fumar, el estrés psicológico y el bajo peso al nacer. Otras características de la diabetes de tipo 2, como son la fatiga, los trastornos del sueño y la depresión, se deben probablemente a hiperCitocinemia y activan la inmunidad innata.

La obesidad contribuye a la inflamación en el MS y la diabetes a través de la liberación por los adipocitos, de diferentes mediadores inflamatorios. La obesidad es el resultado de una compleja interacción de factores en cada individuo, incluyendo: predisposición genética, dieta, metabolismo y ejercicio. El aumento de la masa de tejido adiposo, además de apoyar metabólicamente a la inflamación como se describió anteriormente, induce un estado de inflamación sistémica debido a un aumento en la secreción factores derivados de preadipocitos y de macrófagos que constituyen este tejido. Esta inflamación contribuye significativamente a la disfunción endotelial presente en las enfermedades cardiovasculares, desarrolladas como consecuencia de la MS y la diabetes. Recientemente, se ha descubierto que los adipocitos son una fuente importante de moléculas conocidas como adipocinas las cuales participan en la resistencia a la insulina, la diabetes, dislipidemias, coagulación, fibrinólisis, inflamación y aterosclerosis.

### **Moléculas Proinflamatorias y Resistencia a la Insulina.**

Las moléculas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo están implicadas como participantes activos en el desarrollo de resistencia a la insulina y en el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares asociadas con la obesidad. Algunos estudios en roedores sugieren que algunas adipocitocinas como la resistina causan resistencia a la insulina deteriorando la señalización normal de la insulina.

Existen evidencias recientes que indican que las vías inflamatorias están implicadas en la resistencia a la insulina. Los ácidos grasos libres también producen una inflamación de bajo grado en músculo esquelético y el hígado a través de la activación del factor nuclear-kappaB, dando por resultado la liberación de varias citocinas proinflamatorias y proaterogénicos. Así, los niveles elevados de ácidos grasos libres (debidas a la obesidad o a la alimentación alta en grasas) causan resistencia a la insulina en músculo esquelético y el hígado, y producen inflamación de bajo grado, la cual contribuye al desarrollo de enfermedades vasculares ateroscleróticas. Una señal clave para esta inmunidad/inflamación puede ser la leptina. Curiosamente, la leptina es conocida como mediador de los efectos del lipopolisacárido (LPS) inducidos por anorexia y fiebre. La resistencia central a la leptina (e insulina) es común en la obesidad.

### **Resistencia a la Insulina Incrementada Evolutivamente y Síndrome Metabólico y Diabetes.**

La medicina evolutiva considera que muchas enfermedades de hoy en día son resultado de una incompatibilidad entre nuestro diseño evolutivo y nuestro estilo de vida actual. Nuestros genes fueron seleccionados para adecuarnos a la nutrición y la actividad de nuestros antepasados a través de millones de años. El diseño seleccionado, permitió la supervivencia de nuestra especie, pasando por alto las dificultades ambientales. Hoy en día, las condiciones ambientales han cambiado y nuestro diseño evolutivo se enfrenta a nuevas condiciones para las que nos

encontramos mal adaptados y esta situación nos lleva a la obesidad, síndrome metabólico y la diabetes. El estudio de la nutrición de nuestros antepasados a lo largo de la evolución podría ayudarnos a entender la función de la insulina y resistencia a la insulina a través de la selección de un genotipo ahorrador y cómo estos genes podrían predisponer a enfermedades en un entorno con abundante fuentes de alimentos ricos en hidratos de carbono. La teoría del genotipo ahorrador o diabético fue propuesta por Neel en 1962. Se basa en estudios epidemiológicos en la parte occidental de Norteamérica donde hay una alta incidencia de diabetes tipo 2. La teoría propone que los genes “económicos o diabéticos” fueron seleccionados a lo largo de la evolución cuando el alimento era escaso y que han sido heredados hasta hoy. Estos genes permitieron a los individuos almacenar el exceso de comida como grasa cuando los nutrientes estaban disponibles y a utilizar estos almacenes durante períodos de hambruna largos.

La incidencia de diabetes, síndrome metabólico y obesidad es mayor en la población hispánica que en otras poblaciones. Este hecho se asocia con la presencia de una variante del gene del cassette de unión del transportador A1 (ABCA1) que se encuentra presente únicamente en las poblaciones nativas de América y sus descendientes. Este alelo disminuye la salida de colesterol, favoreciendo su acumulación intracelular, lo cual es favorable para los individuos que enfrentan períodos de hambruna. La teoría del genotipo ahorrador postula que las variantes de genes que favorecen el uso eficiente de la energía y su acumulación durante períodos de hambre, fueron seleccionados positivamente en épocas prehistóricas; pero que sin embargo, se asocian con enfermedades en las sociedades contemporáneas en las que la comida es abundante. Esta variante del gen también se ha asociado con la protección contra algunos desórdenes infecciosos o trombóticos ya que su delección produce resistencia contra la malaria cerebral en ratones. Estos datos concuerdan además con la presencia de esta variante del gen en poblaciones donde se padece dengue, fiebre amarilla y malaria.

El desarrollo de la agricultura y la domesticación de maíz, base de la dieta en Mesoamérica, constituyeron posiblemente las fuerzas determinantes de la selección natural. El maíz contribuía con aproximadamente el 75% del aporte de calorías para los Mayas ya que en la mesoamérica prehispánica la mayor parte de la energía provenía de los cereales en vez de la carne. Los agricultores primitivos enfrentaron pérdidas de sus cultivos y se seleccionaron genotipos resistentes para el hambre. La vida además se tornó cada vez más sedentaria. La adopción de hábitos de vida sedentarios los cuales contrastan con la vida más activa que llevaban los homínidos llevó también a un estado de salud deteriorado.

La acumulación de tejido adiposo, que es una consecuencia del genotipo ahorrador, además de actuar como un reservorio de energía capaz de adaptar el metabolismo a las fluctuaciones en el suministro de energía, incluyendo hambruna severa, es un activador del sistema inmune y desempeña un papel importante en la reproducción y crianza de los descendientes. El tejido adiposo está sujeto a la selección sexual, contribuyendo a una mejor aptitud reproductiva y afectando oportunidades de reproducción llevando la evolución a la selección de genotipos que incluyen esta característica. También contribuye a los mecanismos de regulación de la función reproductiva femenina. En particular, la hormona leptina producida por el tejido adiposo actúa sobre la disponibilidad de combustibles metabólicos en la madre para suministrar energía a la descendencia. El tejido adiposo constituye un almacén de

energía para el alto requisito que impone el desarrollo del cerebro humano y es especialmente importante en los primeros años de vida, cuando el cerebro compone de la mayoría de peso. También es un almacén grande de la energía en el recién nacido y el niño 16 y contribuye con la energía necesaria para el crecimiento.

### **Conclusión.**

Nuestros antepasados se enfrentaron a una mayor carga infecciosa y existieron fuertes presiones de selección para genes proinflamatorios, los cuales ayudaban a sobrevivir en estas condiciones. También se enfrentaron a períodos de hambruna que seleccionaron a individuos con un genotipo ahorrador con la capacidad de acumular reservas de grasa. La expectativa de vida más larga también ha aumentado la inmunosenescencia. Esos genotipos ancestrales ya no son necesarios para nuestro estilo de vida actual y estos genes nos pueden predisponer a la diabetes, la aterosclerosis y la hipertensión en los tiempos actuales y por lo tanto, pueden ser el origen de las epidemias de estas enfermedades. Antaño, las ventajas de un sujeto capaz de dar una buena respuesta inmune con una producción alta de citocinas (erradicación de la lesión) o con resistencia a la insulina moderada (protección contra periodos de hambre) superaban los inconvenientes de una posible aterosclerosis e hipertensión. Desde una perspectiva clínica y si estamos destinados desde el punto de vista evolutivo a estar en riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares, la prevención sigue siendo la medida más recomendable y eficaz. La prevención debe dirigirse principalmente a las personas con predisposición hereditaria.

### **Referencias Sugeridas.**

- ✓ Acuña AV, Flores DTK, Kruit J, et al. Hypoalphalipoproteinemia in populations of native American ancestry: an opportunity to assess the interaction of genes and the environment. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 92-97
- ✓ Amen-Ra N. Humans are evolutionarily adapted to caloric restriction resulting from ecologically dictated dietary deprivation imposed during the Plio-Pleistocene period. *Med Hypotheses*. 2006; 66: 978-984
- ✓ Arellano CO, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*. 2010; 19(14): 2877-2885
- ✓ Bauer ME. Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system. *Stress* 2008; 8(1): 69-83
- ✓ Beier JI, Guo L, von Montfort C, et al. New role of resisting in lipopolysaccharide-induced liver damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 325: 801-808
- ✓ Biesel W. Metabolic response to infection. *Ann Rev Med* 1975; 26: 9-20
- ✓ Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*. 2006; 6: 177-181
- ✓ Bogin B. From cavemen cuisine to fast food: the evolution of human nutrition. *Growth hormone and IGF research* 1998 8: 79-86
- ✓ Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system, *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1999; 876: 102-117
- ✓ Demas GE, Sakaria S. Leptin regulates energetic tradeoffs between body fat and humoral immunity. *Proc Biol Sci*. 2005; 272: 1845-1850
- ✓ Espinola-Klein C, Rupperecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 105: 15-21
- ✓ Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/pheno- type to thriftiness. *Diabetologia*. 1999; 42: 1367-1374

- ✓ Festa AD, Agostino RJr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102: 42-47
- ✓ Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2007; 128: 92-105
- ✓ Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1986-1991
- ✓ Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35: 595-601
- ✓ Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011; 57: 132-140
- ✓ Hünemeier T, Amorim CEG, Azevedo S, et al. Evolutionary responses to a constructed niche: ancient Mesoamericans as a model of gene-culture coevolution. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e38862. doi:10.1371/journal.pone.0038862
- ✓ Kobayashi R, Akamine EH, Davel AP. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet induced obesity in mice. *J Hypertens*. 2010; 28(10): 2111-9
- ✓ Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol*. 1998; 41: 177-209
- ✓ Lord G. Role of leptin in immunology. *Nutr Rev*. 2002; 60(10 Pt 2): S35-38
- ✓ Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001; 358: 971-975.
- ✓ Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*. 1962; 14: 353-362
- ✓ Norgan NG. The beneficial effects of body fat and adipose tissue in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21: 738-46
- ✓ Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1): 24-38
- ✓ Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998; 41: 1241-1248
- ✓ Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(3): 813-23
- ✓ Rainer H, Straub J. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state-known and new concepts in pathophysiology *Mol Med*. 2012; 90: 523-534
- ✓ Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 2-4
- ✓ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-843
- ✓ Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-126
- ✓ Sachot C, Poole S, Luheshi GN. Circulating leptin mediates lipopolysaccharide-induced anorexia and fever in rats. *J Physiol*. 2004; 561: 263-272
- ✓ Sahu A, Metlakunta AS. Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway of leptin signalling is impaired following chronic central leptin infusion. *J Neuroendocrinol*. 2005; 17: 720-726
- ✓ Schneider JE. Energy balance and reproduction. *Physiol Behav*. 2004; 81: 289-317
- ✓ Scrimshaw NS. Energy cost of communicable diseases in infancy and childhood. In: Schurch B, Scrimshaw NS (eds). *Activity, Energy Expenditure and Energy Requirements of Infants and Children*. Vienna: IDECG. 1990: 215-37.
- ✓ Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the common soil hypothesis. *Diabetes*. 1995; 44: 369-374
- ✓ Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444: 875-880
- ✓ Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004; 12: 962-971

- ✓ Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*. 2007; 56: 1881-1887
- ✓ Wells JC. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2006; 81: 183-205
- ✓ Wells JCK. Ethnic variability in adiposity and cardiovascular risk: the variable disease selection hypothesis. *International Journal of Epidemiology*. 2009; 38: 63-71
- ✓ Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 972-978

### SECCIÓN III. IMPORTANCIA CLÍNICA.

#### Capítulo 10

#### LA AUSCULTACIÓN EN LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

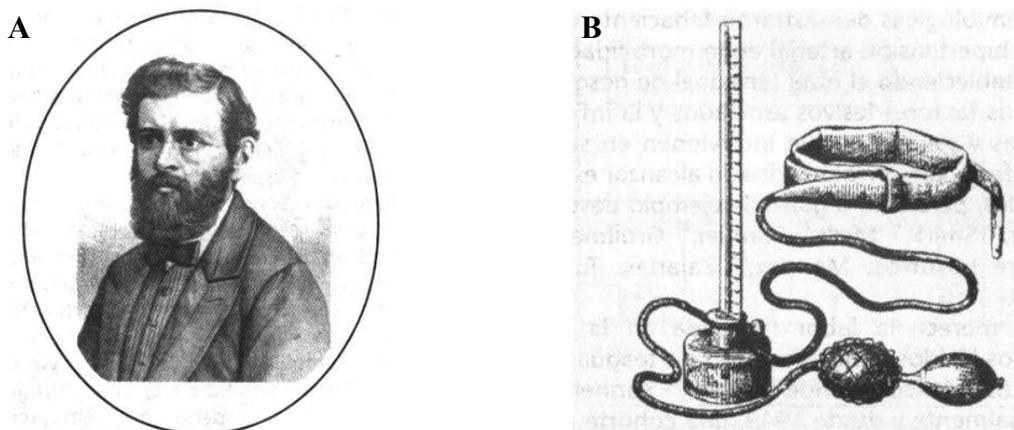
*Gustavo Sánchez Torres*

##### Introducción.

El estudio de la variable hemodinámica presión arterial constituye un fascinante capítulo de la medicina. La medición del parámetro surgió como una necesidad impostergable para definir la propiedad circulatoria básica del traslado de sangre vital a los tejidos, factor resaltado por investigadores pioneros que con observaciones relativamente simples delinearon la fuerza circulatoria: ora palpando el pulso y apreciando la distensión de sus paredes como factor presivo, ora cortando un vaso arterial para constatar que el chorro sanguíneo se proyecta más intensamente que el de una vena o bien midiendo la altura de la sangre en un tubo recto conectado a una arteria.

La instrumentación clínica nació gracias al ingenio de Von Basch, Riva-Rocci (Figura 1, A y B), Gower Stewart y Korotkoff, adelantadores de la esfigmomanometría auscultatoria, método práctico vigente de medición de la presión arterial, sin temor a equívoco parteaguas en la historia de la medicina. La preocupación del médico ha recaído en determinar cifras altas o bajas de la presión aórtica vinculadas a las urgencias médicas o bien niveles de un desenlace ominoso que deben ser modificados en un sentido preventivo (acorde con su carácter de factor de riesgo) o intrínsecamente terapéutico, o bien identificar cifras normales indicadoras de un estado saludable, sin preocuparse mucho de la fidelidad de las mediciones mismas.

Por otra parte, la presión arterial recogida por el método auscultatorio tiene limitaciones siendo las más conspicuas la subjetividad de la medición, el poco saber de la biología de la circulación, especialmente su variabilidad y el hecho del relativo pobre conocimiento físico del procedimiento, lo que se refleja en la disminución de la confiabilidad de las cifras obtenidas, por lo que recientemente se intenta explorar medidas atenuantes que se mencionan en este capítulo.

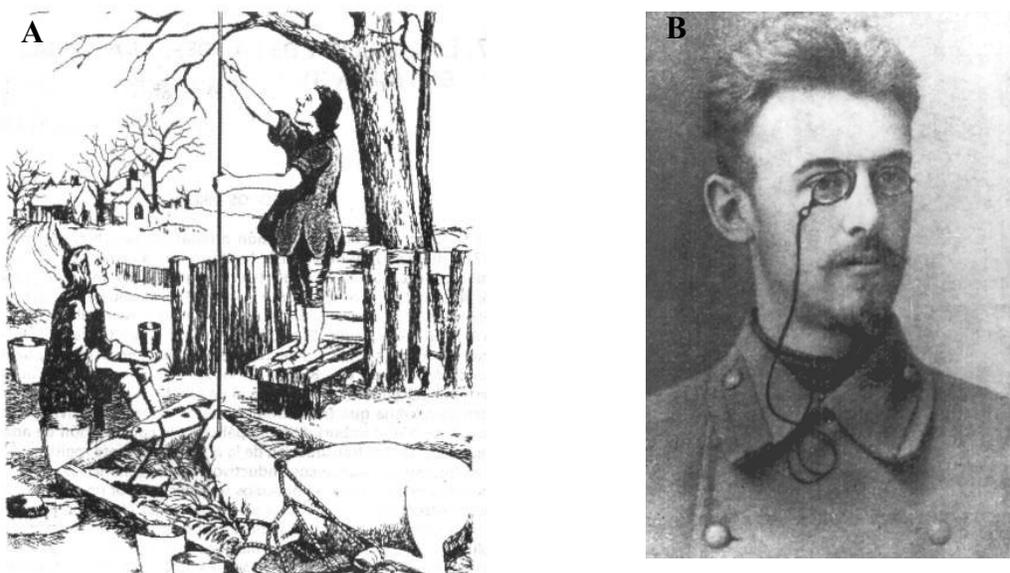


**Figura 1. A.** Dr. Samuel K. Von Basch. Adelantador de la esfigmomanometría compresiva (1883). **B.** Esfigmomanómetro de Riva-Rocci (1896).

## HITOS.

### Medición Cruenta de la Presión Arterial.

Stephan Hales (1773) midió por 1ª vez la presión arterial canulando la arteria femoral de una yegua con un segmento de traquea de ganso (diámetro 1/16 pulgadas) añadida con un tubo de vidrio (9 pies); así dejó subir perpendicularmente la columna sanguínea la cual llegó a una altura de 8 pies y 3 pulgadas (Figura 2A). El significado de este experimento pasó inadvertido; sin embargo, Poiseulle en 1828 canuló la arteria con un tubo lleno de mercurio (13.6 veces mas denso que la sangre) de forma de U, lo que propició la medición de la presión en un laboratorio cerrado, ya que la columna se desplazó a menos altura; desde entonces el parámetro se mide en unidades de mmHg. En estos experimentos debido a la inercia y resistencia de la columna fluida solo se obtiene la presión media y no se reflejan los niveles sistólico y diastólico. Estas modalidades se lograron en 1861 Marey, por un sistema de respuesta rápida (membrana de hule conectada a un tambor inscriptor). En los años siguientes numerosos equipos con las características señaladas fueron ideados: registros ópticos, electro-ópticos, de capacitancia, de inducción o tubos mecanoeléctricos como los sistemas de cuerda; que son los más usados a la fecha (principio: cuando un alambre se estira hay alteración de la resistencia eléctrica del mismo, este cambio es proporcional al grado de presión aplicada, lo que mide adecuadamente los cambios de presión).



**Figura 2. A.** Medición de la presión arterial en una yegua (Hales, 1773). **B.** N. Korotkoff creador del método auscultatorio (1905). Cortesía del Dr. Bruno Estañol.

Por su carácter cruento estos procedimientos sólo son utilizados como referencia de los métodos indirectos (el estándar de oro), en investigación o cuando se necesitan determinaciones hemodinámicas exactas.

### Los Métodos Indirectos.

Esfuerzos de investigadores tenaces culminaron con el desarrollo de una tecnología indirecta denominada esfigmomanometría compresiva la cual básicamente consiste en

lo siguientes: 1) aplicación de una contrapresión conocida superior a la presión arterial máxima que ocluya la arteria, y se manifiesta por una ausencia del pulso allende la obstrucción. 2) la oscilación pulsátil postcompresiva reaparece al disminuir paulatinamente la contrapresión y durante esta fase tiene amplitudes variables en relación al nivel contrapresivo; por debajo de la presión diastólica el pulso adquiere su forma y amplitud normales.

La presión intrabrazal a la que reaparece la primera evidencia del fenómeno pulsátil distal a la obstrucción, constituye el indicador de la presión sistólica. Los fenómenos de identificación del primer indicio circulatorio son de varios tipos: palpación, auscultación, oscilografía, enrojecimiento dérmico, ultrasonido, impedancia eléctrica, fonografía, etc., y han dado origen a metodología variada que en diferentes momentos histórico ha sido puestos en práctica (Cuadro 1). Entre más sensible es el reconocimiento del primer suceso pulsátil mayor exactitud tiene la determinación de la presión sistólica. La presión diastólica es más difícil de obtener; el momento manométrico del desinflado mínimo que reestablece la morfología del pulso y la desaparición de cambios inherentes al pulso semicomprimido señala el nivel de la presión diastólica.

**Cuadro 1.** Métodos de medición de la presión arterial.

Métodos	Detección	Equipo	Indicación en la práctica
<b>Directo</b>	Lumen arterial	Catéter intrarterial, transductor electrónico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermo en estado crítico</li> <li>• Investigación</li> <li>• Referencia hemodinámica</li> </ul>
<b>Indirectos (EC):</b>			
Palpación	Pulso arterial (radial, sobre todo)	2do y 3ro de los cojinetes distales de los dedos de la mano del explorador	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aduvante del método auscultatorio</li> <li>• Hipertensión, choque</li> </ul>
Oscilométrico	Oscilaciones intrabrazal	Acondicionador de señales analógicas, microcontrolador; <i>hardware/software</i> .	Medición automática: domiciliaria y ambulatoria
Auscultatorio	Ruidos arteriales de Korotkoff	Estetoscopio	Medición de médico, enfermera y población en general.
Ultrasonido Doppler	Movimiento de la arteria	Transmisor y receptor de ultrasonido	Determinación en el niño
Registro electrónico del pulso distal	Oscilación o pulso (retardo del intervalo Q-pP) arterial distal	Procesador de señales, CP, tarjeta A/D	Medición objetiva. Investigación

EC = Todos los métodos basados en la esfigmomanometría compresiva.

**Auscultación.** Por su sencillez y practicidad la obtención auscultatoria de la presión arterial, descrita por Korotkoff en 1905 (Figura 2B) ha sido aceptada en la estimación

clínica del parámetro y desde entonces se considera un parteaguas en la evolución de la medicina.

La medición de las cifras se efectúa durante la esfigmografía compresiva; el manguito o brazal se coloca en el tercio inferior del brazo y aplica la contrapresión, cuyo nivel es fácilmente visualizado en un manómetro de mercurio o aneroide conectado al sistema. La despresurización paulatina se acompaña de una secuencia de ruidos generados en cada pulso arterial cuya sonoridad se modifica a medida que desciende la contrapresión hasta desaparecer por debajo del nivel diastólico. Observaciones de varios investigadores han encontrado 5 fases en los cambios de esta secuencia de ruidos arteriales descubierto por Korotkoff (Cuadro 2, RK). La aparición del primer ruido se toma como índice de la presión sistólica y se ha suscitado una controversia en establecer el mejor indicador de la cifra diastólica (Cuadro 3). El último consenso al respecto recomienda el inicio de la fase 5 (último ruido de la serie o sea el comienzo del silencio auscultatorio) como el marcador de esta cifra utilizable en adultos, mientras que en niños se prefiere considerar la fase IV como signo de ello.

**Cuadro 2.** Secuencia o escala de los ruidos de Korotkoff.

Fases	Características acústicas	Significado clínico
I	Ruidos secos de intensidad variable.	Aparición del 1er. ruido de las secuencias: <i>signo de la presión sistólica.</i>
II	Igual que fase I + aparición de un soplo arterial.	Ninguno.
III	Ruidos agudos e intensos.	Ninguno.
IV	Amortiguamiento de los ruidos de la fase III; ruidos apagados.	Momento de la atenuación: <i>signo de la presión diastólica en niños y síndromes hiperdinámicos.*</i>
V	Desaparición de los ruidos de la fase IV; silencio auscultatorio.	Momento de la desaparición del último ruido: <i>signo de la presión diastólica en adultos.</i>

La duración de las fases no tiene aplicación clínica.

\* Ejercicio dinámico, insuficiencia aórtica, fiebre, hipertiroidismo, etc.

El origen de los ruidos K se ha atribuido a cambios vibratorios que suceden en las arterias situadas distalmente al lugar del estrechamiento dinámico transcompresivo, además de un componente de remolinos del flujo sanguíneo que ocasiona fenómenos soplantes. El ruido en si es producto de una distensión enérgica de la pared arterial originada por el gradiente de presión producido en el sitio estrecho y que radia distalmente a los tejidos vecinos y a lo largo del vaso.

La selección de la auscultación como método de referencia en la medición de la presión arterial se ha fundamentado por su relativa exactitud, por la facilidad de obtener los signos auscultatorios sistólico y diastólico y por la relativa sencillez de su instrumentación.

**Limitaciones.** No debe sorprender que la auscultación simple tenga limitaciones que han dado origen a establecer una serie de reglas para obtener cifras más confiables (Cuadro 3) ya que se trata de un método subjetivo que depende de recoger la secuencia de Korotkoff y cuya física subyacente no esta totalmente aclarada.

**Cuadro 3.** Algunas limitaciones en la práctica de la esfigmomanometría auscultatoria.

- Reacción de la bata blanca
- Pseudos-hipertensión
- Ruidos Korotkoff poro audibles
- Agudeza auditiva alterada (examinador)
- Ingestión aguda de alcohol
- Dolor, ansiedad
- Equipo dañado
- Brazal no ceñido
- Brazal inadecuado
- Antebrazo sin descansar
- Desinflación rápida o muy lenta
- Agujeros auscultatorios
- Ambiente ruidoso
- Error de paralaje
- Redondeo de cifras
- Sesgos del observador
- Deseo inmediato de orinar
- Brazal sobre ropa gruesa
- Ropa muy ceñida, etc.

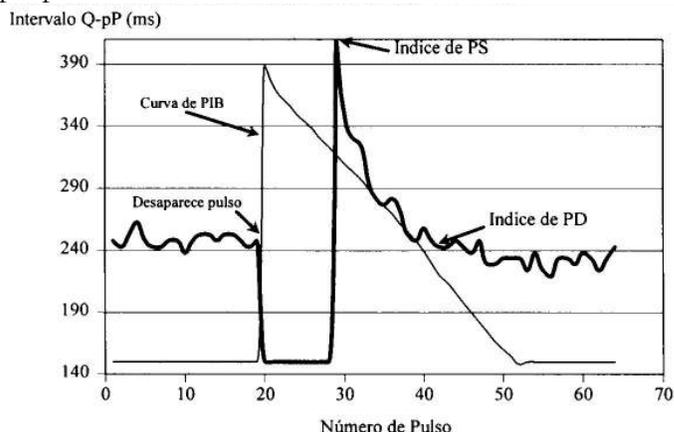
Por otra parte existen aparatos electrónicos automáticos disponibles para la medición aislada de la presión arterial o de su monitoreo ambulatorio por períodos de 24 horas o más. El instrumento consta de un esfigmomanómetro compresivo en el que el brazalete se infla por medio de una bomba o cilindro de gas (CO<sub>2</sub>, aire comprimido) a intervalos establecidos por programas computacionales y sistemas de medición automáticas de la presión (en los modelos ambulatorios se toman de 15 a 30 cifras en el día y de 30-60 en la noche) o a demanda del paciente. No todos los equipos comerciales llenan los criterios recomendado por la Asociación de Instrumentación Médica (USA), ya que una exactitud aceptable solo la tuvo 9 de 43 marcas. El registro ambulatorio de la PA no invasiva tienen varias ventajas: se elimina el error del observador, permite obtener registros impresos, valora los cambios de la PA durante las actividades normales del paciente y la respuesta a la terapia antihipertensiva. Sin embargo, los registros de presión de estos aparatos son menos exactos que los de tipo gráfico de nuevas tecnologías y no sustituyen la evaluación por el médico; de hecho con frecuencia se cometen errores.

**Otros Métodos de Medición.**

**Ultrasonido.** En los cristales de transmisión y recibimiento de ultrasonido se montan en el brazal compresor y detectan el acercamiento y el alejamiento debajo del brazalete compresor (efectos doppler) de las arterias; durante la toma. Por ello, el dispositivo debe estar alineado con el vaso que se explora lo que constituye cierta dificultad, y ello junto con su inaccesibilidad no ha propiciado su uso.

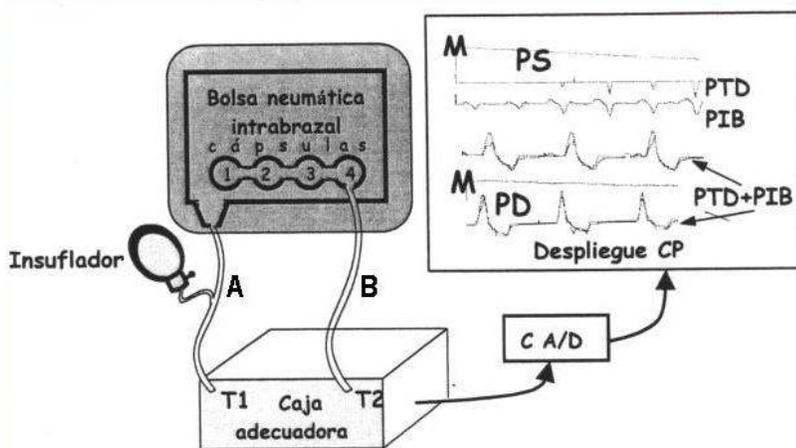
**Esfigmomanometría del retardo del pulso.** En la búsqueda de nuevas formas de obtener las cifras de presión y con la idea de que la medición auscultatoria en ambientes ruidosos tiene limitaciones y puede evitarse con la palpación de las arterias, pronto se encontró que el pulso distal durante la compresión esfigmomanométrica se retarda en relación al pulso contralateral o a cualquier otro elemento cardiovascular. Este fenómeno fue descrito en 1926 por Korns, pero no se aplicó en la medición de la presión arterial. El análisis gráfico del retardo señalado en relación a la onda Q del electrocardiograma reveló que el primer pulso que aparece durante la descompresión tiene un retardo máximo, el cual disminuye a medida que la presión del manguito intrabrazal decrece y que desaparece a nivel de la presión diastólica (Figura 3). La aparición del primer pulso (retardado) y la desaparición del retardo son indicadores de las presiones sistólicas y diastólicas respectivamente, fenómenos medibles en un esfigmomanómetro digitalizado. Comparando este método con el

auscultatorio de encontró buena correlación; sin embargo el procedimiento fue poco práctico lo que propició su abandono.



**Figura 3.** Cambios del Q-pP latido a latido al incrementar y decrementar la presión intrabrazal (Curva PIB). El intervalo Q-pP máximo es el índice de la presión sistólica. El índice de la presión sistólica (PD) se establece cuando el retardo distal del pulso desaparece.

**Brazalete capsulado.** La medición del retardo del pulso requiere obtener simultáneamente una oscilación proximal y una distal al sitio de compresión arterial. Después de varios intentos se encontró que un sistema de detección independiente constituido por 4 cápsulas vibratorias (brazal capsulado) colocado en el 1/3 inferior del brazal compresor de la esfigmomanometría compresiva, permite registrar el retardo del pulso distal dentro del brazal mismo mediante la obtención simultánea de los pulsos: proximal y distal; ello simplifica la toma de presión arterial. Este método denominado esfigmomanometría capsular intrabrazal electrónica se ha empleado con éxito en la práctica y consta de 2 sistemas de registro: el primero o proximal formado por un brazal de hule (bolsa de 14-44 cm) con 2 salidas: una registra la oscilación “proximal” (Figura 4A) y la otra permite mediante una bomba de insuflación proporcionar aire al brazal compresivo. El segundo sistema es el capsular independiente (Figura 4B) y capta la oscilación distal (sistema distal).

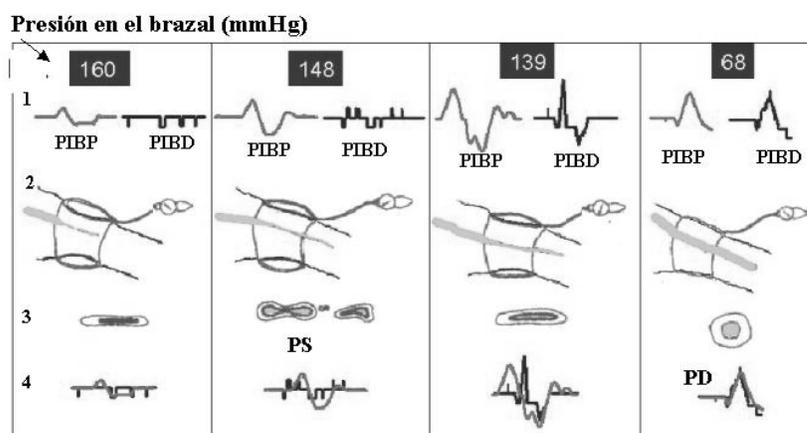


**Figura 4.** Brazalete capsular: A) sistema proximal, B) sistema distal. Las características del brazal permiten medir el retardo del pulso. PS= presión sistólica (1er pulso retardado del trazo del pulso transcompresivo distal). PD=presión diastólica (desaparición del retardo entre el pulso

transcompresivo distal (PTD) y el pulso proximal (PTP) medible con la imbricación (I) de las señales, M= manometría. C A/D= tarjeta convertidora analógica-digital.

Las bases científicas de esta medición estriban en lo siguiente: en un modelo de inyección de material plástico en vasos del perro se ha observado que la compresión externa de una arteria con un dispositivo esfigmomanométrico, se realiza en un punto cercano a la mitad del vaso comprimido y no en todo el segmento involucrado, como podría suponerse. Esto también se ha corroborado en un estudio angiográfico en el humano. El brazal capsular revela que la oscilación intrabrazal es la suma de 2 componentes: una pulsatilidad proximal (no retardada) y otra oscilación retardada obtenida por el sistema capsular. La captación simultánea de ambos pulsos permite medir intrabrazalmente el retardo en cuestión (Figura 5).

### Esfigmomanometría intrabrazal



**Figura 5.** Gráfica de la medición de la presión arterial mediante esfigmomanometría intrabrazal 1) despliegue de los pulsos precompresivo y distal, 2) dibujo de la compresión de la arteria humeral durante la contrapresión instrumental (cifras, mmHg, en los cuadros superiores), 3) grado de compresión de la luz arterial, 4) imbricación de los pulsos del apartado 1. **PS** y **PD** presiones sistólica y diastólica. **PIBP**=pulso intrabrazal proximal, **PIBD**=pulso intrabrazal distal

El empleo de la esfigmomanometría capsular intrabrazal digitalizada se ha utilizado en la práctica con buena aceptación aunque la rigidez de las cápsulas a veces molestan al enfermo, por ello se transformó el sistema rígido en una cápsula elástica la que después de varios ensayos en el Instituto Nacional de Cardiología se encontró que registraban mediante un esfigmomanógrafo diseñado en el mismo hospital la secuencia esfigmográfica de Korotkoff y pese auscultación los ruidos arteriales.

**Cuadro 4.** Ventajas de la esfigmomanometría digitalizada del retardo del pulso sobre la auscultación simple

- 1) Objetividad
- 2) Estar basado en un fenómeno físico reproducible
- 3) Graficabilidad y por lo tanto sistema apropiado para manejo matemático-computacional
- 4) Aplicabilidad en segmentos corporales
- 5) Utilidad en regiones poco accesibles a la auscultación
- 6) Verificación de la calidad de la medición en sí
- 7) Mayor exactitud que la medición tradicional

### **ESFIGMOMANOMETRÍA CAPSULAR INTRABRAZAL AUSCULTATORIA.**

Además de lo gratificante de la experiencia inicial obtenida con el procedimiento digitalizado que se acaba de mencionar pronto fue evidente que la auscultación directa de los ruidos de Korotkoff mediante el brazalete innovador facilita la medición presiva, lo que rápidamente propicio su introducción a la práctica cotidiana. Esta nueva medición simplemente se denominó auscultación capsulada. El adminículo recién mencionado se denomina cápsula auscultatoria estetoscópica elástica (caSTe) y se aplicó en la medición de la presión arterial. Como la arteria humeral transcurre en forma vertical en el brazo que la aplicación de la caSTe se realiza a lo largo del trayecto de la arteria y se coloca la cámara elástica compresiva en un brazalete común y corriente de toma de la PA. Esta se efectúa del mismo modo que la auscultación simple con las mismas reglas. Básicamente esta innovación permite percibir mejor los ruidos Korotkoffianos por la cercanía de las cápsulas al sitio de origen de los ruidos además de atenuar los ruidos adventicios por su configuración estructural. Estas sencillas propiedades originan una serie de ventajas sobre la auscultación simple.

### **Mediciones Gráficas Versus Subjetivas y Futuro.**

La físico-matemática de la mediciones electromecánicas biológicas requiere del desarrollo de procederes de un alto grado de objetividad y exactitud, exigencias de la investigación actual. La tecnología contemporánea de elevados costos y esfuerzo conjunta especialidades de diferente índole cuyos resultados hacen avanzar la ciencia. El traslado de estos logros a una práctica médica de todos los días y de promoción de la salud no deja de tener obstáculos. La tecnología actual debe abaratar precios y proporcionar una maniobrabilidad instrumental que garantice una aplicación extensa de alta calidad. En este momento este sentir está lejos de lograrse.

La accesibilidad a instrumentación digitalizada es mínima y por ello hay que resaltar el uso de los procedimientos clínicos habitualmente subjetivos que el médico y el paramédico utilizan en su labor.

En este sentido ocupa un lugar predominante el mejorar la auscultación de la presión arterial con innovaciones metodológicas accesibles, lo que se trata en este documento. Es muy posible que en los años venideros metodologías objetivas y subjetivas compitan dentro del rigor de la medicina. La accesibilidad (incluyendo la económica) y la exactitud de las mediciones serán los ingredientes que en futuro normarán el actuar médico.

### ***Referencia Sugerida.***

- ✓ Amiran UR, Gordon M. Origin of Korotkoff sounds. American Journal of Physiology 1970; 218: 524-529
- ✓ Benson H. Blood pressure measurement and definition of hypertension. En Hypertension; Mechanism and Management: Onesi Kin KE and Moyer JH. Grune Stration. New York and London 1973: 1-8
- ✓ Chubanian A, Bakvis GL, Black V, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressive. The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572
- ✓ Dawawe TR, Kannel WB, Revotskie N, et al. The Framingham inquiry. Proc Roy Soc Med 1962; 55: 265
- ✓ Geddes ZA. The direct and indirect measurement of the blood pressure. Year book Medical Publishers. INC Chicago 1970: 70-106
- ✓ Gowers WR. The state of the arteries in Brigh disease. Brit MJ 2: 747-745. En: Classics of cardiology. Frederick A Willius 1941 (Mosly Company)

- ✓ Hales S. Statical essays containing haemostatic or, an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood vessels on animals. Mencionado por Willius FA and Kays (Eds). Cardiac Classics. New York: Dover 1941: 129-133
- ✓ Infante O, Sánchez TG, Martínez MR, et al. Medición de la presión arterial utilizando el retardo del pulso distal. Cuaderno de Engenharia Biomédica 1997; 13: 81-92
- ✓ Kigen A. Biglerterscheinnungen. Viena, Urban a Schwartzenberg 1883
- ✓ Korns HM. The nature and time relations of the compression sounds of Korotkoff in man. Am J Physiol 1926; 76: 247-264
- ✓ Korotkoff NS. Concerning the problems of the methods of blood pressure measurement. J Hypertens 2005; 23: 5.
- ✓ Krakoff LR, Eison H. Effect of ambulatory monitoring on the diagnosis and cost of treatment for mild hypertension. Am Heart J 1988; 116: 1152-1154
- ✓ Marey EJ. La methode graphique dans les sciensces experimetnales et principalment en physiologie en Medicine, Paris Masson 1878
- ✓ Markando MD, Duneclift S, Carney C. The mercury sphygmomanometer should be abandoned before is prescribed. J Human Hypertension 2000; 14: 31-36
- ✓ Miranda ME. Utilidad del monitoreo ambulatorio de la presión arterial. En Factores de riesgo cardiovascular e insuficiencia cardiaca. Editores A. Orea, L. Castillo, GG. Rodríguez, McGraw Hill 2005: 247-260
- ✓ Mule G, Nardi E, Andronico C, et al. Relationship between 24 hrs blood pressure load and damage and mild and moderate essential blood pressure. Blood Pressure Mont 2001; 6: 115-123
- ✓ O'Brien E. Replacing the mercury sphygmomanometer. MJB 2000; 320: 815-816
- ✓ Poiseuille JLM. Recherché sur la force du coeur aortique. Extracts des teces soutennves dans les Froims Facultes de Medicine de France. Arch Gen Med 1828; 18: 550
- ✓ Riva-Rocci S. Un nouvo sfigmomanometro. Gazz Med Torino 1896; 47: 981-1001
- ✓ Roger MA, Small D, Buchan DA y Cols. The home monitoring service improves measure of blood pressure in arterial hypertensive patients. Ann Int Med 2001; 134: 1024-1032
- ✓ Sánchez-Torres G, Gutiérrez EF, Monroy JR, et al. Correlación entre los métodos intrarteral directo y la esfigmomanometría auscultatoria en la estimación de la presión arterial sistémica. Arch Inst Cardiol Mex 1977; 47: 673-683
- ✓ Sánchez-Torres G. Las bases científicas de la medición de la presión arterial. Princ Cardiol 1995; 9: 31-38
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante O, Sánchez MG, et al. Esfigmomanometría transcompresiva intrabrazal. Un nuevo método de medición de la presión arterial. Sociedad de Hipertensión Arterial de México 10º Congreso Nacional, Mayo 2002, resumen 9
- ✓ Sánchez-Torres G. La medición de la presión arterial en la práctica. En Hipertensión Arterial. Fundamento e impacto poblacional. ISBN 968-882-068-7, 2002: 103-120
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante VO, Martínez MR, et al. Presopulsometría intrabrazal: un método incruento de medición continua de la presión arterial. IFMBE Proc, III CLAEB, Joao Pessao, Brasil. 2004; 5(1): 733-736
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante VO, Martínez MR. Auscultatory and sphygmomanographic measurement of blood pressure. An innovation of a sphygmoscopic cuff. School of Doctoral Studies (European Union) Journal. 2012: 133-137
- ✓ Stolk M, Sjonell G, Astrom N, et al. The reproducibility of auscultatory measurement of arterial blood pressure. A comparative of the standard and a new methodology. Am J Hypertens 1990; 3: 697-703
- ✓ Traube M. Verberden sussamonday von Hersund. Nieren Kranfhesten, Berlin 1856, citado por Fishberg AM. Hypertension and nephitis. 5<sup>th</sup> Ed. Lea & Fishberg. 1955: 673-675
- ✓ Von Basch SK. Verber latente arteriosclerose and deren Beziehung su Fettle bigig keit. Herzer Kran
- ✓ Zokopoulos NA, Nanas SN, LeKapis JP, et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure in essential hypertension. Blood Pressure Mens 2001; 6: 41-45

## Capítulo 11

### SÍNDROME DE INTOLERANCIA AL ORTOSTATISMO.

Gustavo Sánchez Torres

#### Evolución del Bipedalismo.

El *homo sapiens* pertenece a la superfamilia hominoidea (familia Homo) del orden primate y con estos comparte una serie de funciones, empero desde hace 2 millones de años ha desarrollado otras características que lo distinguen de ellos (Tabla 1). La adquisición de los elementos distintivos fue posible por el desarrollo de una serie de adaptaciones anatómicas y antropológicas que será tratada brevemente en este capítulo centrado en el tema del bipedalismo (hipertensión arterial esencial) que sin duda es un factor primordial en el desarrollo de las incapacidades mencionadas. En el presente capítulo se analiza el síndrome de intolerancia al ortostatismo teniendo en cuenta su posible origen evolutivo.

**Tabla 1.** Diferencias y semejanzas entre primates y humanos.

<b>Funciones compartidas</b>	<b>Características Humanas</b>
1) Visión binocular y estereoscópica.	1) Bipedalismo ortógrado.
2) Visión coloreada.	2) Cerebro grande con relación al tamaño del cuerpo.
3) Dextrecidad manual.	3) Comportamientos flexibles de adaptación a diferentes ámbitos, alimentos y estilos de vida.
4) Oposición del primer dedo de la mano.	4) Redes neuronales hominizadas capaces de entrever experiencias futuras.
5) Alimentación omnívora.	
6) Tendencia a vivir en grupos sociales complejos.	
7) Actuación dependiente de experiencias adquiridas.	

#### Fisiología del Ortostatismo.

Desde el punto de vista de la fisiología cardio-circulatoria la postura normortostática depende de la puesta en marcha de una serie de factores que adecuan el volumen sanguíneo a las adaptaciones que realiza la circulación de los músculos estriados, por lo que se hará una breve alusión al respecto.

El sistema nervioso autónomo es el principal regulador neural de la circulación y de la presión arterial a corto plazo y realiza su función a partir de reflejos de regulación del tono vasomotor y que involucran efectos sobre el gasto y la frecuencia cardiaca. La regulación se lleva a cabo a partir de mecanismos endoteliales, sustancias vasodilatadoras y constrictoras y estímulos emocionales, térmicos y neuronales. Básico en el entendimiento de estos procesos es el resaltar la actividad del reflejo barorreceptor, la capacidad del lecho esplácnico mesentérico y de fenómenos de autorregulación, lo que se hará a continuación.

#### El Fenómeno Barorreceptor y Otros Reflejos Circulatorios.

En 1866, Cyon y Ludwig descubrieron el nervio aórtico depresor y un arco reflejo que mantiene la presión arterial dentro de una franja más o menos fija. El arco está constituido por neuronas barorreceptoras de la adventicia del arco aórtico, carótidas y subclavias y que responden al estiramiento o a la deformación mecánica; la vía eferente está formada por ramas de los nervios glossofaríngeos y vago que hacen sinapsis con el núcleo del tracto solitario (NST) y con el núcleo motor dorsal del

vago, situados en la región dorsal del bulbo, además intervienen en la formación reticular ventrolateral y en los núcleos supraópticos y paraventriculares.

La actividad barorreceptora tiene la protestad de inhibir la actividad tónica de los centros vasomotores ocasionando disminución de la contracción miocárdica, vasodilatación arteriolar, venodilatación y bradicardia sinusal mediante una estimulación vagal. La respuesta eferente es difusa y se hace por las vías autonómicas conocidas. La actividad barorreceptora se atenúa cuando disminuye el estiramiento de los mecanorreceptores vasculares y ello incrementa la liberación de norepinefrina cardíaca o renal. En el ser humano este reflejo es más sensible para combatir bajas de presión arterial que para atenuar elevaciones excesivas.

La regulación cardiovascular ejercida por este reflejo depende de una variedad de neuropéptidos transmisores como son: la substancia *P* y el ácido L-glutámico en el núcleo del tracto solitario; la acetilcolina en los núcleos ambiguos y motor-dorsal del vago (NMDV), y receptores colinérgicos del tipo M2 median efectos en las neuronas rostrales del área C1 y en las sinapsis gabaérgicas de los centros bulbares. La angiotensina II, la serotonina y los opioides aplicados al NMDV y al NTS también evocan respuestas cardiovasculares.

Otros reflejos circulatorios están mediados por mecanorreceptores cardíacos no encapsulados, que se unen a fibras mielínicas vagales situados en el atrio y los ventrículos, y que cuando se distienden producen una taquicardia refleja (por aumento del tráfico simpático eferente cardíaco) y una disminución de la actividad simpática renal (vasodilatación). También se han descrito reflejos depresores que se excitan por hipodistensión del ventrículo izquierdo (a través de fibras desmielinizadas, reflejo de Bezold-Jarish). Estas actividades previenen excesos de volumen central y también inhiben la liberación de vasopresina y la actividad del sistema renina-angiotensina.

### **Capacitancia Esplacno-Mesentérica.**

Esta región se caracteriza por tener un volumen circulatorio alto y una resistencia baja es básica en el establecimiento de un estado de normotensión arterial. Durante el ortostatismo y cuando la presión arterial baja parte de este reservorio sanguíneo se traslada a la región supraflebotática torácica que constituye el llamado volumen central (corazón, pulmón, arco aórtico y carótidas) y a través de barorreceptores de alta y baja presión estimulan el reflejo que tiende a mejorar los parámetros hemodinámicos desviados. Las arterias y venas mesentéricas están dotadas de una importante inervación simpática. La venoconstricción alfa-adrenergica esplácnica se inicia con la estimulación del gran nervio esplácnico que conecta con el ganglio celiaco de donde parten las fibras postsinápticas hacia las células de la columna intermedia (T4-T9) y de aquí a centros superiores.

La trascendencia del lecho esplacno-mesentérico es de suma importancia para mantener la normopresión. La alteración experimental o clínica de esta vía ocasiona hipotensión ortostática por lo que se considera que la anormalidad interviene en la génesis del síncope vaso-vagal. De hecho, en el individuo diabético esta situación provoca desmielización y pérdida de axiones, lo que sugiere daño de las fibras preganglionares.

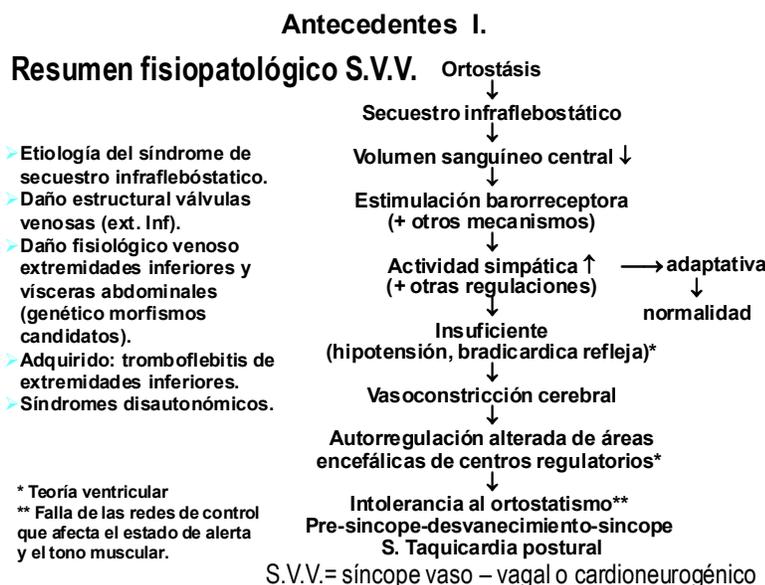
### Autorregulación.

Otro ingrediente que interviene en la fisiopatología del síncope es la autorregulación cerebral término que indica que la perfusión cerebral se mantiene normal dentro de cambios de nivel presivo que en condiciones normales fluctúan de 50-150 mmHg pero que en situaciones de síncope o de hipertensión arterial alcanzan extremos más amplios. Se trata de un mecanismo protector del encéfalo y durante el ortostatismo puede compensar y evitar manifestaciones clínicas, pese a la existencia de grandes cambios en el parámetro tensional. La falla autorregulatoria explica la aparición de la pérdida del estado de alerta que define el síncope.

### Síndrome de Intolerancia al Ortostatismo por Secuestro Sanguíneo Infraclebotático.

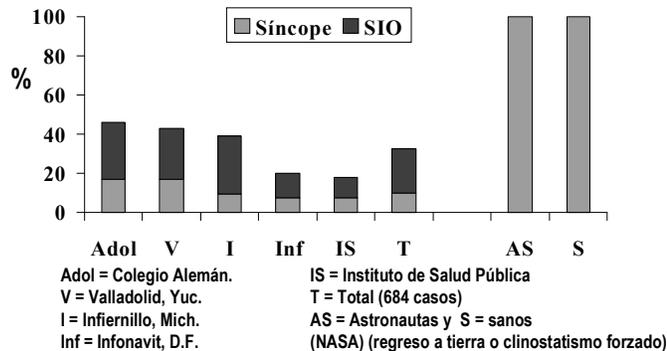
Con este nombre se identifican aquellos trastornos del estado de alerta precipitado por el cambio habitualmente brusco de la posición clinostática o sedente a la postura ortostática y que han recibido varios nombres: síncope vaso-vagal, síncope cardio-inhibitorio, síncope cardioneurogénico. Este proceso es una intolerancia a la posición erecta originada por un secuestro de volumen infraclebotático, o sea, en vísceras abdominales y extremidades inferiores, de cerca de 600 c.c, el cual mediante una serie de mecanismos compensadores intenta mejorar la isquemia cerebral inicial que la postura despierta y que involucra la participación de redes de control circulatorio que ocasionan vasoconstricción arterial, taquicardia sinusal postural y aumento del retorno venoso. En caso de falla de estas respuestas ocurre una pérdida total del estado de alerta y de la actividad muscular tónica con caída al suelo (síncope) que suprime el efecto ortostático y favorece el retorno de la debacle circulatoria hacia la normalidad.

Cuadro 1. Ver texto.



Aunque rara vez mortal este síndrome ha sido intensamente estudiado por su peculiar patogenia, y por entrar en el diagnóstico diferencial de otros síncope hemodinámicos y metabólicos de graves consecuencias. En la Figura 1 se destacan la frecuencia de aparición del síndrome o la población por actividades específicas.

## Síndrome de intolerancia al ortostatismo (SIO)



**Figura 1.** Prevalencia del síndrome de intolerancia al ortostatismo en diversas poblaciones en la ciudad de México. Se agrega el fenómeno presente en astronautas al regreso a la tierra.

Los rasgos epidemiológicos son interesantes: el proceso es más frecuente en la niñez tardía y en la adolescencia, predomina en el sexo femenino y en sujetos confinados a clinostatismo forzado o en astronautas en su regreso a la tierra, lo que resalta el vínculo entre los efectos circulatorios de la gravedad terrestre y el síndrome y que pone en relieve su génesis dinámica más que estructural. Se trata de una genuina alteración de las redes de control circulatorias con aspectos cualitativos y cuantitativos que interesan la básica función bipedista hómica.

La fisiopatología resalta la participación de redes de control circulatorio regional y global. El cuadro se inicia, como ya se mencionó, con un secuestro de volumen sanguíneo en la región corporal infralebostática, identificada desde el nivel de la aurícula derecha hasta abajo. Por el efecto de la gravedad, ocurre una acumulación sanguínea sobre todo en el territorio venoso de las extremidades inferiores y de las vísceras abdominales. El retorno venoso a la aurícula derecha disminuye y el volumen sanguíneo central también lo hace, lo que menoscaba el gasto cardíaco izquierdo y la perfusión cerebral con las consecuencias clínicas siguientes: inquietud, mareo referido como oscurecimiento de la visión, taquicardia, inestabilidad motora y fenómenos autonómicos típicos (palidez, sudoración, náuseas, molestias abdominal) que suele culminar (pre-síncope) con bradicardia caída al suelo, lo que suprime el efecto gravitacional y favorece una pronta recuperación de las manifestaciones cerebrales.

Estas manifestaciones se intentan atenuar por la puesta en marcha de las redes de control: a nivel cerebral y periférico ocurre una vasoconstricción que puede mejorar la perfusión de los centros y ello preservan el estado de alerta y el tono muscular esquelético. Las redes barorreceptoras carotídea y renal intentan mejorar la perfusión encefálica mediante una importante actividad simpática generalizada, acompañada en algunos territorios de inhibición parasimpática. La compensación a veces origina una verdadera taquicardia sinusal postural, la que suele ser efectiva para evitar el síncope propiamente dicho. Recientemente en nuestro departamento (Desarrollo de Tecnología Electro-Mecánica, INCICH) se investiga si la respuesta interviene en la patogenia de la hipertensión esencial.

Ya se dijo que el desplome corporal del síncope con su bradicardia constituye una medida extrema para suprimir el efecto gravitacional y restaurar la función circulatoria.

La etiología del proceso involucra las situaciones mencionadas en la Tabla 2, factores que actúan sobre las redes de control circulatorio, pero todavía existen puntos oscuros fisiopatológicos por esclarecer.

### **Respuestas Ortostáticas.**

La respuesta circulatoria al ortostatismo se ha clasificado en 3 categorías: una hipotensiva que subyace la fisiopatología del síncope que nos ocupa, una normotensiva en la que la presión arterial no varía substancialmente y otra hipertensiva en la que las cifras de presión arterial se elevan. La primera ha sido estudiada con intensidad y aunque no totalmente aclarada su fisiopatología, se invoca, como ya se dijo, una disfunción sistémica autonómica que impide compensar el efecto gravitacional ortostático de la región infraflebostática del organismo. La fisiología de la segunda respuesta o sea la normal ocurre en la mayoría de los casos y resalta la efectiva adaptación característica de una hemodinámica normal.

La respuesta de intensidad aumentada ha sido poco estudiada. En algunas observaciones se ha constatado que la presión arterial diastólica se eleva más de 50 mmHg durante la puesta de pie, lo que es debido a una estimulación simpática exagerada parecida a lo que ocurre en la hipertensión arterial y desencadenada por el secuestro sanguíneo inicial postural o por hipersensibilidad betadrenérgica. Lo mismo pasa con la frecuencia cardiaca, y ello origina el síndrome de taquicardia sinusal postural, situación que suele acompañar estados presíncopales interrelacionados con el síncope cardioneurogénico. Por lo que respecta a la elevación de la presión arterial en el Capítulo 13 de este libro se trata este asunto.

### **Aspectos Hemodinámicas.**

Recientemente en el Instituto de Cardiología Ignacio Chávez de México se ha desarrollado una metodología incruenta que permite estudiar la circulación central y periférica mediante un equipo diseñado por nosotros (esfigmoquineto-cardiografo) que detecta oscilaciones pulsátiles en brazos, antebrazos, piernas, regiones carotídeas, y pared anterior del tórax donde recoge vibraciones forzadas provenientes de las paredes anterior, posterior del ventrículo izquierdo (VI) y de la pared libre del VD denominadas quineto-cardiogramas anterior (QCGant), posterior (QCGpost) y derecho (QCGder), respectivamente.

Además hemos logrado detectar el pulso arterio-ocular que permite estudiar aspectos fisiopatológicos de la patología cardiovascular, lo cual con frecuencia produce manifestaciones oftálmicas. En el síndrome de intolerancia al ortostatismo (especialmente el presíncope y el síncope vasovagal) la detección del pulso óculo-arterial puede tener importancia diagnóstica, como se ha observado aún en fases alejadas de las características crisis de hipoperfusión cerebral.

Por otra parte, también de diseño creado en el Instituto señalado, se desarrolló un sistema gráfico de obtención de la presión arterial mediante el registro del retardo del pulso que ocurre entre las porciones proximal y distal de la arteria humeral durante la realización de una manometría tradicional modificada. El método denominado esfigmomanometría capsular compresiva utilizada un brazalete añadido con cuatro cápsulas fonendoscópicas que obtiene los latidos distales retardados en el sitio post-

oclusivo central de compresión que el brazale de tipo comercial produce (brazalete “capsulado”) y que indica las presiones sistólica (aparición del primer pulso distal retardado) y diastólica (desaparición del retardo pulsátil por el registro de pulsos simultáneos pre y post compresivos).

La comparación de esta medición versus la auscultatoria revela ventajas como son: mayor exactitud, graficabilidad, reproducibilidad y por tener base subjetiva una menor subjetividad.

**Tabla 2.** Principales entidades asociadas con el síndrome de intolerancia ortostática.

<b>Secundarias</b>	<b>Primarias</b>
• Esclerosis múltipe	• Síncope vaso-vagal infrabostático
• Cáncer encefálico	• Taquicardia postural ortostática
• Síndrome de Guillian Barre	• Hipertensión postural ortostática
• Diabetes Mellitus (neuropatía mesentérica)	• prolapso mitral
• Enfermedad de Chagas	• Regreso astronáutico a la tierra
• Tumores medulares	• Confinación prolongada en cama
• Disautonomía familiar	• Parkinsonismo
• Enfermedades colágenas autoinmunes	• Síndrome del seno carotídeo
• Inmunodeficiencias virales	• Pujo
• Dopamina-8 hidroxilasa deficiencia	• Aceleraciones (terrestres o aéreas)
• Etc.	• Etc.

La aplicación de los dos métodos señalados líneas arriba ha dado resultados interesantes en el estudio de ciertas patologías cardiovasculares, incluyendo los síndromes de intolerancia al ortostatismo. Este tipo de exploración mide intervalos cardiocirculatorios, desviaciones de la circulación periférica, trastorno de la contractilidad miocárdica, rigidez arterial y como el estudio puede efectuarse en clinostatismo, sedencia, ortostatismo y en el postesfuerzo se ha aplicado en el análisis hemodinámico del presíncope y síncope cardioneurogénico empleando mediciones de presión arterial, frecuencia cardíaca, QCGant y post, QCGder, índice de rigidez arterial, índice DP/DT de arteria braquial, rebotes circulatorios, amplitud de las oscilaciones del pulso aórtoarterial (POA) y del carotídeo, lo que ha permitido plantear nuevos aspectos patogénicos vinculado a la evolución biológica de la ortostasis.

Observaciones incruentas de la disfunción ortostática a final de cuenta señalan que los síndromes intolerantes al ortostatismo son de carácter hemodinámico (trastorno de la circulación cerebral al ponerse de pie). Las siguientes observaciones realizadas con la metodología arriba expuesta han encontrado algunos datos pertinentes.

- 1) En un estudio de casos con desvanecimiento o síncope reiterativo (disminución del tono muscular ortostático sin o con pérdida del estado de alerta) estudiado dentro de los primeros 3 meses posteriores a la crisis se encontró una disminución de la fuerza eyectiva ortostática del ventrículo izquierdo (DP/DT de arteria braquial = cambio presión arterial sobre duración de la onda anacrótica pulsátil), más acentuada en los propósitos vs los controles indicando una menor energía ortostática contráctil del VI al cambiar de posición, probablemente de tipo disautónomico cardiaco.

- 2) Los sujetos sincopales con prueba de inclinación positiva (n=15) frente a casos testigos tuvieron un menor tiempo de expulsión ventricular, un índice de rigidez arterial más alto y un fenómeno hipocirculatorio ortostático en territorio oftálmico-arterial (disfunción circulatoria anterógrada) sugiriendo un reflejo barorreceptor de sensibilidad disminuida en los primeros. Se piensa en una acción protectora de las respuestas adaptativas o sea: 1) compensación a una hipovolemia central (ahorro de energía cardíaca), 2) o bien, a disautonomía primaria vinculada a interrelación de antecedentes hemodinámicos, epigenéticos o de ambientes variados y 3) asociación de ambos factores.

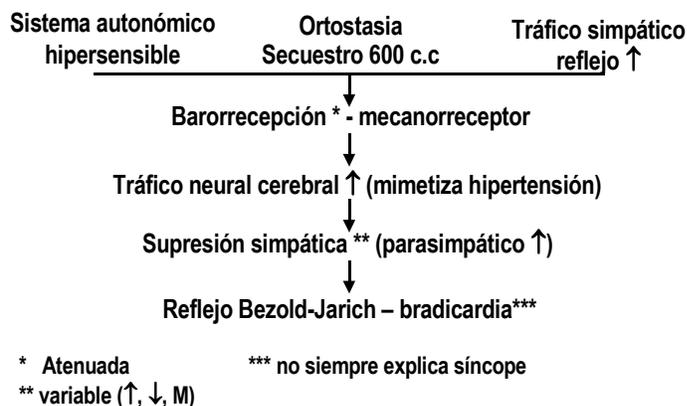
### Patogénesis del Síncope Vaso-Vagal.

No se conoce completamente la patogénesis, de esta entidad también llamada síncope neuralmente mediado o neurocardiogénico. Existen varias teorías que intentan su explicación, a saber:

- 1) **Ventricular.** El secuestro ortostático del volumen sanguíneo ocasiona hipovolemia ventricular con un aumento temprano del tráfico simpático, cuya patogenia se expresa en el Cuadro 2 seguida por la acción de receptores que aumentan el tono vagal (reflejo de Bezold-Jarish). Recientemente se considera que esta respuesta no es única y ocurre por estimulación de otras áreas vasovagales (la coronaria por ejemplo).

**Cuadro 2.** Ver texto.

## Fisiopatología Síncope VV



- 2) **Presencia de tono simpático aumentado subyacente.** Varias observaciones no están congruentes con esta posición. Un aumento de simpaticotonía neural en el músculo estriado no se detecta en el estado presíncopal (15) y por lo contrario disminuye o desaparece durante el síncope. Por demás, el tono simpático cardíaco es variable en diferentes individuos, puede estar aumentado, alto o bajo, según varios estudios, aunque en general existen hiporrespuestas barorreflejas comparadas con casos controles. En algunos casos se presenta taquicardia sinusal paroxística en casos con este tipo de síncope.
- 3) Por lo que toca a la circulación cerebral la sonografía doppleriana muestra en estos individuos vasoconstricción paradójica cerebral con reducción del flujo (en

otro estudio hubo vasodilatación de áreas prefrontales, efecto que supuestamente compensa la circulación regional inicialmente defectuosa).

### ***Referencia Sugerida.***

- ✓ Acampa A. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertension. *Neuroscience Basic and Clinical*. 2009; 146: 102-105
- ✓ Ciriello J, Rohlicek CV, Polosa C. Aortic baroreceptor reflex pathway: a functional mapping using (3H) 2-deoxyglucose autoradiography in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1983; 8: 111-128
- ✓ Ferrario MC, Averill DB. Do primary dysfunctions in neural control of arterial pressure contribute to hypertension? *Hypertension Supplement I*. 1991; 18: 138-150
- ✓ Fredman CS, Biermann KM, Patel V, et al. Transcranial doppler ultrasonography during head upright tilttable testing. *Ann Intern Med*. 1995; 123: 848-849
- ✓ Giuliano R, Ruggicio DA, Morrajo S, et al. Cholinergic regulation of arterial pressure by of the rostral ventrolateral medulla. *J Neurology*. 1989; 9: 923-942
- ✓ González-Hermosillo A, Márquez A, Kostine K, et al. Vaso-vagal syncope, orthostatic hypotension and postural tachycardia syndrome. Is there a connection. In *cardias arrhythmias*, 2006. Springer-Verlag Italia, Milan; 2004: 615-624
- ✓ Gónzalez-Hermosillo A, Marques A, Kostine K, et al. Vaso-vagal syncope orthostatic hypertension and postural orthostatic tachycardia syndrome. Is thereat connection. En *Cardiac Arrhythmias 2003*. Edited by Antonio Raviele. Sprengor, Venice; 2003: 615-624
- ✓ Goldstein DS, Kopin IJ. The autonomic nervous system and catecholamines in normal blood pressure control and hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* edited by JH Laragh and BM Brenner. Raven Press, Ld, New York; 1990: 711
- ✓ Gónzalez-Hermosillo A. Orthostatic hypotension. *Cardiol Rev*. 2001; 9: 339-347
- ✓ Hasking GJ, Esler MD, Jennings FL, et al. Norepinephrine spill over to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986; 73: 615-621
- ✓ Mark AI. The Bezol-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1: 90-102
- ✓ McCubbin JW, Ferrario CM. Baroreceptor reflexes and hypertension. *Hypertension. Physiopathology and treatment*. (Genest J, Koew E, Kuchel O, editors) McGraw Hill; 1977: 128-133
- ✓ Mosqueda-García R, Burlan R, Tank J. et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000; 102: 2898-2906
- ✓ Paintal AS. Vagal sensory receptors and the reflex effects. *Physiol Rev*. 1973; 53: 159-227
- ✓ Rpis DJ, Granata AR, Job TH, et al. Brainstem catecholamine mechanisms in tonic and reflex control of blood pressure. *Hypertension*. 1984; 6(Suppl. II): 7-15
- ✓ Steeten DHP, Anderson GH, Richardson R, et al. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med*. 1988; 11: 326-335
- ✓ Talman WT, Perrone MH, Scher P, et al. Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science*. 1980; 209: 813-844

## Capítulo 12

### DESADAPTACIÓN EVOLUTIVA AL ORTOSTATISMO COMO FACTOR DE RIESGO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.

Gustavo Sánchez Torres

#### Medicina Darwiniana e Hipertensión Arterial Sistémica.

La fisiopatología de la presión arterial está íntimamente relacionada con la patogénesis del daño y con el descontrol de la circulación normal. El análisis de estos elementos explica su complejidad, la gran morbi-mortalidad que conlleva, el carácter cuantitativo del problema, sus rasgos adaptativos y la asociación con varias enfermedades que afectan la función cardioarterial.

El estudio de la vulnerabilidad –aspecto básico de la epidemiología médica– está siendo renovado por la biología evolutiva cuyo tema es el de explicar la causa y consecuencia de los factores predisponentes al ataque de los elementos lesionales, lo que amplía el panorama patogénico. Una parte importante de esta medicina darwiniana estudia: 1) la compensación del organismo a la agresión patológica, 2) la exposición a ambientes noveles y 3) los rasgos genéticos primariamente benéficos con efectos lesionales secundario.

La hipertensión arterial esencial constituye una enfermedad de etiopatogenia no aclarada en que el darwinismo médico puede ofrecer ideas interesantes.

En este libro en varios capítulos se tocan aspectos a nivel morfológico o bioquímico del carácter compensatorio del proceso hipertensivo; aquí se agregan otros ejemplos.

El estudio de la jirafa permite adentrarse en la explicación evolutiva del proceso. Este mamífero por alimentarse en la copa de los árboles necesita un buen flujo cefálico cerebral que es facilitado por una elevación de la presión arterial (de hecho la más alta en el reino animal). Esto implica la existencia de una hipertrofia cardioarterial (el corazón pesa cerca de 4 kg) adaptativa que permite esta función vital; en otras palabras, lo que es enfermedad en unos mamíferos (incluyendo al hombre) es una característica de especie en este ser biológico.

La hipertensión arterial de la raza negra es frecuente y suele ser grave, se piensa que antaño esta población africana seleccionó genes renales retenedores de sodio como compensación a la pérdida diaforética del ión impuesta por el clima. La emigración de estos grupos a lugares templados favorece el desarrollo de hipertensión arterial.

La hipertensión “esencial” en el humano es posible que tenga una función ortostática adaptativa que contrarresta el efecto de la gravedad sobre todo en casos de edad avanzada, lo que se tratará a continuación.

#### Desadaptación Evolutiva en la Hipertensión Arterial Esencial.

Pese al gran número de factores interventores investigados en la patogenia de la elevación de la presión arterial. La medicina evolutiva o darwiniana implica a la atenuación de factores evolutivos iniciales benéficos como condición ulterior preponderante en el desarrollo de enfermedades crónicas, lo que ocurre en una etapa tardía del *homo sapiens* (¿la patología humana es una parte de la ontogenia, ya que estudia aspectos tardíos anatómicos y daños del “proyecto de vida”?).

**Hipótesis.** En capítulos anteriores se resaltó que el bipedalismo ortógrado es un constituyente vital del *homo sapiens*, aquí recordamos que la confrontación del humano al ortostatismo no es fisiológicamente óptima. El acomodo hemodinámico a

la posición de pie implica disminuir el efecto gravitacional de la vena circulatoria secuestrada en las extremidades inferiores y en las vísceras abdominales; la situación propicia una hipovolemia supraflebotática con tendencia a ocasionar isquemia oculo-cerebral, la cual es compensada por mecanismos adaptativos (el barorreflejo y la actividad de sistemas presores de regulación). La mayoría de la población compensa adecuadamente la situación con una vasoconstricción de la red infraflebotática y con un aumento de la presión arterial y del gasto cardíaco que mejora la perfusión sistémica atenuando la pobre estimulación simpática y la de otros sistemas biológicos que inicialmente ocasionaron la descompensación circulatoria. A esta respuesta se le denomina normal o adaptativa. Sin embargo, una proporción importante de la población humana tiene maneras de responder que se salen de los lineamientos arriba expresados cuya compensación es deficiente o exagerada y que en mayor o menor grado constituyen enfermedades en el sentido antropocéntrico; ya sea, síncope o disfunción ortostática en el primer caso y taquicardia paroxística posicional o respuesta hipertensiva en el segundo caso.

La hipótesis que se plantea en el presente capítulo es que la reacción hipertensiva al ortostatismo puede ser un factor que contribuye a la instalación de la hipertensión arterial esencial, ya que su reiteración es capaz de ocasionar una remodelación arteriolar, que favorecen la vasoconstricción que caracteriza al estado hipertensivo crónico.

La parte medular de la hipótesis se basa en las observaciones siguientes:

- 1) Estudios recientes manifiestan una relación entre el bajo peso al nacer y la aparición en la adultez y en la vejez de enfermedades crónicas de importancia que influyen significativamente en la morbi-mortalidad humana; como son: el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, la aterosclerosis incluyendo el infarto del miocardio y otra. William y Nissan fueron los primeros en mencionar esta asociación y desde entonces se suman numerosas observaciones epidemiológicas al respecto.
- 2) Derivadas de observaciones animales (rata montañesa) y humanas se piensa que la exposición a un medio ambiente hostil (agresiones, cambios climáticos, disminución de nutrientes, depresión, victimación, violencia, etc.) de la fémora embarazada, despierta una respuesta biológica que promueve desnutrición fetal o expulsión prematura del producto, lo que se refleja en un bajo peso del recién nacido.

Esta situación, según la hipótesis, confiere paradójicamente ciertas ventajas adaptativas al producto especialmente de tipo nutricional, aspecto básico en el desarrollo ulterior del individuo. Los cambios metabólicos de los tejidos fetales desnutridos tienen en las primeras etapas postnacimiento una mejor adaptación en ambientes hiponutricionales incluso que la de los órganos normonutridos. Además estos seres desarrollan respuestas defensivas que aumentan el apetito y si el ambiente nutricional mejora, lo que no es raro, se promueven estados de obesidad y del síndrome metabólico. Por demás, la desnutrición afecta al tejido muscular esquelético y altera los receptores de insulina proporcionando un ulterior estado diabético. Mucho se ha investigado este aspecto: en ambos la resistencia a la insulina esta aumentada en ratas de bajo peso en recién nacidas. En humanos pasan cosas semejantes. Observaciones realizadas en el *homo* con desnutrición al nacimiento han encontrado un nivel de glucocorticoide más altos que en sujetos testigos normales (al igual que en sus madres), por lo que se piensa

que en parte cambios hormonales inducidos por respuestas a la violencia materna durante el embarazo facilitan la respuesta metabólica anormal del producto. Por demás, otros estudios señalan una persistencia de resistencia a la insulina en estos casos desde las primeras etapas al igual que la ya mencionada en tardíos momentos de su desarrollo.

La presencia de hipertensión arterial como parte de esta asociación de patologías no se conoce bien y se atribuye a que tanto la diabetes como el síndrome metabólico tienen lazos patogénicos con la hipertensión arterial.

- 3) En una observación reciente del Instituto Nacional de Cardiología se estudiaron niños y adolescentes con uno o más episodios de síncope vaso-vagal (cardioneurogénico) dentro de los 6 meses previos al estudio, todos con prueba de mesa basculante positiva y sorpresivamente se encontró un 51% con hipertensión arterial detectada mediante esfigmomanometría capsulada, método más fidedigno de medición de la presión arterial que la esfigmomanometría auscultatoria (7 de estos casos con signos electrocardiográficos incipientes de daño cardíaco: hipertrofia del V.I. o extrasistolia). En población testigo la prevalencia de elevación hipertensiva de la PA fue de solo 13% ( $p < 0.01$ ), lo que planteó seriamente una asociación patogénica entre ambos estados, reforzada por el conocimiento de que en los dos procesos participan aspectos disautonómicos fisiopatológicos.

En una segunda observación efectuada en una escuela secundaria de la ciudad de México D.F., en 65 adolescentes se encontró un 12.1% de casos con HA esencial (mediante esfigmomanografía capsulada) y un 20% con síntomas pre-sincopales. Ningún caso con leve trastorno ortostático tuvo hipertensión arterial sistémica, lo que estaría en contra de una asociación patogénica; sin embargo esto no necesariamente descarta un vínculo fisiopatológico por que la normotensión puede ser adaptativa a una respuesta inicial hipotensiva, pero ahora compensada que manifiesta normotensión o hipertensión alterada. Por demás, estos casos tuvieron en relación al grupo sin intolerancia ortostática menor peso (no se logró investigar peso al nacer) y un mayor grado de trastornos violentos familiares (aplicando un interrogatorio *ad hoc*) lo que apoya la hipótesis inicial. Se tiene planeado continuar esta experiencia añadiendo datos sutiles hemodinámicos, de rigidez arterial, peso al nacer, epigenéticos intentado relacionar elementos de la asociación desnutrición fetal predisposición a enfermedades cardiovasculares tardías y de violencia familiar o ambiental transgestional que puedan apoyar la hipótesis.

- 4) El pulso oculo-arterial, POA, es el movimiento oscilatorio que la circulación oftálmica le confiere al globo ocular *in toto*. Recientemente se registró en nuestra institución este fenómeno modificando la tecnología de la esfigmoquineto-cardiografía, que recoge oscilopulsos cardioarteriales en forma incruenta. El estudio del POA da información fisiológica aplicable a patologías cardiovascular con manifestaciones oftálmicas. En casos de síncope vaso-vagal se observó durante el ortostatismo versus la posición sedente una disminución de la amplitud del oscilopulso del ojo mayor del 25%, signo que se denominó fenómeno hipocirculatorio ortostático y que se atribuyó al secuestro sanguíneo infraflebotático característico de la fisiopatología sincopal, lo que se aplicó al estudio de la hipertensión arterial esencial, ya que en esta última se plantea la hipótesis de que una respuesta hipertensiva ortostática exagerada puede ser

ingrediente patogénico de ella. En el caso del adulto de hipertensión arterial esencial se observó un fenómeno de hipocirculación ortostática en 30 individuos (53%), estos casos comparados con los individuos que no manifestaron la alteración tuvieron cifras de presión arterial sistólica menor ( $141.1 \pm 18.8$  vs  $159.2 \pm 21$ ,  $p < 0.001$ ), menor daño electrocardiográfico y un índice de rigidez arterial más alto ( $0.69 \pm 0.32$  vs  $0.51 \pm 0.25$ ,  $p < 0.020$ ) (indicativo de un menor grado de distensibilidad arterial). Los datos permitieron dividir la población hipertensiva en 2 subgrupos: 1) casos con fenómeno ortostático hipocirculatorio y 2) sujetos sin este fenómeno. Se piensa que los casos del primer subgrupo pueden corresponder a individuos con antecedentes de respuesta inicialmente hipertensora (independientemente de tener o no intolerancia al ortostatismo) y que en etapas subsecuentes del desarrollo exhibieron una respuesta hipertensiva compensadora capaz de promover un substrato arteriolar favorecedor de hipertensión arterial genuina o sea la hipótesis aquí planteada. Siguiendo este pensamiento se encontró, como ya se dijo, que existe una asociación entre la intolerancia al ortostatismo y la presión arterial alta en niños, lo que esta acorde con la hipótesis señalada por lo que en estos momentos se escudriña obtener relaciones entre bajo peso al nacer, hipertensión arterial, síncope o presíncope, rigidez arterial, fenómeno ortostático circulatorio en niños y adolescentes sanos, así como exploración epigenética para ahondar en la factibilidad de la hipótesis propuesta.

### **Epílogo.**

Los datos analizados en el contexto de la biología evolutiva sugieren que el *homo sapiens* en su adecuación al ortostatismo lleva a cuesta adaptaciones incompletas, que si bien la más de las veces no interfieren o lo hacen poco y en ocasiones mucho en relación con la tolerancia a la ortostasis, no infrecuentemente desembocan en una elevación de la presión arterial inicialmente compensadora; empero, en edades avanzadas y con el concurso de otros factores se alcanza un nivel alto cargado de nocividad. En pocas palabras el precio biológico de la ventajosa función bipedalista del hombre es arrastrar más allá de la edad reproductiva, en mayor o menor grado, un factor cardiovascular trascendente que eleva los riesgos que soporta la comunidad humana.

### **Referencias Sugeridas.**

- ✓ Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension*. 1990; 16: 89-101
- ✓ Fujita TS. Renin-angiotensin system and hypertension. *Hypertens*. 2001; 40: 156-158
- ✓ González-Hermosillo A, Márquez A, Kostine K, et al. Vasovagal syncope, orthostatic hypertension and postural tachycardia syndrome. Is there a connection. In *cardias arrhythmias*, 2006 Springer-Verlag Italia, Milan; 2004: 615-624
- ✓ Higaki J, Tomohero K, Morishita R, et al. Hypertension and genes. *Internal Medicine*. 2001; 40: 144-147
- ✓ Kurihara H. Genetic engineering in hypertension research. *Internal Medicine*. 2001; 40: 147-151

- ✓ Morimoto S, Sasaki S, Itohl. Sympathetic activation and contribution o genetic factors with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medule. *J Hypertens.* 1999; 17: 1577-1582
- ✓ Nesse R, Williams GL. Evolution and the origin of disease. *Scientific American.* 1998: 58-63
- ✓ Persson BP. Modulation in cardiovascular control mechanism and their interaction. *Physiological Reviews.* 1996; 76: 193-234
- ✓ Sánchez-Torres G. Herencia, ambiente y marcadores genéticos en la hipertensión arterial. En *Interiorización Cardiovascular I. Hipertensión Arterial. Fundamentos e Impacto Poblacional.* Edit. Piensa SA de CV. 2002: 51-71
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante-Vázquez O. La mecánica arterial en la patología cardiovascular. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1996; 66: 301-305
- ✓ Sánchez-Torres G, Infante O, Martínez MR, et al. Provocación y medición de la velocidad de la onda pulsátil retrógrada en sujetos normales e hipertensos. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1999; 69: 327–333.
- ✓ Sen S, Tarazi RC. Regression of myocardial hypertrophy and influence of adrenergic system. *Am J Physiol.* 1983; 244: H97-H101
- ✓ Weir MR. Salt intake and hypertensive injury in African-Americans. *Am J Hypertens.* 1995; 8: 366-344
- ✓ Yamamoto L. Epidemiología de la hipertensión arterial. *Interiorización Cardiovascular I. En Hipertensión Arterial: Fundamentos e Impacto Poblacional.* Editorial Piensa, SA de CV, Ed. Gustavo Sánchez T, México. 2002: 23-50

## Capítulo 13

### PRE-ECLAMSIA-ECLAMSIA. UN EJEMPLO DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA.

Gustavo Sánchez Torres

La asociación de hipertensión arterial sistémica y embarazo es una situación bien reconocida en la patología humana. En efecto, la hipertensión de la gestación aparece en cerca del 10% de los embarazos humanos, o sea, 14 millones por año en los 136 millones de embarazos que ocurren anualmente en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud. Por otra parte, debido a la alta prevalencia de la hipertensión arterial humana no gestante, especialmente la de tipo esencial, la coincidencia de esta con el embarazo se observa en el 7% de los casos, por lo que la gran mayoría de la hipertensión gestante es debida a la eclamsia. Este termino significa “resplandor súbito” y se caracteriza por la presencia de convulsiones y pérdida del conocimiento, lo que desde hace 4200 años ha sido descrita en diferentes culturas (Lindhermer). La gravedad del estado eclámtico se relaciona con un estado previo de edema que le precede, por lo que la situación se denomina pre-eclamsia-eclamsia. La pre-eclamsia es una enfermedad hipertensiva habitualmente grave que suele culminar con la expulsión del producto o la muerte. El cuadro convulsivo es precedido por manifestaciones de edema, anasarca, y daño renal con albuminuria importante y clásicamente surge en el 3er trimestre del embarazo. No siempre la pre-eclamsia ocasiona convulsiones.

**Fisiopatología.** Numerosas causas han sido invocadas en este padecimiento. En algún momento histórico se llamó la “enfermedad de las mil causas”. En la actualidad se sabe que la pre-eclamsia es ocasionada por una alteración de la segunda fase de invasión trofoblástica de la placenta. La primera fase sucede en todos los mamíferos unos cuantos días después de la fertilización y la segunda invasión ocurre únicamente en el *homo sapiens* (sólo se han descrito algunos ejemplos aislados en primates). La segunda implantación normalmente se realiza cerca del tercer mes de embarazo y en la pre-eclamsia es incompleta, por lo que el intercambio circulatorio entre la madre y el feto esta comprometido en estos casos por el resto del embarazo. No cuesta trabajo entender que en estas circunstancias se presente una respuesta hipertensiva materna como mecanismo compensador que intenta proporcionar al feto un estado nutricional energético adecuado que es filogénicamente más importante en el humano por el desarrollo cerebral, el cual ontogénicamente empieza a aumentar precisamente en el 3er mes gestal y es máximo al final del embarazo.

#### **Pre-Eclamsia-Eclamsia.**

Se conoce que la hipertensión arterial de la gravidez suele complicarse en mujeres portadoras de enfermedades cardiovasculares como diabetes, aterosclerosis, hipertensión esencial y obesidad las que con frecuencia evolucionan con nefropatía de inusitada gravedad (Roberts). En ausencia de estas entidades predisponentes el estado pre-eclámtico se acompaña de las vicisitudes señaladas. Las convulsiones de la eclamsia no son más que una manifestación grave de una encefalopatía hipertensiva como consecuencia de una evolución malignizada de la presión arterial que afecta a la retina, al riñón, al cerebro y al corazón. De hecho, el substrato patológico de este

cuadro es similar al de la hipertensión maligna clásica (no gravida). No se conocen del todo los mecanismos que despiertan este estado, pero se sabe que hay un paralelismo entre el grado de daño placentario, la respuesta endotelial generalizada y las manifestaciones clino-patológica, lo que explica, como ya se mencionó, su desaparición con la expulsión placentario-fetal.

**Patogénesis.** La preñez significa un estado de adaptación biológica feto-materna. La madre debe adquirir una serie de modificaciones fisiológicas que favorecen el transcurrir exitoso del embarazo entre las que destacan los siguientes cambios: 1) hemodinámicos (aumento del volumen plasmático y vasodilatación), 2) resistencia a la insulina y estado trombofílico, ambos protectores del desequilibrio que ocurre durante el parto cruento (regulación de la presión arterial y detención del sangrado) y 3) inmunosupresión, situación necesaria para preservar la básica suficiencia placentario-uterina necesaria para el desarrollo normal de la gestación. Los mecanismos subyacentes de estas adaptaciones se expresan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Modificaciones fisiopatológicas en el embarazo.

<b>Cambios</b>	<b>Mecanismos</b>
Aumento de volumen plasmático (50% en las semanas 32-34)	Actividad del sistema renina-angiotensina (vasodilatación).
Resistencia a la insulina ↑	Hormona de crecimiento placentaria, progesterona, prolactin-progestina leptina y resistina ↑, adiponectina ↓, etc.
Estado trombofílico	Incremento de factores procoagulantes y decremento de la actividad anticoagulante y fibrinolítica (activaciones del inhibidor del plasminogeno ↑).
Inmunosupresión	Cambio de las células T1 ayudadoras a la inmunidad mediada por células T2.

Como sucede en muchas entidades patológicas y siguiendo un poco la hipótesis de los genes, las adaptaciones efectivas durante una época del desarrollo evolutivo pueden ser patogénicas en otras circunstancias, de ahí que en la gestación efectos inicialmente compensadores se tornen tardíamente en elementos promotores de daño y aún más en los casos sobrevivientes promueven el desarrollo de enfermedades de alta mortalidad como son la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, el infarto del miocardio, la obesidad, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, por nombrar algunas. En efecto, la pre-clamsia se asocia a un aumento de la resistencia en la insulina y otros elementos del síndrome metabólico, como son: la hipertensión arterial, la baja de los lipoproteínas de alta densidad, eleva los niveles de colesterol, del ácido úrico, de los triglicéridos y de la insulina. Por demás, la asociación con la diabetes, del embarazo no es rara y hay estudios que asocian esta gestosis con niveles altos de moléculas de adhesión pro inflamatorias, hipertensión sistólica o diastólica, factores elevados de von Willebrand, así como reactividad vascular alterada, etc.; o sea; la pre-eclamsia se caracteriza por daño endotelial extenso, resistencia a la insulina, activación inflamatoria, procoagulación, hipertensión y otros factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Estas mujeres están altamente predispuestas a desarrollar estos padecimientos (en una observación de casi 30,000 casos seguidos por

más de 15 años, se encontró una asociación muy alta de ingresos hospitalarios o muertes) estas causas por lo que se debe de realizar en ellas medidas preventivas.

### **Primogravidez y Preclamsia.**

La preclamsia es una enfermedad asociada a la primogravidez y rara vez ocurre en embarazos subsecuentes de tipo normal o de culminación prematura (abortos espontáneos o incompletos de cualquier causa).

En mujeres primigravidas o multigravidas que se embarazan en un corto periodo de cohabitación con una misma pareja la enfermedad se presenta en el 40% de los casos y disminuye cuando este periodo se alarga en 6 o más meses (Robillas, 1996). Esto ha dado de pie a considerar que se trata de una enfermedad etiológicamente vinculada a una interacción de la pareja.

La hipótesis patogénica establece que el semen es un antígeno que promueve la formación de citokinas y de otros factores que provocan una respuesta inmunológica de tolerancia a los antígenos paternos, lo cual promueve la 2ª implantación trofoblástica (Dekk), esto reduce la posibilidad de aparición de la entidad que nos ocupa. En la pre-clamsia hay una incompatibilidad temprana inmunológica materna-paterna del semen de un compañero novel que desaparece en los embarazos subsecuentes de la pareja, de ahí el apelativo de “enfermedad de la primigravida” con la que también se le conoce; por ello se considera a la incompatibilidad el *primo movens* patogénico. De hecho, el uso rutinario de condones es un factor de riesgo pre-eclámptico, lo que apoya la idea (Dekker, 2005).

### **Aspectos Evolucionistas.**

La implantación trofoblástica en el humano está en íntima relación con el desarrollo del cerebro fetal, el cual consume 60% de la aportación nutricional uterina materna (la mayoría de los mamíferos solo requieren cerca de un 20% de ella).

Numerosas observaciones establecen que la evolución de la capacidad craneal concurre con la disminución cráneo-facial de los homínidos, lo que es básico en el desarrollo del bipedalismo, especialmente durante el desarrollo de la hominización, cuya morfogenesis implica el favorecer la flexura de la base del cerebro modificando los huesos de la cara, especialmente de los maxilares. Este proceso varía cuantitativamente en los primates siendo máximo en el ser humano. La importancia de lo mencionado ha originado, incluso, una nueva hipótesis de la desaparición del H, Neandertalensis: su primitivísimo y su volumen cerebral aumentado (el más alto entre el homnido 1600 cm) hace pensar en la posibilidad de que una detención de la segunda fase trofoblástica promotora de pre-eclamsia haya actuado como factor contribuyente en su desaparición evolutiva.

### **El Riesgo Pre-Eclámptico. Aspectos Etnográficos y Cultural.**

El riesgo de mortalidad materno infantil parece haber tenido una importante fuerza selectiva en la reproducción humana. Este factor que emergió por el aumento de la masa cerebral durante su evolución trajo como consecuencia no solo el desarrollo de una mejor tolerancia feto-materna, además de una baja fertilización y un aumento en la incidencia de abortos espontáneos. Por demás impulsó una serie de factores culturales para disminuir el impacto de la hipertensión arterial gestante (resaltan: el propiciamiento de la fidelidad conyugal y la prohibición de la poliandria y del incesto).

El conocimiento etnográfico de las culturas antiguas en este aspecto ha permitida la medicina moderna el redescubrimiento de factores patológicos.

### **Conclusión.**

Existe mucho que investigar para explicar la inflamación endotelial generalizada que caracteriza a esta gestosis, sobre todo a la alteración inmunológica que la pareja engendra y que desemboca en una implantación trofoblástica humana disminuida. Esto se asocia con su baja fertilidad, la disminución del estro, la cancelación de la ovulación y las respuestas culturales arriba señaladas. En sentir del médico el aumentar el conocimiento fisiopatológico del mal redundará en un mejor manejo de este grave problema y de sus efectos patogénicos tardíos que inundan la etapa tardía de la evolución del *homo sapiens*.

### **Referencias Sugeridas.**

- ✓ David RJ, Collings JW Jr. Differing birth weight among infants of U.S.-born blacks, African-born blacks, and U.S.-born whites. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1209-1214
- ✓ Diamond J. The double puzzle of diabetes *Nature.* 2003; 6940: 599-602.
- ✓ Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010; 122: 488-494
- ✓ Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA.* 2005; 294: 2751-2757
- ✓ Levene ML, Dubowitz LM. Le retard de croissance intra-uterin. In *Medicine neonatale*, Puert and L. sterns (eds). Paris, Masson. 1985: 100-126
- ✓ Piers-Yues R, Dekker G, Chaouat G, et al. Possible role of eclamsia/preclamsia in evolution of human reproduction. In *evolutionary medicine and health*. Trevethan WR, Smith EO, McKenna JJ (ed). Oxford, University Press. 2008: 216-225.
- ✓ Robillard PY, Hulsey TC, Dekker GA, Chaouat G. Preeclampsia and human reproduction. An essay of a long term reflection. *J Reprod Immunol.* 2003;59:93-100.
- ✓ Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:139-66.
- ✓ Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2152-2164.