

Palabras clave

Envejecimiento, estructura arterial, complacencia, hipertrofia ventricular, velocidad de onda de pulso.

Abreviaturas utilizadas

PA: presión arterial
GC: gasto cardíaco
RVP: resistencia vascular periférica
V: volumen
F: flujo
Iax: índice de aumentación
VOP: velocidad de onda de pulso
HTA: hipertensión arterial

Síntesis Inicial

El envejecimiento vascular y miocárdico genera cambios estructurales y funcionales que exigen respuestas adaptativas para mantener la normal hemodinamia. Se revisan algunos de los principales mecanismos involucrados, tanto en el envejecimiento cuanto en la adaptación cardiovascular.

La PA se define como una fuerza (o presión) que ejerce la sangre contra las paredes arteriales, y desde el punto de vista hemodinámico se define como el producto del GC por la RVP: $PA = GC \times RVP$.

La estructura arterial juega un papel importante, y se pueden diferenciar dos tipos de estructura arterial:

a) **Arterias elásticas**, por ejemplo la aorta y sus ramas principales con gran contenido de tejido elástico, lo que permite la distensión vascular en el momento de la eyección ventricular izquierda. La elastina permite la dilatación arterial en tanto que el colágeno determina la tensión parietal que limita la dilatación al final de la sístole y brinda sostén a los componentes de la túnica media vascular. Durante la sístole, estas arterias se adecuan al aumento del V sanguíneo determinando la complacencia del sistema (complacencia = relación en el cambio de V y la variación de la PA). Por su parte, en la diástole la energía acumulada en la pared elástica de estas arterias por efecto de la distensión previa, permite la impulsión de la sangre hacia la periferia con reducción del diámetro arterial. En las arteriolas, la pulsatilidad disminuye por lo cual la sangre llega a los tejidos en forma continua.

b) **Arterias musculares:** ya a nivel periférico las arterias tienen una túnica media predominantemente muscular lo que les da la capacidad de dilatarse o contraerse regulando de esta manera la RVP. La ecuación de Poiseuille que relaciona el gradiente de presión entre los extremos de un segmento vascular, con la cuarta potencia del radio dividido por la longitud del segmento y la viscosidad del fluido permite explicar las propiedades de este territorio ($F = (P \cdot r^4) / 8 \cdot l \cdot \eta$).

La capa media esta cubierta internamente por el endotelio y por fuera por la adventicia.

El endotelio constituido por una capa de células y soportadas por una lámina basal con colágeno tipo IV, tejido conectivo, fibroblastos y células musculares lisas, tiene funciones vasodilatadoras o vasoconstrictoras en respuesta a la angiotensina, serotonina u otras sustancias (1). Un endotelio sano reduce la coagulación y evita el ingreso a la pared de colesterol y otras sustancias nocivas, además tiene propiedades secretorias de renina, angiotensina y prostaglandinas, que permiten la regulación del tono vascular.

La adventicia es más delgada y contiene a los vasa-vasorum que nutren la pared arterial y a la inervación autonómica.²

Con esta estructura y funciones, el árbol vascular establece el nivel de RVP por la suma de la complacencia vascular de las grandes arterias, la resistencia generada por las arterias musculares periféricas y la onda refleja. Esta última, es la consecuencia de la existencia de bifurcaciones arteriales, afinamiento de los vasos y hasta la presencia de placas ateromatosas, en las cuales la onda incidente del pulso (desde la raíz aórtica hacia la periferia), choca con ella y rebota en sentido contrario (desde la periferia al corazón). En un individuo joven y sano, esta onda refleja llega al final de la diástole ventricular contribuyendo al sostenimiento de la presión diastólica, con la función de mejorar la perfusión miocárdica, fenómeno típicamente diastólico.

La PA se regula permanentemente de acuerdo a la situación de actividad o reposo del individuo mediante el interjuego entre el volumen minuto y la RVP, sumado a otros elementos como son la precarga, la contractilidad miocárdica, el tono arteriolar y el grado de remodelado vascular. El nivel de actividad simpática o parasimpática también es determinante para la fijación de un nivel dado de PA.

La carga salina, con la consecuente expansión del V intravascular y el nivel de sustancias vasoactivas (norepinefrina, angiotensina II, endotelinas, prostaciclina, óxido nítrico y caliceínas, entre otras), tienen participación directa en la regulación de la PA.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Usualmente la HTA se genera a partir de la disfunción endotelial seguida luego por lesión estructural vascular y finalmente provoca el daño orgánico en órganos como el miocardio, riñón, cerebro y arterias periféricas. Es frecuente, sobre todo en sujetos jóvenes, que en una primera etapa se observe un estado hiperdinámico con incremento del GC

y RVP inadecuadamente normal. Luego la hiperdinamia se atenúa con un paralelo incremento de la RVP que sostiene a la HTA.

La disfunción endotelial inicial altera la permeabilidad vascular permitiendo el ingreso de lípidos y sustancias vasoactivas al subendotelio. Este defecto endotelial puede ser consecuencia de un exceso de sustancias vasoconstrictora como por un defecto de las vasodilatadoras como el óxido nítrico que juega un importante papel en la homeostasis vascular. La edad, la dislipidemia, la diabetes, el tabaquismo, el género y la predisposición genética aceleran el proceso de deterioro vascular e incrementan el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (fig. 49-1).

La disfunción endotelial es predictora de eventos cardiovasculares en hipertensos y es marcador de alteración funcional renal y miocárdica.

Con el paso del tiempo, la concentración y disposición de la elastina y el colágeno vascular se incrementan, así como se observa proliferación del músculo liso arterial conduciendo a una situación de mayor rigidez del vaso. Esto se traduce en un incremento de la PA, para un mismo grado de distensión arterial, con aumento de la postcarga de ventrículo izquierdo. A todo ello se suma el progresivo depósito lipídico que se traduce en la aparición de estrías lipídicas, en un primer momento y de la placa ateromatosa luego.

Estos fenómenos propios del envejecimiento alteran la onda refleja que se adelanta y llega a la raíz de la aorta en el pico de eyección sistólico, incrementando la presión sistólica. En forma coincidente, la presión diastólica disminuye en forma marcada ya que no recibe la onda refleja que en la normalidad mantiene a la misma. Este fenómeno explica la hipertensión sistólica aislada que se observa en las personas de mayor edad, y se puede cuantificar con la medición de la presión de pulso.

La reducción de la complacencia vascular junto a la alteración de la onda refleja deforman la onda de pulso arterial en el hipertenso y en sujetos añosos, aún cuando sean normotensos.

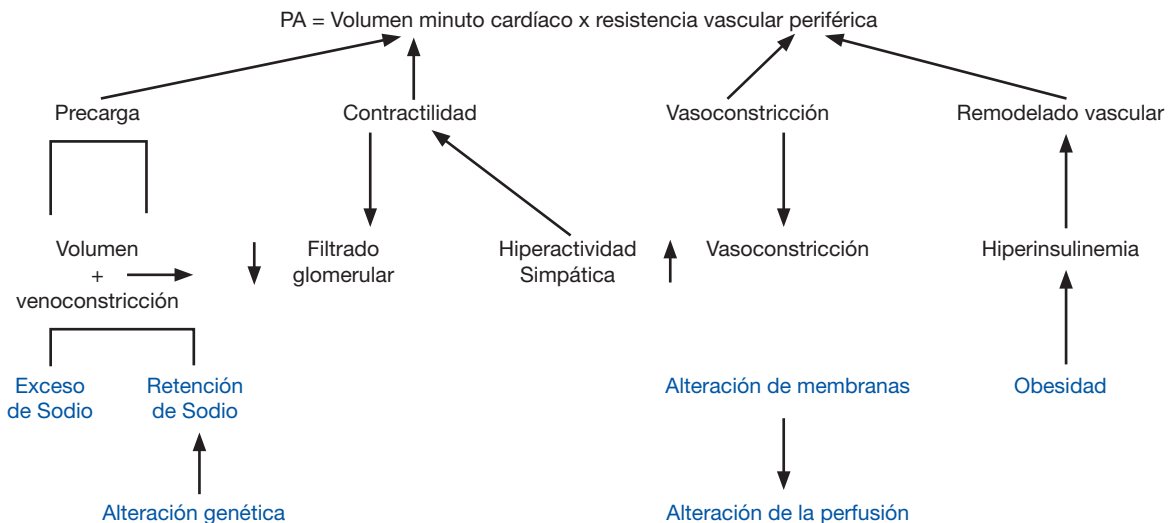


Figura 49-1: Factores que participan en la regulación de la presión arterial.

La alteración de la onda refleja indica un mayor grado de rigidez arterial y se puede calcular con el IAx (relación porcentual entre el pico inicial en la rama de ascenso del pulso aórtico y el pico sistólico tardío producido por la suma del pico verdadero más la influencia de esta onda: $I_{Ax} = (P_0 - P_1 / P_0 - P_2) \times 100$).

Existe una correlación significativa entre el IAx y la masa ventricular izquierda³, ya que tanto el aumento de la presión de pulso como el incremento del pico sistólico aumentan el stress sistólico ventricular y favorecen la aparición de hipertrofia ventricular izquierda.

En paralelo, la reducción de la presión diastólica reduce el flujo coronario traduciéndose en una disminución de la reserva coronaria, aún cuando las arterias epicárdicas coronaria estén libres de enfermedad aterosclerótica.

En el subestudio *CAFE (Conduit Artery Function Evaluation)*, del estudio *ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)*,⁴ se observó que los sujetos que fueron tratados con una combinación de un calcioantagonista y un inhibidor de la enzima convertidora, lograron un menor valor de presión aórtica central en relación al grupo tratado con un betabloqueante combinado con un diurético tiazídico, pese que a nivel periférico (brazo) no hubo diferencias en la medición de la PA. Esta reducción de la presión central aórtica se correlacionó con un menor número de eventos cardio y renovasculares.

VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO (VOP)

Refleja la complacencia arterial y se mide evaluando el desfase temporal en la aparición del pie de la onda de pulso entre 2 puntos del árbol vascular (usualmente arteria carótida y femoral homolaterales), teniendo en cuenta la distancia del trayecto vascular entre ambos puntos. Se expresa en metros/seg y surge de la fórmula $\text{Velocidad} = \text{espacio} / \text{tiempo}$. El incremento de la VOP implica una disminución de la distensibilidad vascular o a la inversa, un incremento de la rigidez de la pared arterial.⁵

La VOP puede ser medida con tonometría de aplanamiento o bien por equipos validados. La edad, PA media, frecuencia cardíaca y género son los condicionantes más significativos de la VOP.⁶

El envejecimiento se acompaña de aumento de la VOP, de la rigidez arterial y del grosor de la pared aórtica. La HTA, la taquicardia y el aumento de la creatinina sérica son fuertes predictores de daño vascular en hipertensos tratados^{7,8}, y la VOP es consistentemente mayor en hipertensos resistentes^{9,10}.

También se ha encontrado asociación entre rigidez arterial, VOP y el contorno de cintura, el monto de grasa epicárdica y perivascular y la presencia de síndrome metabólico, lo cual es frecuente en sujetos de mayor edad.

ESTRUCTURA CARDÍACA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La elevación crónica de la PA induce cambios, inicialmente adaptativos y luego perjudiciales, tanto en la función sistó-

lica como diastólica del ventrículo izquierdo. De igual manera, se altera el acoplamiento ventrículo-aórtico que es la relación existente entre la bomba eyectora ventricular y la amortiguación vascular del latido pulsátil (V eyectado en la aorta en cada latido)¹¹. Todos estos factores producen la llamada cardiopatía hipertensiva.

Inicialmente se altera la función diastólica caracterizada por un incremento de la rigidez ventricular lo cual con el tiempo repercute en la aurícula izquierda que progresivamente se dilata y por este mecanismo se explica la mayor frecuencia en el hipertenso de arritmias auriculares.

La hipertrofia ventricular izquierda es la principal repercusión cardíaca de la HTA. El aumento de la masa ventricular se produce por aumento de la síntesis proteica y cambios en la estructura del miocito¹², en respuesta al incremento de la tensión parietal ventricular. La hipertrofia concéntrica se da en respuesta a la sobrecarga de presión. En una segunda etapa se puede observar hipertrofia excéntrica, por sobrecarga de volumen, muchas veces secundaria al daño renal concomitante. En la forma concéntrica los sarcómeros se alinean en paralelo con aumento de la masa, en tanto en la forma excéntrica la alineación es en serie con elongación de la pared y también aumento de la masa¹³.

El factor mecánico inducido por la mayor tensión parietal sumado al efecto de la estimulación neurohormonal, son el sustrato para el crecimiento ventricular.^{14,15} Diversos factores humorales, incluyendo a los mineralocorticoides, el sistema renina-angiotensina, las catecolaminas, factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias, entre otros, inducen el crecimiento ventricular. No solo se hipertrofian los miocitos, sino que también juega un papel la matriz extracelular derivada de los fibroblastos que incrementan su actividad en mayor medida que la actividad de las metaloproteínas que degradan esta matriz.

Cabe recordar que los cardiomiocitos pueden hipertrofiarse pero no pueden proliferar por lo que la muerte celular por isquemia o por apoptosis, reduce definitivamente la función ventricular.

Cuando el incremento de la tensión parietal inducido por la HTA no puede ser compensado por el aumento del espesor de la pared, se inicia la etapa de insuficiencia cardíaca. Por otra parte, el incremento de la masa genera un mayor consumo de oxígeno, con el agravante que la reserva coronaria está disminuida y la fibrosis perivascular interfiere con el intercambio gaseoso a nivel capilar-miocitario.

En los sujetos de mayor edad, la reducción de la presión diastólica secundaria a la prematura llegada en sístole de la onda refleja, a su vez secundaria a la reducción de la complacencia vascular, explica la relativa isquemia crónica que padece el miocardio del hipertenso añoso. La enfermedad coronaria y la rarefacción capilar en el miocardio agravan el proceso.¹⁶

En la HTA se observa aumento de la poscarga, HVI y fibrosis miocárdica, factores que pueden inducir disfunción diastólica, particularmente frecuente en sujetos mayores de 65 años. De hecho, y especialmente en mujeres, en la etapa

Tabla 49-1 Factores que participan en el desarrollo y remodelado arterial**A- Factores estimulantes del crecimiento de la túnica muscular y la producción de matriz extracelular:**

- angiotensina II
- vasopresina
- catecolaminas
- endotelinas
- serotonina
- factor de crecimiento fibroblástico (FGF)
- factor de crecimiento epidérmico (RGF)
- trombina
- especies reactivas al oxígeno (ROS)

B- Factores inhibitorios del crecimiento de las fibras musculares lisas.

- óxido nítrico
- prostaciclina
- péptido natriurético auricular
- Heparinoides

C- Otros factores que modulan el remodelado arterial.

- apoptosis
- inflamación
- integrinas
- factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
- fibronectina
- TGF β 1

final de la larga evolución de la HTA, se observa insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. Lamentablemente, esta invalidante condición, no cuenta aún con tratamiento alguno efectivo.

El aumento de la presión de llenado, con relajación ventricular enlentecida lleva al aumento de la relación presión-volumen, que inicialmente puede permitir mantener el GC en límites normales, pero que con el tiempo produce esta forma de insuficiencia cardíaca con incremento del V final de diástole.

Bibliografía sugerida

1. Tedgui A, Chiron B, Cerini PA, Juan L. The effect of nicardipine and verapamil on in vitro albumina transport in the rabbit thoracic aorta. *Atherosclerosis* 1987; 7: 80-87.
2. Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. En: *Handbook of Physiology. The cardiovascular system II*, cap.1, 1965.
3. London GM, Guerin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens* 1999; 17:S3-S6.
4. The CAFÉ Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators CAFÉ Steering Committee and Writing Committee: Williams B, Lacy PS, Thom SM y col. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
5. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel Y y col. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
6. Weber T, Ammer M, Rammer M y col. Non-invasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurements. *J Hypertens* 2009; 27: 1624-1630.
7. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM y col. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202-1207.
8. Acampa M, Franchi M, Guideri F y col. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives. *Auton Neurosci* 2009; 146: 102-105.
9. Rosa S, Strauch B, Petrák O y col. Relationship between clinical 24-hour average day-time and night-time blood pressure and measures of arterial stiffness in essential hypertensives. *Physiol Rev* 2008; 57: 303-306.
10. Lekakis JB, Zakopoulos NA, Protogerou AD y col. Altered stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertensives: relation to 24-h blood pressure profile. *Int Cardiol* 2005; 102: 391-395.
11. Elzinga G, Westerhoff N. Matching between ventricle and arterial load. *Cir Res* 1991; 68: 1495-1500.
12. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004; 109: 1580-1589.
13. Dorn GW 2nd, Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res* 2003; 92: 1171-1175.
14. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 551-571.
15. Sheetz MP. Cell control by membrane-cytoskeleton adhesion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 392-396.
16. Palmieri V, Storto G, Arezzi E y col. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. *J Human Hypertens* 2005; 19: 941-950.