TEORIA CIENTIFICA

Desequilibrio autonómico simpático su relación con la hiperreactividad cardiovascular, la resistencia a la insulina y a la hipertensión arterial.

Autonomic disbalance their relationship with the cardiovascular hiperreactivity, the resistance to the insulin and the high blood pressure.

Dr. C Mikhail Benet Rodríguez[1], Dr. Juan J Apollinaire Peninni[2], Dra. Milagros L León Regal[3], Yosvel Curbelo Pérez[4].

[1]Doctor en Ciencia Médicas, Doctor en Medicina, Máster en Fisiología Celular y Molecular, Especialista de Segundo Grado en Fisiología y Fisiopatología, Postdoctorado en Farmacología Cardiovascular, Profesor Auxiliar de Fisiología. [2]Doctor en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Higiene e Epidemiología. Profesor Consultante. [3]Doctora en Medicina, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Instructora de Fisiología Normal y Patológica. [4]Lic. en Biología. Profesor Instructor.

RESUMEN

Durante muchos años se ha debatido sobre el papel del Sistema Nervioso Autónomo en el desarrollo de la hipertensión arterial, de paso constituye una de las teorías importantes que plantean fisiólogos y estudiosos. Más recientemente algunos autores han involucrado la actividad de ese sistema con la resistencia a la insulina y con otros aspectos importantes que influyen en la aparición de hipertensión arterial. El objetivo de este trabajo es aportar nuevos elementos teóricos que vinculan los cambios de la actividad del Sistema Nervioso Autónomo con la presencia de hiperreactividad cardiovascular e hipertensión arterial sostenida.

Palabras clave: Hiperreactividad cardiovascular, hipertensión arterial

ABSTRACT

During many years has been debated the paper of the Autonomous Nervous System in the development of the arterial hypertension, in passing it constitutes one of the important theories that physiologists. Recently some authors have involved the activity of that system with the resistance to the insulin and with other important aspects that influence in the appearance of arterial hypertension. The objective of this work is to contribute new theoretical elements that link the changes of the activity of the Autonomous Nervous System with the presence of cardiovascular hipereactivity and sustained arterial hypertension.

Key words: Cardiovascular hiperreactivity, high blood pressure

INTRODUCCIÓN

Existen múltiples sistemas y mecanismos que regulan de forma directa o indirecta la homeostasis del sistema cardiovascular y los valores normales de la presión arterial (PA). [1, 2] . Para muchos autores los niveles de PA aumentan o disminuyen cuando se ven afectados uno o varios de estos mecanismos de regulación, comenzando muchas veces por disminución de la PA y terminando con un incremento sostenido de la misma. [3]

Por otro lado, existe un gran debate sobre cuál o cuáles de estos mecanismos es el que inicia estos trastornos. Históricamente y bajo una visión reduccionista, los investigadores de un sistema determinado han atribuido la génesis de la HTA al sistema que ellos estudian. Sin embargo, el problema es infinitamente más complejo y visto desde una perspectiva sistémica y multifactorial, el inicio de la enfermedad puede originarse por la alteración de uno o varios de los sistemas complejos que regulan los valores de la PA. Alteración que es provocada generalmente por factores externos en

Recibido: 20 de marzo de 2006; **Aprobado:** 29 de marzo de 2006.

Correspondencia
Dr. C Mikhail Benet Rodríguez
Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina de Cienfuegos, Cuba.
CP:55100 email: mkhail@jagua.cfg.sld.cu

personas con predisposición a ello y que posteriormente se extiende al resto de los sistemas reguladores.

No obstante a este planteamiento, en este apartado no se pretende abundar en la etiología de la HTA, solamente se expondrán algunos elementos teóricos que tienen que ver con el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y su relación con otros sistemas que regulan la HTA. Esto se hace por la importancia que, desde nuestro punto de vista y el de muchos otros autores, tiene el SNA para explicar teóricamente los resultados de este estudio.

DESARROLLO

El sistema circulatorio asegura una correcta y adecuada perfusión sanguínea a todos los tejidos, ello depende por un lado de una PA que permita la circulación de la sangre y por otro de la capacidad de cada territorio para autorregular su propio flujo, el cual no es constante. La regulación general de la PA se hace, como ya mencionamos, a través de múltiples mecanismos, entre los que se encuentran involucrados el sistema nervioso (*regulación nerviosa*), diversos sistemas humorales (*regulación humoral*) y un conjunto de mecanismos renales que participan en el control de la volemia (*regulación renal*) .[4, 5]

Podrían expresarse matemáticamente las variables hemodinámicas, de las cuales depende la magnitud PA, pues la relación flujo medio, presión media y resistencia de los vasos sanguíneos es análoga a la relación entre la corriente, la fuerza electromotriz y la resistencia en un circuito eléctrico, expresado por la ley de Ohm. [4] Donde el gasto cardiaco depende del volumen sanguíneo, que está supeditado a la presión circulatoria media de llenado (PCMLL), y las resistencias periféricas totales dependen principalmente del diámetro de las arteriolas, el cual varía con el espesor de la pared y sobre todo con los estímulos nerviosos y humorales, cambios que se han dado en llamar neurohumorales y en los que juega un rol importante el desbalance del sistema nervioso autónomo muy vinculado a otros mecanismos locales de regulación humoral y metabólicos. [4, 5, 6, 7]

Contribución del desbalance autonómico, el sistema renina angiotensina aldosterona y la resistencia a la insulina, entre otros, al desarrollo de la hiperreactividad cardiovascular y la HTA

En la actualidad la mayoría de las evidencias apoyan el papel central del sistema nervioso autónomo (SNA) en la etiología de la HTA, la hiperactividad simpática unida a la hipoactividad parasimpática son factores centrales no sólo en la génesis de la HTA sino en el mantenimiento de ella. En ese sentido, existen muchos datos que relacionan el papel del sistema nervioso simpático (SNS) en la regulación de la homeostasis cardiovascular y se dispone de evidencias experimentales donde la hiperactividad simpática promueve directamente alteraciones funcionales y estructurales cardiacas y vasculares [7, 8, 9, 10].

Las consecuencia del desbalance autonómico hiperactividad simpática (situación que predomina en los individuos hiperreactivos cardiovasculares), junto con la disminución del tono parasimpático provoca una serie de cambios importantes en el organismo que contribuyen de manera significativa, entre otras cosas, al incremento de la presión arterial, figura 1.

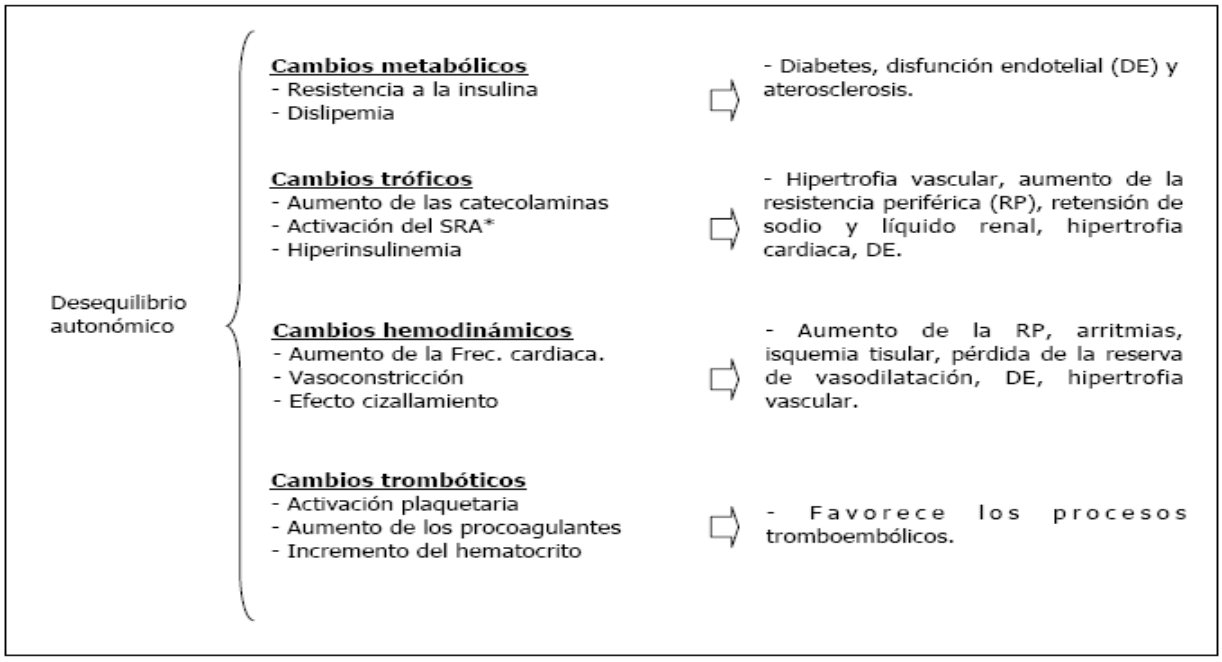


Figura 1. Algunas de las consecuencias y resultados que se producen con el desbalance autonómico. Hiperactividad simpática y/o hipoactividad parasimpática.

* SRA: Sistema Renina Angiotensina.

Sin embargo, el sistema simpático no sólo favorece esos cambios, entre los que se encuentran el incremento del sistema renina, angiotensina II, o la resistencia de la insulina (RI) con la consecuencia de hiperinsulinemia, sino que también su actividad es favorecida por estos sistemas. Por tanto, muchas veces se crean mecanismos de retroacción positiva que pueden llevar a los cambios del sistema cardiovascular.[11, 12] Estos elementos se explican al menos en parte de la siguiente manera.

La hiperactividad simpática a través de la inervación autonómica renal o de los niveles elevados de catecolaminas, puede inducir la liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular mediado por el estímulo de receptores beta, produciendo una activación del SRA endocrino. Por otro lado, entre los efectos de la angiotensina II (tabla 1) se encuentra la capacidad de activar el SNS al menos a tres niveles: liberación de catecolaminas de la glándula adrenal, liberación de norepinefrina de los terminales nerviosos autonómicos periféricos y activación central del sistema simpático. Por tanto, ambos sistemas interaccionan y pueden activarse mutuamente estableciendo un perjudicial círculo vicioso.[11, 12, 13]

Tabla 1. Efecto de la angiotensina II, mediados por receptores AT1.

Lugar	Acción
Vasos	Contracción de las fibras musculares lisas.
Sistema Nervioso Central	Liberación de vasopresina, sed, activación simpática.
Sistema Nervioso Periférico	Liberación de norepinefrina, activación simpática.
Adrenal	Liberación de aldosterona y epinefrina
Riñon	Vasoconstricción arteriolar aferente y eferente, contracción de células mesangiales, efecto antidiurético tubular directo, retención de sodio, aumento de la síntesis de proteínas y el crecimiento
Otros (fundamentalmente en miocitos, células muscular lisa vascular, endotelio y células mesangiales glomerulares).	Expresión de protooncogenes, expresión de factores de crecimiento, aumento de la síntesis de DNA, aumento de la acumulación de proteínas, mitosis celular, efecto prooxidante y aterogénico.

Un ejemplo de la letalidad de la sobreactividad de ambos sistemas es el modelo de insuficiencia cardíaca congestiva, en el cual la activación compensadora inicial del SRA y del sistema simpático, conducen a retención de volumen y al aumento de contractilidad cardiaca, pero cuya sobreactivación empeora el cuadro.

Estas dos situaciones, o sea, tanto el desbalance autonómico como el incremento de la actividad del sistema de la angiontensina II, guardan también una relación con el incremento de los niveles de la insulina, y todos, con los cambios de la función renal, la alteración de la función endotelial, las alteraciones del metabolismo de los glúcidos y lípidos. Interactúan unos con otros, lo que potencia sus efectos en un ciclo que si no es detenido conlleva a complicaciones importantes del sistema cardiovascular. [14, 15] Estos mecanismos muchas veces se combinan en el llamado síndrome metabólico (SM), causando una serie de trastornos importantes que afectan a diferentes sistemas de la economía. [16, 17, 18, 19] Entre las alteraciones más conocidas encontramos:

1. Elevación de la presión arterial (por múltiples vías que incluye vasoconstricción, retención de sodio y líquido, incremento del gasto cardiaco, disminución del oxido nítrico y aumento de radicales libres, liberación de endotelinas, etc).
2. Tolerancia alterada a la glucosa o diabetes mellitus.
3. Insulinorresistencia.
4. Dislipidemia (incremento de los triglicéridos y disminución de las HDL colesterol)
5. Alteraciones del ácido úrico e incremento del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI).
6. Incremento de la actividad protombótica.

El efecto shear stress o cizallamiento. Su contribución a la hiperreactividad cardiovascular y la HTA.

Como si todo lo anterior descrito fuese poco, existe otro fenómeno que realmente es muy importante destacar, nos referimos al efecto cizallamiento, o sea el efecto que hace el incremento de la presión y la velocidad del flujo sanguíneo sobre las paredes de los vasos, sobre todo en las paredes de los vasos arteriales, el cual se

puede explicar como sigue:

El incremento del flujo y la PA que se produce, entre otras cosas, por la sobrecarga simpática, está relacionado con la activación de mecanismos moleculares promotores de los cambios del endotelio, la disfunción de éste y la aparición de crecimiento de los vasos y deposito de lípidos en ellos. En este sentido, es conocido que el flujo sanguíneo prácticamente modula todas las moléculas producidas por el endotelio tales como: las que regulan el tono vascular (NO, endotelina-1), el crecimiento celular (FGF, PDGF-AA y -BB, TGF-β), la adhesión (MCP-1, VCAM-1, ICAM-1), la fibrinólisis (t-PA) y la trombosis (trombomodulina y factor tisular).[20]. Parece que estos efectos se deben, al menos en parte, a la presencia en el promotor de estos genes de elementos de respuesta a flujo (*shear stress response elements*, SSRE). Además, el flujo modula la activación de múltiples factores de transcripción (NF-κβ, Egr-1, *c-jun, c-fos*) implicados en la activación/represión de los genes mencionados anteriormente. [21]

Otros elementos

Por otro lado, se conoce que existe un "dialogo cruzado" entre los fibroblastos los cardiomiocitos y otras células tanto cardiacas como vasculares. Por ejemplo, el estiramiento mecánico de los cardiomiocitos induce la liberación de angiotensina II, la cual a su vez, provoca la liberación de múltiples factores de crecimiento y citocinas por parte de los fibroblastos y miofibroblastos, que los afectan a ellos mismos por mecanismos autocrinos y a otros tipos celulares de modo paracrino, entre ellos, los cardiomiocitos. [22, 23]

Otros de los efectos de la estimulación simpática sobre sus receptores beta adrenérgicos en el páncreas induce secreción de insulina, la cual favorece el transporte de sodio y calcio en el músculo liso vascular, fibrosis, hipertrofia del músculo liso, aumento de endotelinas circulantes, aumento de la reabsorción de sodio en la nefrona, incremento de la entrada de sodio y calcio en el músculo liso vascular, por lo que se incrementa la resistencia periférica de manera considerable y el volumen sanguíneo, ambos elementos importantes para el desarrollo de HTA. La insulina, además, aumenta la sensibilidad a las catecolaminas y la angiotensina II. [24]

Mediante frecuentes incrementos del tono simpático se eleva también la frecuencia cardiaca, contractilidad y fuerza de contracción, por la acción de las catecolaminas sobre sus receptores beta 1 adrenérgicos conduciendo a una elevación del volumen minuto, a esto se le suma la vasoconstricción arterial y venosa, mediada por los receptores alfa que consecuentemente elevarían la PA, y conducirían a un estado hipertensivo permanente [25].

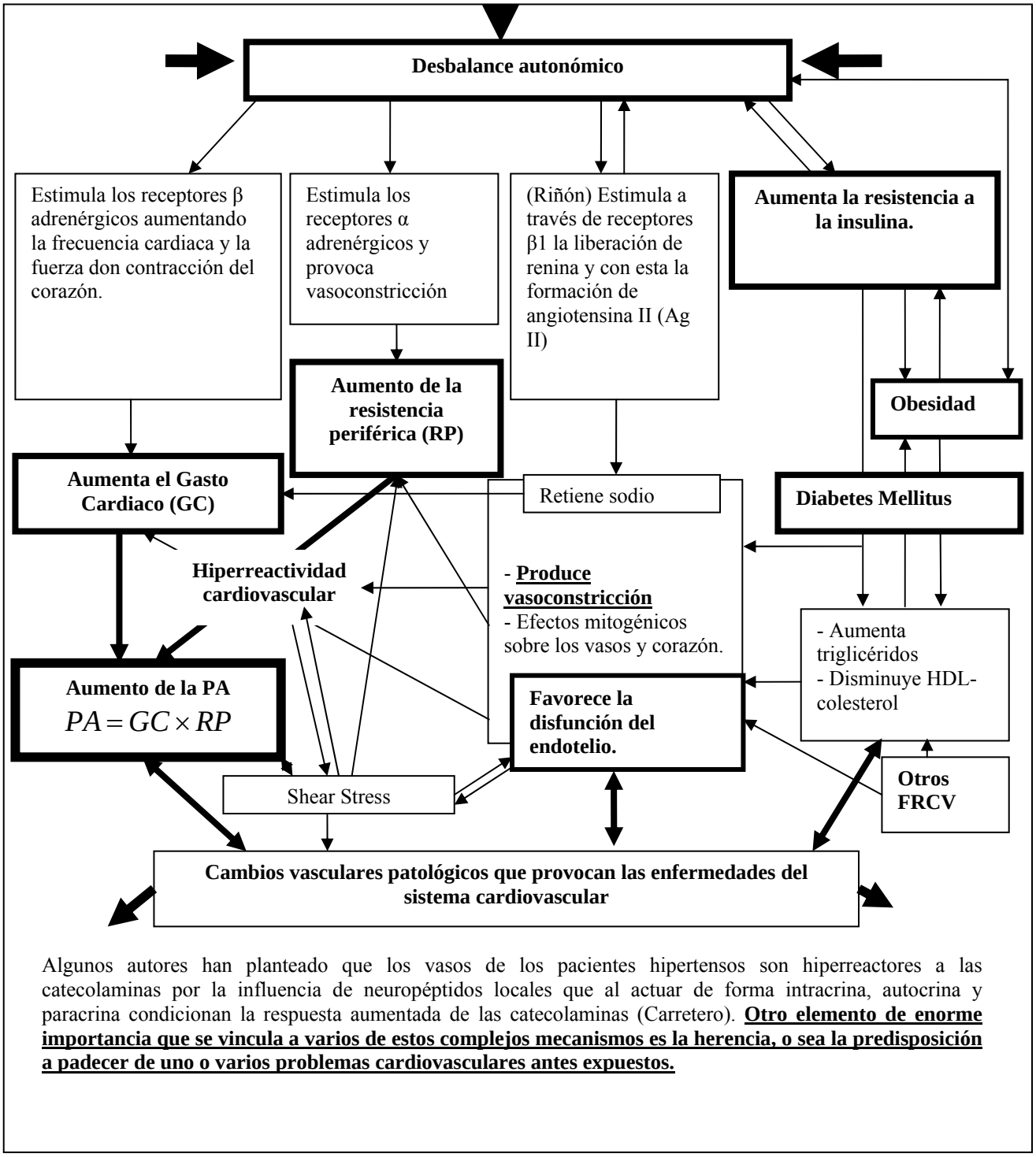
La hiperreactividad cardiovascular y simpática esclarece la etiopatogenia de la hipertensión arterial y de otras enfermedades cardiovasculares. Actualmente es bien conocido que el incremento del tono simpático puede estar ya presente en fases tempranas de la HTA, y que dichos sujetos con hipertonía simpática presentan elevación del riesgo coronario [26].

En los individuos HRCV, la actividad simpática exagerada genera, tras el estrés físico o mental, una disminución de la adaptabilidad del árbol vascular, cuyas consecuencias sobre la actividad de bombeo ventricular sería una elevación de la energía potencial durante la fase eyectiva sistólica. Se suman a esta presión el incremento de la frecuencia cardiaca, la contractilidad y fuerza de contracción por la estimulación adrenérgica. Determinando finalmente, para vencer el incremento de la poscarga, un trabajo cardiaco elevado que se libera como energía en forma de presión que acelera la sangre, dando por resultado mayor PA [27].

Así, los elementos sugeridos por Folkow [28] como, aumento del estrés, niveles plasmáticos elevados de catecolaminas e incrementos de la actividad presora al estrés están presentes en el HTA, incluso dichos individuos aun en estados de vasodilatación máxima, presentan una resistencia vascular aumentada en el antebrazo cuando se compara con individuos normotensos.

Según lo que se ha expresado, el estudio del papel que juega la hiperreactividad cardiovascular en la génesis y en la predicción de la HTA, debe ser motivo de estudio; por tratarse de una enfermedad heterogénea, donde las ¨teorías fisiopatológicas¨ subyacen, y sólo vemos la elevación de cifras tensionales como expresión de un aparato cardiovascular enfermo.

No obstante lo descrito, hay que tener en cuenta, que ante este complejo sistema es imprescindible recalcar que la aparente separación de estímulos y fenómenos, que aquí se ha hecho con fines explicativos, no se produce en la situación fisiopatológica real, en la que hay una red de interconexiones entre estos elementos, que dificulta considerablemente su estudio y llama a la cautela a la hora de interpretar los fenómenos comunicados.



Algunos autores han planteado que los vasos de los pacientes hipertensos son hiperreactores a las catecolaminas por la influencia de neuropéptidos locales que al actuar de forma intracrina, autocrina y paracrina condicionan la respuesta aumentada de las catecolaminas (Carretero). **Otro elemento de enorme importancia que se vincula a varios de estos complejos mecanismos es la herencia, o sea la predisposición a padecer de uno o varios problemas cardiovasculares antes expuestos.**

Figura 2. Muestra, desde una perspectiva sistémica, algunos de los mecanismos que están relacionados con la hipertensión arterial y con las enfermedades vasculares. Además, se presenta a la hiperreactividad cardiovascular como entrada de la HTA y salida de una gran diversidad de otros sistemas complejos.

Benet M y colb. Cienfuegos, Cuba. 2005

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon W. Vasculopatía hipertensiva. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D,Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol I. 15 ta ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2002.p. 1660-1664.
2. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 10 ma ed. México : Editora McGraw Hill Interamericana; 2000. p. 235-250, 175-183, 223-234.
3. Frohlich ED, Messerli FH, RN, et al Mechanisms controlling arterial pressure. In Frohlich ED (ed): Pathophysiology: Altered Regulatory Mechanisms in Disease. Philadelphia, JB Liooincott, 1984:45-81.
4. Quesada T, Carbonell LF. Regulación de la presión arterial. En: Tresguerres JAF et al. Fisiología Humana. 2 a ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 1999.p.579-589.
5. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 10 ma ed. México : Editora McGraw Hill Interamericana; 2000. p. 235-250, 175-183, 223-234.
6. Risler NR, Miatello RM, Cruzado MC. La pared vascular en la hipertensión arterial. Rev Fed Cardiol 2002;31: 315-20.
7. Brokk RD, Julius S. Autonomic Imbalance, Hypertension and Cardiovascular risk. Am J Hypertens 2000;13:112S-122S.
8. Adigun AQ, Asiyanbola B, Ajayi AA. Cardiac autonomic function in Blacks with congestive heart failure: vagomimetic action, alteration in sympathovagal balance, and the effect of ACE inhibition on central and peripheral vagal tone. Cell Mol Biol 2001;47:1063-7.
9. Lucini D, Di Fede G, Parati G, Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. Hypertension 2005;46:1201-6.
10. Lucini D, Norbiato G, Clerici M, Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. Hypertension 2002;39:184-8.
11. Brooks VL. Interactions between angiotensin II and the sympathetic nervous system in the the long-term control of arterial pressure. Clin Exp Pharmacol Physiol 1997;24:83-90.
12. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. J Hypertens 1998;16:1979-1987.
13. Sanderford MG, Bishop VS. Central mechanisms of acute ANG II modulation of arterial baroreflex control of renal sympathetic nerve activity. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1592-602.
14. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996;334:374-381.
15. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2004;1:45-50.
16. Valverde AM, Benito M, Lorenzo M. The brown adipose cell: a model for understanding the molecular mechanisms of insulin resistance. Acta Physiol Scand 2005;183:59-73.
17. Seo HS, Kang TS, Park S, Park HY, Ko YG, Choi D. Insulin resistance is associated with arterial stiffness in nondiabetic hypertensives independent of metabolic status. Hypertens Res 2005;28:945-51.
18. Giner V, Redón J. Reflexiones sobre la hiperinsulinemia en la hipertensión arterial. Hipertensión 2002;19:104-7
19. García MC, Millan J. Síndrome Metabólico. Medicine 2005; 9: 2514-2524.
20. Asada H, Paszkowiak J, Teso D, Alvi K, Thorisson A, Frattini JC, Kudo FA, Sumpio BE, Dardik A. Sustained orbital shear stress stimulates smooth muscle cell proliferation via the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 pathway. J Vasc Surg 2005;42:772-80.
21. Dardik A, Yamashita A, Aziz F, Asada H, Sumpio BE. Dardik A, Yamashita A, Aziz F, Asada H, Sumpio BE. J Vasc Surg 2005 ;41:321-31.
22. Vatner DE, Yang GP, Geng YJ, Asai K, Yun JS, Wagner TE, Ishikawa Y, Bishop SP, Homcy CJ, Vatner SF. Determinants of the cardiomyopathic phenotype in chimeric mice overexpressing cardiac Gsalpha. Circ Res 2000 14;86:802-6.
23. Matsusaka T, Katori H, Inagami T, Fogo A, Ichikawa I. Communication between myocytes and fibroblasts in cardiac remodeling in angiotensin chimeric mice. J Clin Invest 1999;103:1451-8.
24. Regena F, Hamilton J. Diabetes Mellitus tipo 2 Rev. Bras. Med 2002; 59:83-90.

25.Armario P, Hernández del Rey R, Martin M. Estrés, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. Med Clin (Barc) 2002;119:23-9.

26.Mancia G. The sympathetic nervous system in hypertension. J Hypertens 1997;15:1553-1565.

27.Zarco P. Función de bomba del corazón: el ciclo cardíaco. En: Tresguerres JAF et al. Fisiología humana. 2da ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 1999. p. 473-491.

28.Folkow B. Structural factor in primary and secondary hypertension. Hypertension 1990;62:347-504.