

Palabras clave

Fisiopatología aterosclerosis, arteriopatía coronaria, aneurisma aorta abdominal, arteriopatía renal, arteriopatía periférica.

Abreviaturas utilizadas

ANG II: angiotensina II
CE: células endoteliales
CMLV: células musculares lisas vasculares
CPE: células progenitoras endoteliales
DE: disfunción endotelial
DMF: dilatación mediada por flujo
EAR: enfermedad arterial renal
EIM: espesor íntima-media
EVP: enfermedad vascular periférica
HTA: hipertensión arterial
ITB: índice tobillo brazo
MMPs: metaloproteinasas
NO: óxido nítrico
NOS: óxido nítrico sintasa
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
PCRus: proteína C reactiva ultra sensible
PP: presión de pulso
RA: rigidez arterial
ROS: especies reactivas del oxígeno

Síntesis Inicial

La hipertensión arterial, a través de la disfunción endotelial y la rigidez arterial, acelera los procesos de senescencia vascular propios de la edad y predispone a la aterosclerosis en diferentes territorios arteriales, en zonas de flujo no laminar, como las bifurcaciones arteriales y las ramas colaterales.

El impacto de la hipertensión arterial en el desarrollo de la ateromatosis es diferente dependiendo del territorio; es mayor en los territorios coronario, aórtico y carotídeo.

INTRODUCCIÓN

La HTA es un factor de riesgo que favorece el desarrollo de ateromatosis en diferentes territorios (coronario, carotídeo, aórtico, vascular periférico, arterias renales) y los eventos cardiovasculares, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

La HTA, junto con otros factores de riesgo, como la elevación del LDL colesterol plasmático y partículas remanentes de

las lipoproteínas, los tóxicos químicos del tabaco, las bajas concentraciones del HDL colesterol, la insulinorresistencia y los productos finales de glicación en la diabetes mellitus, producen DE como el mecanismo desencadenante de la aterosclerosis.

La HTA promueve y acelera la ateromatosis por dos grandes mecanismos: la DE y el aumento de la RA. Ambos procesos llevan a la formación y progresión de la ateromatosis en diferentes territorios arteriales. En este proceso la ANG II tiene un papel protagonista.¹

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Los diferentes factores de riesgo, llevan a la DE, con la menor producción de NO, disminución de la respuesta vasodilatadora y alteración de las funciones de barrera de las CE.

A partir de esta situación se desencadena una cascada de eventos que inicia con el infiltrado del LDL en el espacio subendotelial, su oxidación, el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie endotelial, la unión de los monocitos circulantes a esta, la migración de los mencionados monocitos al espacio subendotelial, su diferenciación a macrófagos, la internalización del LDL oxidado y otras partículas, y se acumulan progresivamente gotas citosólicas de lípidos y se transforman en células espumosas.

Los linfocitos T y otros mediadores de la inflamación y la inmunidad infiltran, a través de la vasa vasorum, el sitio donde se está produciendo este proceso, segregando citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento que promueven la proliferación de las CMLV, con su posterior migración hacia el subendotelio y la producción de MMPs. Las CMLV migran, proliferan y segregan componentes de la matriz extracelular que forman, a manera de “defensa”, una capa fibrosa sobre la lesión que se está desarrollando.

La respuesta inflamatoria en la pared vascular perpetúa esta cascada, que culmina con la primera lesión ateromatosa como nido de células espumosas, llamada “estría grasa”.

La ruptura aguda de las placas ocurre en arterias que previamente han tenido procesos de ruptura y reparación, que en forma progresiva lleva al estrechamiento de su luz. En sus inicios, su crecimiento es externo, manteniendo el diámetro de la luz inalterada, pero con las sucesivas “curaciones” se va estrechando de forma progresiva la luz (fig. 66-1).

La formación de placas se observa principalmente en zonas con pérdida de flujo laminar, disminución de fuerza de cizallamiento y cambios en la estructura y función de las CE. Esto se ve en ciertas regiones arteriales, como las bifurcaciones, donde el flujo pasa a ser turbulento, predisponiendo el desarrollo de aterosclerosis (fig. 66-2).

La DE es un predictor de eventos cardiovasculares. Puede ser evaluado mediante estudios no invasivos, como la DMF. La DMF alterada demostró tener valor predictivo, tanto en los pacientes con enfermedad coronaria como en pacientes con HTA esencial.²

En la DE, las CPE, generadas en la médula ósea, reparan continuamente el endotelio dañado. No obstante, la persistente agresión de la HTA u otros factores de riesgo llevan al agotamiento de aquellas.

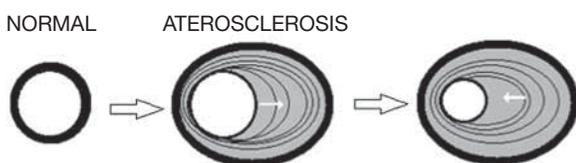


Figura 66-1. Evolución del proceso aterosclerótico, desde normal a las sucesivas rupturas de placa, inicialmente manteniendo la luz, con crecimiento hacia fuera y luego disminuyendo la luz, con crecimiento hacia dentro.

La pérdida de la capacidad de reparación de las CE es la causa del desarrollo de la aterosclerosis.

La HTA es, de todos los factores de riesgo, el que más acelera el recambio de CE, ya que lleva a una envejecimiento/senescencia prematura, asociada a la ateromatosis.

Simultáneamente, la HTA magnifica el estrés mecánico en cada latido induciendo DE, pérdida de la distensibilidad de los grandes vasos y, de nuevo, acelerando la progresión de la ateromatosis.

RIGIDEZ ARTERIAL

Los factores de riesgo que aumentan la RA e inducen DE son: a) la edad (el 70% de las personas >70 años tienen RA aumentada); b) la diabetes de tipo 2; c) la glucemia alterada en ayunas; d) la obesidad; e) el aumento de la frecuencia cardíaca; f) la HTA y g) la dislipemia (particularmente el aumento de triglicéridos con HDL colesterol disminuido).

Los estudios de evaluación no invasiva de la RA, como la velocidad de la onda del pulso o la PP, han demostrado tener un valor predictivo para eventos cardiovasculares, independientemente de los otros factores de riesgo.

Además, la RA se asocia con la presencia de ateromatosis y con niveles elevados de marcadores inflamatorios circulantes, como la PCR us.³

Existe una correlación directamente proporcional entre RA, presión pulsátil e inflamación. La RA está asociada a infiltración celular inflamatoria y alteración del componente de elastina en la pared arterial, con pérdida de alineación, fragmentación y adelgazamiento de las fibras de elastina. El colágeno se convierte en el responsable de soportar el incremento del estrés parietal vascular, lo que aumenta aún más la RA. Este proceso se acompaña de pérdida de la capaci-

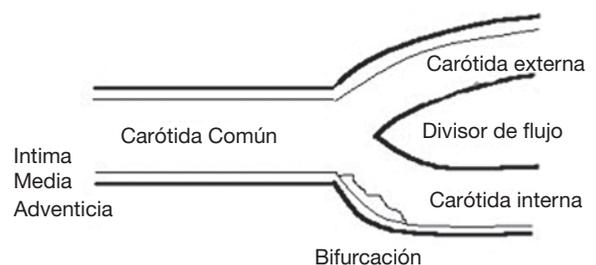
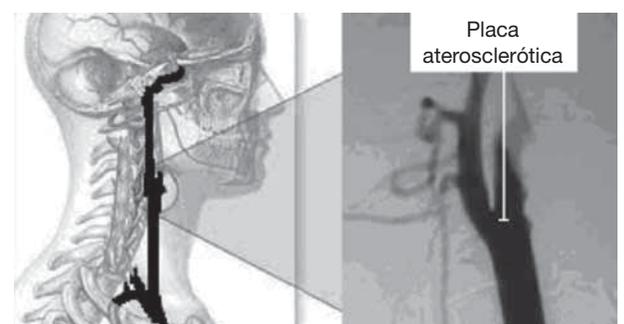


Figura 66-2. Las placas de ateroma se desarrollan en bifurcaciones o ramas, donde el flujo no es laminar y la fuerza de cizallamiento es menor.

dad de relajación de la CMLV y aumento en la formación de bioapatita, favoreciendo el depósito de calcio en la pared vascular.⁴

La HTA acelera los procesos arteriales propios de la edad, desde el envejecimiento de las CE, la pérdida de estructura de las fibras elásticas, etc., con aumento de la RA y, por consiguiente, de la pulsatilidad, traducido en un aumento de la PP, como lo vemos esquematizado en la fig. 66-3.

RELACIÓN ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La distensión con cada latido de la pared arterial normal genera un estímulo físico sobre las CE acompañado de la producción de NO, mediante la estimulación de la actividad de la NOS y la activación de los canales de potasio sensibles al calcio, posiblemente relacionado con el factor hiperpolarizante derivado del endotelio.⁵

La RA y la DE están interrelacionados bidireccionalmente: a mayor RA, mayor DE.

Este mecanismo está involucrado con el aumento del flujo coronario y vascular periférico ante el aumento de la demanda. Se encuentra alterado en arterias con aumento de RA y distensibilidad disminuida.

ENFERMEDAD DE LA AORTA

La aorta es la víctima olvidada de la HTA. El daño aórtico secundario a la HTA es insidioso, progresivo, constante y se retroalimenta positivamente. La HTA causa RA, que a su vez produce un mayor aumento de la PAS, y así sucesivamente.

La aorta normal está compuesta por 3 capas, desde dentro hacia afuera son la íntima, media y adventicia. La íntima es la capa de CE sobre la membrana basal con mínimo tejido conectivo. La media está rodeada por la lámina elástica interna y externa, ambas fenestradas. En su interior tiene fibras elásticas dispuestas en forma concéntrica, entre las cuales se disponen las CMLV. La adventicia es una capa rica en colágeno y terminaciones nerviosas, con su vasa vasorum, las cuales pueden penetrar hasta el tercio externo de la media.⁶

Las lesiones aórticas que produce la HTA son de dos tipos: la aterosclerosis y el aneurisma.

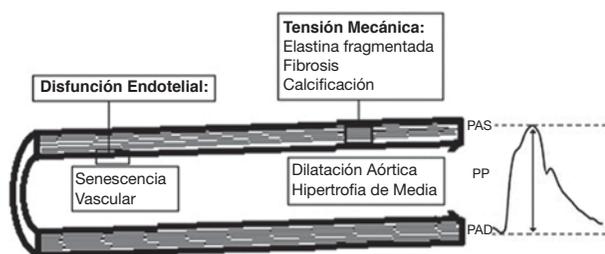


Figura 66-3. La HTA acelera los procesos de senescencia celular y de rigidez arterial propios de la edad.

Referencias: PAS presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso (representante de la pulsatilidad).

La ateromatosis se caracteriza por lesiones en la íntima denominados ateromas. Estas son placas fibrolipídicas, a menudo asociadas con calcificación, que protruyen dentro del lumen y pueden debilitar la capa media. La ateromatosis de la aorta torácica es menos frecuente que la abdominal.

El aneurisma de la aorta está caracterizado por la degeneración de la capa media, con disrupción, pérdida de las fibras elásticas y aumento de los depósitos de proteoglicanos. Además, existen áreas de pérdida de CMLV con hiperplasia reparadora, heterogénea y anárquica, sin la orientación normal paralela al lumen. En general, la íntima tiene lesiones ateroscleróticas concomitantes e infiltrado celular inflamatorio. Dentro de la capa media de los aneurismas aórticos existen cantidades de MMPs, particularmente las MMP-2 y MMP-9.⁷ Estas MMPs tienen actividad elastolítica.

El aneurisma de la aorta abdominal ocurre con frecuencia en pacientes con aterosclerosis. Estos dos procesos comparten los mismos factores de riesgo. Las lesiones ateroscleróticas están principalmente ubicadas en la íntima, mientras que las capas media y adventicia son las comprometidas en los aneurismas, con degradación de la matriz y muerte programada (apoptosis) de las CMLV, por el aumento del estrés oxidativo y los procesos inflamatorios (fig. 66-4). La ANG II es la que inicia y perpetúa todo este proceso, contribuyendo a la formación de aneurismas.

La ANG II induce y promueve la actividad de las MMPs 2 en las CMLV, activa las ROS, lo que atrae células inflamatorias y más MMPs, con mayor producción de ROS.

Si bien la HTA tiene un rol importante en la progresión del aneurisma, este está muy ligado al hábito tabáquico, porque favorece la acción elastolítica de las MMPs.⁸

LA ENFERMEDAD CORONARIA ATEROMATOSA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El árbol coronario está compuesto por tres compartimentos con diferentes funciones:

- El *compartimento proximal*: representado por las arterias epicárdicas, con funciones de capacitancia y escasa resistencia al flujo.

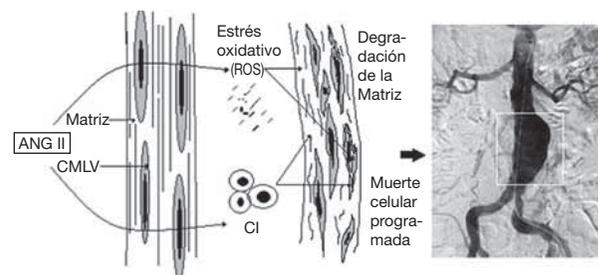


Figura 66-4. Posibles mecanismos de producción de aneurismas arteriales.

Referencias: ANG II: angiotensina II; CI: células inflamatorias; ROS: especies reactivas al oxígeno, por sus siglas en inglés.

- El *compartimento intermedio*: representado por prearteriolas, cuya función es mantener una presión estable y adecuada dentro de un rango estrecho de presión y flujo.
- El *compartimento distal*: representado por las arteriolas intramiocárdicas, que regulan el flujo según los requerimientos metabólicos del músculo cardíaco.⁹ Presentan un elevado tono miogénico en reposo y responden con vasodilatación ante mayor demanda.

La circulación coronaria adapta el flujo sanguíneo de acuerdo al trabajo cardíaco y al consumo de oxígeno, coordinando los compartimentos mediante diferentes mecanismos regulatorios.

Podemos dividir a la enfermedad coronaria de la HTA en dos grandes grupos etiológicos: la enfermedad ateromatosa de las arterias epicárdicas y la enfermedad de la microcirculación.

La enfermedad ateromatosa coronaria epicárdica comparte los mismos mecanismos fisiopatológicos que otros territorios arteriales, ya descritos con anterioridad.

La enfermedad de la microcirculación coronaria puede presentarse en estos 3 escenarios:

- *Disfunción de la microcirculación sin enfermedad obstructiva*: DE secundaria a los efectos de los diferentes factores de riesgo.
- *Disfunción de la microcirculación coronaria en presencia de enfermedad miocárdica*: remodelado de las arterias intramiocárdicas secundario a hipertrofia ventricular izquierda.
- *Disfunción de microcirculación coronaria con enfermedad obstructiva epicárdica*: coexiste alteración mecánica al flujo por obstrucción ateromatosa y alteraciones funcionales al flujo por falta de los mecanismos compensatorios.

En la HTA existe una disfunción de la microcirculación coronaria fundamentalmente por esos tres mecanismos y por estas tres causas:

- *Alteraciones estructurales*: remodelado vascular, rarefacción vascular y fibrosis perivascular.
- *Alteraciones funcionales*: DE, disfunción de las CMLV.
- *Alteraciones extravasculares*: compresión extramural por el miocardio.

La HTA, a pesar de tener arterias epicárdicas angiográficamente normales, y aun sin hipertrofia ventricular izquierda, produce una disminución de la reserva coronaria. La disfunción de la microcirculación coronaria puede predisponer a alteraciones en la despolarización y en la entrega de nutrientes, lo que es el sustrato para la aparición de isquemia y de arritmias.

LA ESCLEROSIS AÓRTICA

Las valvas aórticas normales tienen una capa de CE que envuelve la esponjosa del lado aórtico y una capa ventricular del lado ventricular. Entre ambas hay una capa fibrosa y den-

sa de colágeno. La esclerosis valvular aórtica es un proceso ateromatoso, que comienza como DE del lado aórtico. Este proceso alterna con la producción de osteopontina, por parte de los macrófagos, que interviene en el depósito de calcificaciones microscópicas localizadas.

Esta patología es ecográficamente visible como un engrosamiento irregular de las valvas, sin fusión comisural ni estenosis. En los pacientes con HTA es un marcador de aumento del riesgo para eventos cardiovasculares.¹⁰

ENFERMEDAD CAROTÍDEA

La prevalencia de enfermedad carotídea ateromatosa severa depende de la población estudiada, de la edad y de los múltiples factores de riesgo. En personas mayores a 65 años, la prevalencia de enfermedad moderada es, aproximadamente, un 7% en hombres y 5% en mujeres, y para obstrucciones severas, de un 2% en hombres y 1% en mujeres.

Por otro lado, la prevalencia de ateromatosis subclínica, definida como presencia de placa o EIM aumentado, es de 62% en una población adulta mayor a 40 años.¹¹

El EIM es un dato obtenido por estudio ultrasonográfico de las arterias carótidas, de fácil realización y que aporta información respecto al daño de órgano blanco. Existen nomogramas en cuanto a su valor de normalidad, ya que depende de la edad, el género y la raza. El EIM es considerado un marcador de ateromatosis sistémica y un marcador de riesgo para eventos coronarios y cerebrovasculares.

La enfermedad carotídea comparte factores de riesgo con el resto de las enfermedades ateroscleróticas, pero con ciertas diferencias en cuanto a la contribución relativa de cada uno de ellos. Así, algunos trabajos epidemiológicos han encontrado una relación directa entre la HTA y el desarrollo de la enfermedad carotídea. En el estudio Framingham quedó demostrado que por cada 20 mm Hg de aumento de la PAS, existe el doble de riesgo de desarrollar enfermedad carotídea aterosclerótica. Otros estudios han demostrado que una PAS >160 mm Hg es un indicador predictivo independiente para el desarrollo de estenosis carotídea.^{12, 13}

Por lo tanto, la enfermedad carotídea forma parte de la ateromatosis generalizada, más frecuentemente asociada a mayor incidencia de infarto y muerte cardiovascular secundaria a enfermedad coronaria que a accidentes cerebrovasculares.

ENFERMEDAD ARTERIAL RENAL ATEROSCLERÓTICA

La EAR aterosclerótica es frecuente en pacientes que tienen aterosclerosis avanzada en otros territorios. Puede ser causa o consecuencia de la HTA e incluso puede agravar cuadros clínicos hipertensivos previamente estables.

La prevalencia depende de la población estudiada y de la metodología empleada para su diagnóstico. Por ejemplo, en individuos >65 años, la prevalencia es del 6,8%, más frecuente en hombres. Aumenta en pacientes con EVP severa o si se utilizan otras metodologías diagnósticas.

En general, la obstrucción por placa aterosclerótica compromete la aorta y 1 cm del segmento proximal de la arteria renal principal.¹⁴

La EAR aterosclerótica es una enfermedad progresiva, que lleva a la oclusión de la arteria renal. El riesgo de oclusión depende del grado de obstrucción, habiéndose demostrado que la probabilidad fue del 40% a los 60 meses, con obstrucciones de por lo menos el 75% de la luz al momento del diagnóstico.¹⁴

Las condiciones clínicas que favorecen su progresión hacia la oclusión son la diabetes y la HTA.¹⁴

El hallazgo de EAR aterosclerótica es poco común como presentación inicial de la enfermedad aterosclerótica, ya que, por lo general, esta se manifiesta previamente a través de otro territorio, como enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares o EVP.

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

Si bien la HTA está asociada a la EVP, esta asociación es mucho menos frecuente que con la enfermedad coronaria o la enfermedad cerebrovascular. En los trabajos publicados al respecto, no todos coinciden con la causalidad de la HTA en el desarrollo de la EVP. En el estudio Framingham, la HTA incrementó el riesgo de claudicación intermitente 2,5 veces en hombres y 4 veces en mujeres.¹⁵

La EVP puede estar presente como enfermedad subclínica y solo ser detectada por métodos complementarios de diagnóstico.

Aproximadamente entre el 30 y el 50% de los pacientes con EVP tienen alguna evidencia de enfermedad coronaria detectada por clínica o por estudios complementarios (prueba funcional). Para algunos reportes esta prevalencia puede incrementarse un 60-80%.¹⁵ Entre el 12 y el 25% tienen obstrucciones significativas del árbol carotídeo. La severidad de la EVP se correlaciona con la severidad de la enfermedad arterial en otros territorios.

Es conocido además, que el 30% de los hombres y el 25% de las mujeres con enfermedad coronaria o carotídea severas presentan concomitantemente EVP.

Existe de un 20 a 60% de incremento de riesgo para infarto de miocardio y un aumento de mortalidad de 2 a 6 veces debido a eventos coronarios. El riesgo de accidente cerebrovascular se incrementa un 40%.¹⁵

Por lo tanto, debemos enfatizar que es extremadamente importante investigar presencia de enfermedad coronaria o cerebrovascular en pacientes con EVP.

El ITB es una medición que aporta datos objetivos para el diagnóstico y caracterización de la severidad de las obstrucciones arteriales en miembros inferiores. Además, es una herramienta útil como valor pronóstico, tanto para la evolución del miembro y la curación de las heridas como para la sobrevida del paciente.¹⁵ Un ITB >0,5 tiene una baja probabilidad de progresión a la isquemia del miembro inferior, mientras que cuando es <0,4 existe mayor riesgo de desarrollar dolor de reposo, isquemia del miembro y gangrena.

Un ITB >1,3 puede ser debido a la presencia de arterias muy rígidas y calcificadas, como ocurre frecuentemente en la diabetes.

Para el pronóstico cardiovascular, un ITB >1,3 o <0,9 marca valor pronóstico para eventos fatales y no fatales coronarios y cardiovasculares en general.¹⁵

Bibliografía sugerida

- Toth, P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1246-1254
- Perticone, F.; Ceranolo, R. y col. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196.
- Schnabel, I.R.; Larson, M.G. y col. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension* 2008; 51: 1651-1657.
- Ford M.L.; Tomkinson, L.A. Y col. Fetuin A is an independent determinant of change of aortic stiffness over 1 year in non diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1853-1858.
- Krams, R.; Cuhlman, S. y col. Shear stress, inflammation and Atherosclerosis. *Artery Research* 2010; 4: 41-46.
- Hiratzka, L.F.; Bakris, G.L. y col. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation* 2010; 121: e266-e369.
- He, R.; Guo, D.C. y col. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 671-678.
- Satoh, K.; Nigro, P. y col. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II induced aortic aneurysms. *Nat Med* 2009; 15: 649-656.
- Camici, P.G. y Crea, F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356:830-840.
- Otto, C.M. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:176-178.
- Sacco, R.L.; Roberts, J.K. y col. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 929-935
- Psaty, B.M.; Arnold, A.M. y col. Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2006;19: 1110-1117
- Tell, G.S.; Rutan, G.H. y col. Correlates of blood pressure in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study: Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Hypertension* 1994; 23: 59-67.
- Brott, T.G.; Halperin, J.L. y col. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:e16-94.
- Hirsch, A.T.; Haskal, Z.J. y col. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-e654.