

Palabras clave

Flujo, autorregulación, mecanismos, locales, sistémicos.

Abreviaturas utilizadas

ADH: hormona antidiurética
AG II: angiotensina II
EETs: ácidos epoxieicosatetraenoico
ET-1: endotelina 2
FS: flujo sanguíneo
HTA: hipertensión arterial
IL-1: interleucina 1
ON: óxido nítrico
PA: presión arterial
PAM: presión arterial media
PGI₂: prostaciclina
PP: presión de perfusión
RVS: resistencia vascular sistémica
SNA: sistema nervioso autónomo
SNS: sistema nervioso simpático
TXA₂: tromboxano A₂
20-HETE: ácidos hidroxieicosatetraenoico

Síntesis Inicial

En la autorregulación estarían implicados mecanismos metabólicos y miogénicos, independiente de mecanismos neurohumorales.

El nivel de la autorregulación es variable según los tejidos: es excelente en la vasculatura cerebral, coronaria y renal; moderada en el músculo esquelético y la circulación esplácnica y escasa o nula en la circulación cutánea.

Los mecanismos responsables de la regulación local dependen del vaso sanguíneo y del tejido que lo rodea.

AUTORREGULACIÓN

Se define como la capacidad intrínseca de un órgano para mantener un FS constante a pesar de los cambios en la PP. Cuando disminuye la PP en un lecho vascular, inicialmente cae el flujo, luego, por la autorregulación, se origina una vasodilatación y disminuye así la RVS, que en pocos minutos lleva a la recuperación del FS. Esta autorregulación se pierde cuando:

- La PP baja a 60-70 mm Hg, la vasodilatación llega al máximo y el FS disminuye de forma pasiva en respuesta a nuevas reducciones en la PP.

- La PP aumenta a 160-170 mm Hg o más y la vasoconstricción no es lo suficientemente intensa para aumentar la RVS y mantener así un flujo constante.¹

Al disminuir la PP en un tejido, cae el FS y la pO₂, lo que ocasiona acumulación de metabolitos vasodilatadores y relajación del músculo liso arteriolar; ambos mecanismos restauran el FS.

En la HTA, varios elementos contribuyen a los cambios en el tono vascular: las respuestas a la presión intraluminal (respuesta miogénica), el shear stress (presión de cizallamiento)

to) y la concentración de metabolitos en los vasos y/o tejidos (respuesta metabólica).

El mecanismo miogénico provoca una constricción sostenida en respuesta a la elevación de PA. La tensión de cizallamiento en cada vaso es proporcional al producto del diámetro por el gradiente de presión; en la HTA se incrementa, esto provoca vasodilatación, que contrarresta la constricción miogénica. En la autorregulación del FS, se observa experimentalmente que los efectos combinados de las respuestas miogénicas y metabólicas son suficientes para superar el efecto competitivo del shear stress.² La autorregulación asegura que, ante caídas importantes de la PP, órganos y tejidos críticos, como el cerebro y el miocardio, escapen a la vasoconstricción general mediada por el SNS y posean mecanismos de protección que les aseguren una adecuada provisión de sangre y oxígeno.

REGULACIÓN LOCAL

La regulación local del FS es la capacidad que poseen los tejidos y órganos de regular su propio FS, a través de un mecanismo intrínseco e independiente de influencias neuro-humorales.

Se describen tres respuestas locales:

Autorregulación local del flujo

Mecanismo de tipo miogénico, independiente del endotelio. Puede apreciarse al cambiar de la posición acostada a la de pie, donde la presión transmural debajo del corazón aumenta, y por encima disminuye; mediante la autorregulación, la circulación periférica situada por debajo del corazón responderá con vasoconstricción y la situada por encima, con vasodilatación, compensándose los cambios en la PP.

Vasodilatación por acción del flujo

El endotelio vascular libera ON que actúa sobre la célula muscular lisa y provoca relajación. En la HTA crónica la vasodilatación mediada por el flujo está alterada debido a una disminución de ON o liberación de prostaglandinas.

Hiperemia reactiva

Es el incremento transitorio del FS, que sigue a un breve período de isquemia. Se debe a una respuesta miogénica vasodilatadora inicial, seguida por una respuesta metabólica, por acumulación de metabolitos vasodilatadores por falta de flujo. Cuando se elimina la oclusión, se incrementa el flujo. Esta respuesta depende de cada órgano, en el miocardio la máxima reactividad hiperémica se obtiene en menos de un minuto; el músculo esquelético necesita varios minutos de hipoxia para que se produzca una respuesta vasodilatadora máxima (fig. 39-1).

Los mecanismos responsables de la regulación local dependen del vaso sanguíneo y del tejido que lo rodea. Se distinguen los siguientes:

Factores titulares

Son sustancias vasoactivas producidas por los tejidos que rodean a los vasos sanguíneos, provocan relajación o contracción del músculo liso, modificando la RVS y el FS.³ Algunas provienen del metabolismo celular; otras, llamadas hormonas paracrinas, son secretadas por diferentes células que circundan a los vasos (fig. 39-2).

Factores endoteliales

El principal factor relajante del músculo liso vascular, el ON, se libera por estímulo de múltiples factores humorales

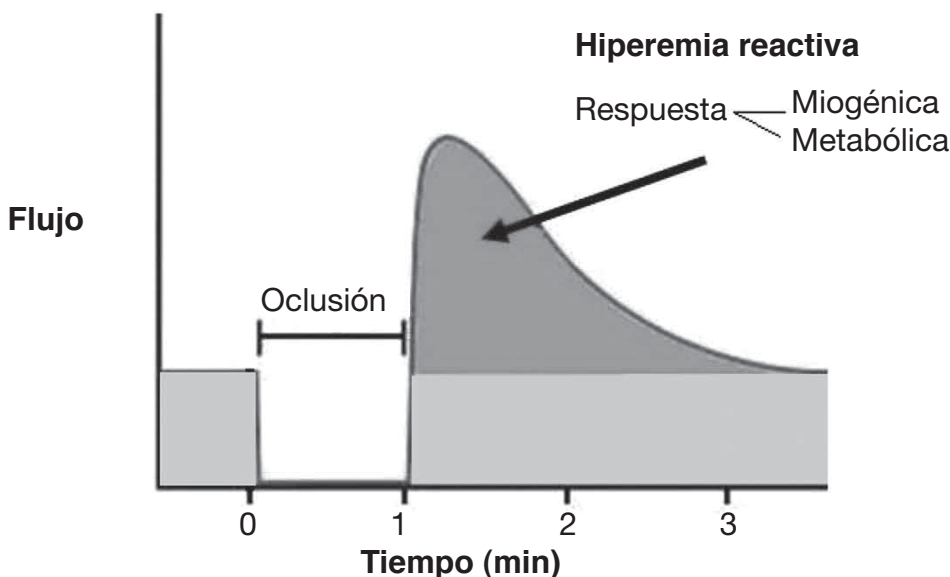


Figura 39-1. Hiperemia reactiva. La oclusión arterial seguida de una reperusión lleva a un aumento del FS transitorio

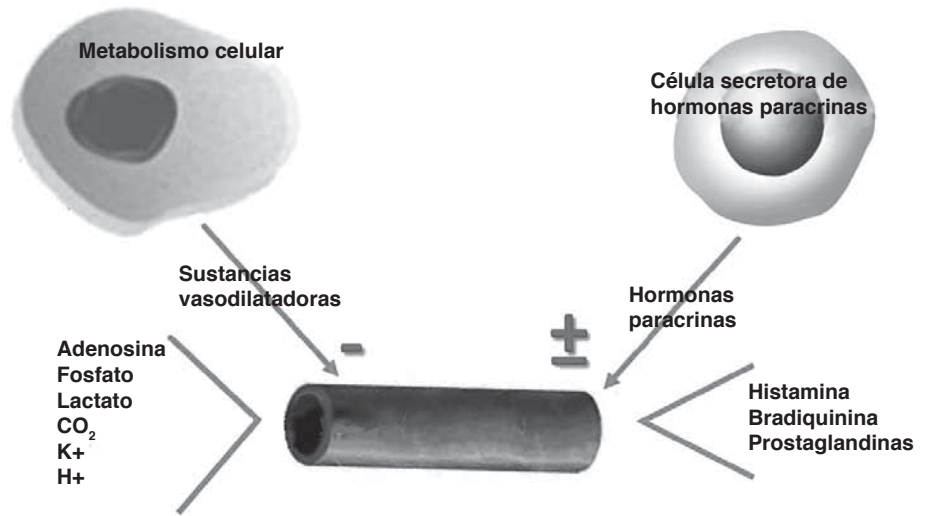


Figura 39-2. Sustancias vasoactivas producidas por los tejidos que rodean a las arteriolas que provienen del Metabolismo celular, con acción vasodilatadora y Hormonas paracrinas, con efecto vasoconstrictor o vasodilatador.

y del *shear stress*. Posee, además, funciones antiproliferativas, de antiagregación plaquetaria y evita la adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio. La ET-1 liberada en respuesta a la hipoxia, la trombina, la AGII, la adrenalina, la ADH y la IL-1 tienen reconocida potencia vasoconstrictora. Los superóxidos liberados del endotelio ejercen acción constrictora indirecta, al degradar el ON.⁴ Las anomalías del endotelio, en pacientes con HTA, contribuyen a elevar la RVS, se deben más a un defecto en el ON, porque se conserva la respuesta vasodilatadora al nitroprusiato de sodio. Los

metabolitos del ácido araquidónico participan en el control vascular local, con formación de prostanoídes vasodilatadores (PGI2, EETs), vasoconstrictores (TXA2, 20-HETE) y leucotrienos. En la HTA, el estrés oxidativo genera un cambio en la producción de prostaglandinas, lo que aumenta la síntesis de las vasoconstrictoras (fig. 39-3). La formación de 20-HETE en el músculo liso vascular, estimulada por AGII, ET-1 y noradrenalina, se eleva en algunas formas de HTA; es inhibida por ON, que disminuye en la HTA y la dislipidemia, posiblemente por aumento del estrés oxidativo.^{5,6}

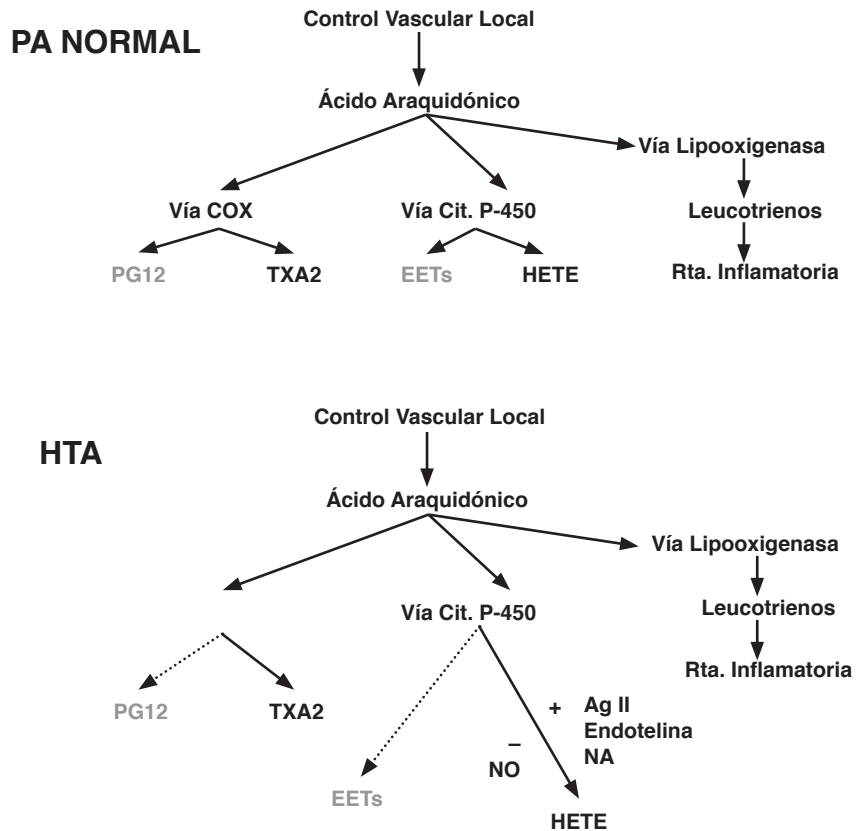


Figura 39-3. COX: Ciclooxygenasa, Cit P450: Citocromo P -450, PG12: Prostaciclina, TXA2: Tromboxano A2, EETs: Acido epoxieicosatrienoico, HETE: Acido hidroxieicosatetraenoico, AgII: Angiotensina II, NA: Noradrenalina, ON: Oxido nítrico.
 Vasodilatadores
 Vasoconstrictores

Mecanismo miogénicos

La respuesta miogénica de las arteriolas a las variaciones de la presión intraluminal es trifásica. A bajas presiones, se dilatan pasivamente con una presión creciente; el aumento de 20 a 120 mm Hg produce constricción miogénica; y presiones muy altas, >140 mm Hg, producen dilatación.² Los vasos sanguíneos responden al incremento de la presión transmural con contracción, y a la reducción de aquella, con dilatación. Este mecanismo es observado en la circulación intestinal, renal y en menor grado en el músculo esquelético. En estado normotensivo es el responsable del tono basal vascular.

REGULACIÓN SISTÉMICA

La regulación sistémica se realiza a través del SNA, que genera respuestas rápidas para ajustarse a cambios bruscos de la PA y del sistema endocrino, que produce modificaciones más duraderas.

Circulación cerebral

La autorregulación del FS cerebral mantiene la perfusión cerebral ante diferentes condiciones fisiológicas. Se produce fundamentalmente por respuesta vascular miogénica, factores metabólicos y endoteliales, y permite que permanezca relativamente constante ante cambios de la PAM (60-150 mm Hg).

En los humanos, el FS cerebral fluctúa, acompañando a la PA; los vasos cerebrales amortiguan los cambios de aquel, inducidos por cambios bruscos de la PA bajo condiciones dinámicas: "autorregulación cerebral dinámica"^{7,8} que no se altera por inhibición de la producción de ON.⁹

La hipoxia aguda en reposo aumenta inicialmente el FS cerebral, pero durante el ejercicio intenso, la hiperventilación que se produce lleva a hipocapnia con vasoconstricción cerebral, y poco cambio en el FS cerebral.¹⁰ Durante el ejercicio se desconoce cómo la hipoxia aguda altera la autorregulación del FS cerebral, y los mecanismos que contribuyen a su deterioro en presencia de hipocapnia y/o aumento de la actividad simpática, aunque parece que estarían involucrados procesos similares a los de la enfermedad de la altura.^{11,12} El FS cerebral es muy sensible a la $p\text{CO}_2$, el efecto estimulador de la $p\text{CO}_2$ en la ventilación y la capacidad para eliminar el exceso de CO_2 proporcionan un factor estabilizador adicional.

Circulación coronaria

El FS coronario resulta del equilibrio entre fuerzas vasodilatadoras y vasoconstrictoras ejercidas por mecanismos neurohormonales, endoteliales y metabólicos del miocardio. Además, el FS coronario se adecúa a las necesidades del corazón, con elevada extracción de oxígeno, y está influenciado por el ciclo cardíaco y la frecuencia cardíaca. Durante la sístole disminuye, por compresión de la microvasculatura dentro de la pared ventricular,¹ mientras que el aumento de la frecuencia

cardíaca reduce la perfusión coronaria, por acortamiento de la diástole, particularmente en presencia de coronariopatía. Los vasos coronarios tienen, adicionalmente, una gran capacidad de reserva: pueden aumentar el FS coronario desde 80 ml/min/100g en reposo hasta 400 ml/min/100g en el ejercicio.

Entre las principales sustancias vasodilatadoras que regulan el FS coronario se incluye la adenosina, de efecto potente cuando aumenta el trabajo cardíaco, y también al ON, dependiente del flujo.¹

El FS coronario es fuertemente sensible a los requerimientos metabólicos locales del miocardio, mientras que el SNA proporciona una influencia moduladora. La actividad simpática cardíaca es mínima en reposo, pero durante el ejercicio ejerce efectos paradójicos, siendo el resultado neto vasodilatación beta-adrenérgica. El control autonómico optimiza la adaptación del FS coronario a las necesidades metabólicas del miocardio, pero no es esencial para la hiperemia del ejercicio.^{2,13}

La aterosclerosis produce resistencia al flujo y daño endotelial, altera la producción de ON y PGI₂, favorece el vasoespasmo y disminuye el FS coronario.¹

Circulación del músculo esquelético

El tono vasomotor del músculo esquelético en reposo depende del interjuego de mecanismos vasoconstrictores (simpático y factores miogénicos) y vasodilatadores (ON, metabolitos tisulares). En reposo, predomina la vasoconstricción, mientras que en ejercicio lo hace la vasodilatación, proveyendo oxígeno y removiendo los productos del metabolismo muscular.

El mecanismo de la dilatación durante la contracción muscular no está claro. Hay evidencias de un aumento intersticial de adenosina y K^+ , además de ON, CO_2 , ácido láctico y H^+ . El músculo esquelético mantiene el tono vascular en reposo gracias a los receptores alfa del simpático.²

Circulación cutánea

El flujo cutáneo y subcutáneo regula la pérdida de calor corporal y está controlado por el SNS. Incluso con vasoconstricción grave, el FS de la piel es por lo general lo suficientemente grande como para satisfacer sus demandas básicas metabólicas.¹⁴

Circulación renal

Presenta una fuerte autorregulación del FS con PAM entre 80 y 180 mm Hg, lo que está acompañado por la autorregulación del filtrado glomerular. Si la PA cae, la arteriola aferente se dilata para mantener la presión capilar glomerular. Los mecanismos involucrados son el miogénico y la retroalimentación tubuloglomerular.¹⁵ El primero ocurre cuando el estiramiento desencadena la contracción de la arteriola aferente. Cuando la PA aumenta, el filtrado glomerular tam-

bién lo hace, porque el FS renal aumenta. La HTA distiende la pared de la arteriola aferente y, en respuesta, esta se contrae disminuyendo su luz; se reduce así el FS renal y el filtrado glomerular desciende a su nivel previo. La retroalimentación túbulo-glomerular es un fenómeno de interacción entre los túbulos renales y la mácula densa con los glomérulos. Cuando el filtrado glomerular disminuye, se reduce el flujo tubular y la llegada de ClNa a la mácula densa; esto reduce la resistencia en la arteriola aferente y estimula la liberación de renina, que aumenta la formación de AG II y la constricción de las arteriolas eferentes. Ambos mecanismos (aparentemente mediados por la adenosina, metabolitos del ácido araquidónico y ON) aumentan la presión hidrostática y el filtrado glomerular. (fig. 39-4) Cuando el filtrado glomerular está por encima de lo normal como consecuencia de HTA sistémica, el líquido filtrado fluye más velozmente en los túbulos renales; como resultado, el túbulo contorneado proximal y el asa de Henle tienen menos tiempo para reabsorber Na^+ , Cl^- y agua, las células de la mácula densa detectan el aumento de la llegada de Na^+ , Cl^- y agua e inhiben la liberación de ON por la células del aparato yuxtaglomerular, provocando contracción de las arteriolas aferentes, con reducción del FS hacia los capilares glomerulares y disminuye el filtrado glomerular. El SNA es responsable del tono vascular, sobre todo en condiciones de ejercicio extremo o en hipovolemia, donde puede provocar intensa vasoconstricción renal, que sirve para mantener la PA.

Bibliografía sugerida

1. Klabunde, R. Organ Blood Flow. In Cardiovascular Physiology Concepts, 2nd edition, published by Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 7: 141-170.
2. Carlson, B.E.; Arciero, J.C. y Secomb, T.W. Theoretical model of blood flow autoregulation: roles of myogenic, shear-dependent, and metabolic responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H1572-H1579.
3. Briceño, I. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2(8): 164-178.
4. Esteller Pérez, A. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2005; 20: 5-17.
5. Miyata, N. y Roman, R.J. Role of 20-hidroxyecosatetraenoic acid (20-HETE) in vascular system. *J Smooth Muscle Res* 2005; 41: 175-93.
6. Harder, D.R., Narayanan, J. y Gebremedhin, D. Pressure-induced myogenic tone and role of 20-HETE in mediating autoregulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H1557-H1565.

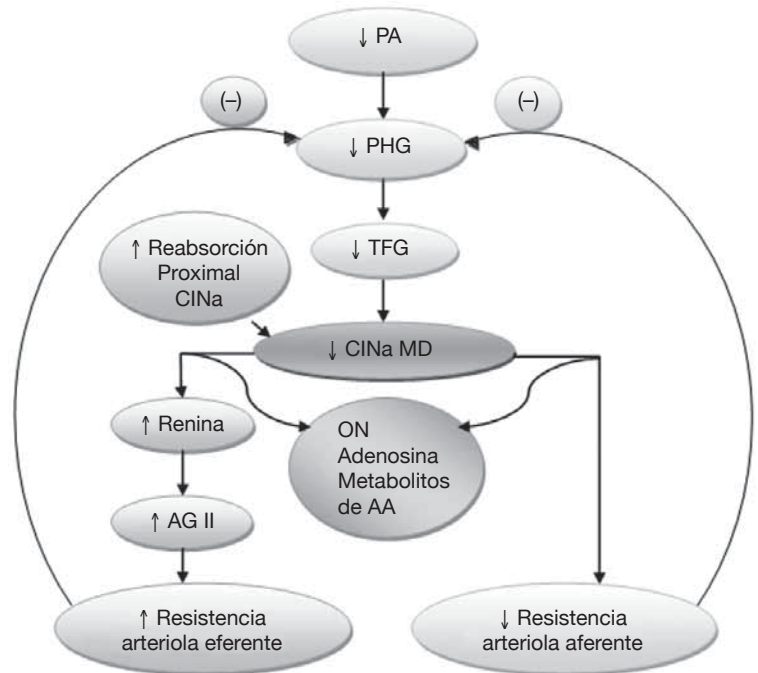


Figura 39-4. Mecanismos de retroalimentación túbulo-glomerular en la autorregulación: PA: Presión arterial, PHG: Presión hidrostática glomerular, TFG: Tasa filtrado glomerular, MD: Mácula densa, CLNa: Cloruro de sodio, ON: Óxido nítrico, AA: Ácido araquidónico.

7. Panerai, R.B.; Hudson, V., Fan L y col. Assessment of dynamic cerebral autoregulation based on spontaneous fluctuations in arterial blood pressure and intracranial pressure. *Physiol Meas* 2002; 23: 59-72.
8. Zhang, R.; Wilson, T.E, Witkowski S, Cui J, Crandall CG, Levine BD. Inhibition of nitric oxide synthase does not alter dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H863-H869.
9. Ainslie, P.N. y Poulin, M.J. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol* 2004; 97: 149-159.
10. Ogoh, S.; Dalsgaard, M.K. , Yoshiga CC y col. Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1461-H1467.
11. Van Osta, A.; Moraine, J Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke* 2005; 36: 557-560.
12. Ainslie, P.N.; Barach, A, Murrell C, Hamlin M, Hellemans J, Ogoh S. Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H976-H983.
13. Duncker, D.J. y Bache, R.J. Regulation of Coronary Blood Flow during Exercise. *Physiol Rev* 2008; 3: 1009-1086.
14. Coleman, T.G. y Hall, J.E. Systemic Hemodynamics and Regional Blood Flow Regulation. In Izzo JL, Sica DA, Black HR. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008; 129-132.
15. Hester, R.L. y Hall, J.E. Local Autoregulation of Tissue Blood Flow. In Izzo JL, Sica DA, Black HR. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008; 133-135.