



2

Hipertensión Arterial Sistémica

Dr. Isauro Ramón Gutiérrez Vázquez.

▶ CONTENIDO DEL CAPÍTULO.



1. OBJETIVOS.



2. BASES ANATOMO-FISIOLÓGICAS.



3. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.



4. INTEGRACIÓN BÁSICO-CLÍNICA.



5. ALGORITMO DE CORRELACIÓN CLÍNICA-FISIOPATOGÉNICA.



6. PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN.



7. CONCEPTOS CLAVES A RECORDAR.



8. BIBLIOGRAFÍA.

▶ PÁGINA

16

17

19

20

23

24

24

25



1. OBJETIVOS.

1. Recordar las bases anatómicas y fisiológicas del sistema vascular.
2. Analizar un caso clínico de hipertensión arterial sistémica.
3. Identificar la base fisiopatogénica de cada uno de los signos y síntomas que integran la hipertensión arterial sistémica.
4. Explicar desde el punto de vista fisiopatogénico la evolución de los signos y síntomas de un paciente con hipertensión arterial sistémica.
5. Identificar a través de la evolución del caso los diagnósticos diferenciales con base en los aspectos fisiopatogénicos.
6. Analizar y explicar las alteraciones en los parámetros de laboratorio que presentan los pacientes con hipertensión arterial sistémica.
7. Identificar los hallazgos más importantes en el electrocardiograma de pacientes con hipertensión arterial de larga evolución.
8. Correlacionar otras entidades clínicas asociadas a la hipertensión arterial sistémica.
9. Establecer un diagnóstico definitivo en base a la fisiopatología.
10. Revisar bibliografía actualizada del tema.



2. BASES ANATOMO-FISIOLÓGICAS.

Fisiología vascular.

La **presión arterial** refleja la eyección rítmica de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Esta presión aumenta cuando el ventrículo izquierdo se contrae y disminuye cuando durante la diástole el corazón se relaja, lo que determina la **presión de pulso**. La curva de presión arterial (**Figura 2.1**) es un ejemplo típico de los cambios de presión que se producen en las grandes arterias de la circulación sistémica.

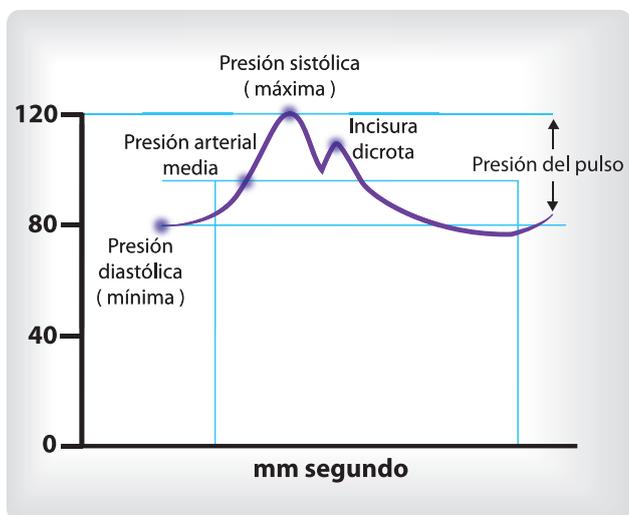


Figura 2.1. Registro de la presión intraarterial medida en la arteria braquial. La presión del pulso es la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica.

Durante la contracción del ventrículo izquierdo la curva de pulso asciende con rapidez para luego aumentar con mayor lentitud hasta alcanzar la presión máxima. Alrededor del 70% de la sangre que se eyecta del ventrículo izquierdo lo hace durante el primer tercio de la sístole, y esto explica el ascenso rápido de la curva de presión. Un pequeño descenso de la curva y la formación de una incisura dicrota, que se debe a la disminución de la presión del ventrículo por debajo de la presión aórtica, señalan el fin de la sístole. El cierre súbito de la válvula aórtica se asocia con un pequeño ascenso de la presión causado por la contracción continua de la aorta y otros vasos grandes contra la válvula cerrada. A medida que los ventrículos se relajan y la sangre se dirige hacia los vasos periféricos durante la diástole, la presión arterial primero disminuye con rapidez y luego con lentitud debido al descenso de la fuerza que la impulsa. En los adultos sanos la **presión sistólica**, o sea, la presión del pulso máxima, en condiciones ideales es menor a 120 mm Hg, y la **presión diastólica**, esto es, la presión del pulso mínima, es menor a 80 mm Hg. La diferencia entre las presiones sistólica y diastólica (de alrededor de 40 mm Hg) se denomina **presión de pulso** y refleja la magnitud o la altura de la presión de pulso. La **presión arterial media** (de alrededor de 90-100 mm Hg), representa el promedio de presión en el sistema arterial durante la contracción y la relajación ventricular (1).

Mecanismos normales que regulan la presión sanguínea (Figura 2.2). La regulación de la presión sanguínea es una acción crítica que permite la perfusión a órganos vitales del cuerpo. Esta acción

se basa en el **balance entre la resistencia vascular periférica y el gasto cardiaco**, y es dependiente de la acción integrada de los sistemas endocrino, neural, renal y cardiovascular. Esta interdependencia permite que el cuerpo pueda arreglárselas con el estrés externo e interno como la sed, el miedo, las infecciones y el trauma. Así, diversos sistemas intrínsecos múltiples son activados en el cuerpo en respuesta a estrés interno y externo (2). Se piensa que el **sistema renina-angiotensina-aldosterona** es en alto grado responsable de los cambios en la presión sanguínea. La renina es liberada del aparato yuxtglomerular en respuesta a una ingesta baja de sodio, baja perfusión del riñón y un aumento de la actividad simpática. La renina es responsable de la conversión de angiotensinógeno en angiotensina, la cual no es metabólicamente activa. La angiotensina es posteriormente convertida a angiotensina II en los pulmones por la enzima convertidora de angiotensina. La **angiotensina II** es un potente vasoconstrictor, el cual genera un aumento en la tensión arterial; además de su efecto vasoconstrictor también causa la liberación de **aldosterona**, la cual posteriormente aumenta la presión arterial al producir retención de sodio y agua. Estudios en ratas apoyan el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la elevación de la presión sanguínea. Cuando a las ratas les fue dado el gen Ren-2, que activa este sistema, desarrollaron una severa hipertensión (3). Apoyos posteriores se derivan de métodos terapéuticos, tales como el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina o la remoción quirúrgica de un riñón isquémico, situaciones que pueden prevenir la elevación en la presión arterial (4). El sistema renina-angiotensina-aldosterona no es considerado el único responsable de los cambios en la presión arterial. Pacientes afroamericanos con frecuencia presentan niveles bajos de renina, angiotensina II y aldosterona, a pesar de mostrar una alta incidencia de hipertensión. Por lo tanto, estos pacientes responden menos al tratamiento con bloqueadores de este sistema. En teoría, pacientes que presentan un estado de baja renina pueden tener un sistema epicrino o paracrino renina-angiotensina local no circulatorio. Dichos sistemas han sido encontrados en el riñón, el árbol arterial y el corazón, y probablemente sean responsables del control local de la

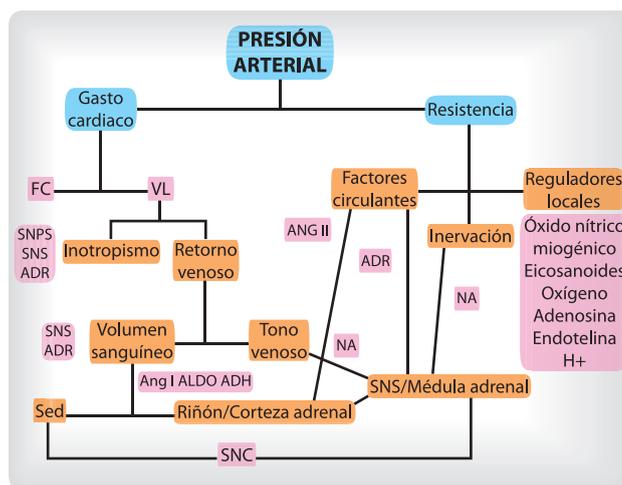


Figura 2.2. Mecanismos reguladores de la presión arterial sanguínea media. FC, frecuencia cardiaca; VL, volumen latido; SNPS, sistema nervioso parasimpático; SNS, sistema nervioso simpático; ADR, adrenalina; Ang I, angiotensina I; Ang II, angiotensina II; Aldo, aldosterona; ADH, hormona antidiurética; NA, noradrenalina.

presión arterial (5).

El **sistema nervioso simpático** también afecta la presión sanguínea, especialmente en situaciones de estrés y ejercicio. El sistema nervioso simpático puede causar vasoconstricción arterial y elevar el gasto cardíaco. Se cree que inicialmente el sistema nervioso simpático aumenta el gasto cardíaco sin afectar las resistencias vasculares periféricas. La elevación en el gasto cardíaco incrementa el flujo en el lecho vascular, y conforme crece el gasto cardíaco, la respuesta de autorregulación del lecho vascular es activada. Esta respuesta de autorregulación resulta en la constricción de las arteriolas a manera de prevenir que la presión alcance los capilares y afecte la homeostasis celular. Además, la función endotelial juega un papel central en el mantenimiento de la presión sanguínea. El **endotelio secreta óxido nítrico, prostaciclina y endotelina**, los cuales modulan el tono vascular. El óxido nítrico es liberado por agonistas endoteliales tales como la acetilcolina y la norepinefrina y en respuesta al estrés. La endotelina-1 desempeña una gran actividad vasoconstrictora y puede causar una elevación sensible a sal de la presión sanguínea y una elevación secundaria a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (5). Otras sustancias vasoactivas involucradas en el mantenimiento de la presión arterial son la **bradicinina** y los **péptidos natriuréticos**. La bradicinina es un potente vasodilatador que es inactivado por la enzima convertidora de angiotensina. Los péptidos natriuréticos son secretados por el corazón en respuesta a un aumento en el volumen sanguíneo y producen un aumento en la secreción de agua y sodio.

Relación entre presión media y flujo medio en la circulación humana (6). El papel de la circulación es aportar la sangre a los tejidos y el flujo ocurre debido a la diferencia de presión establecida por la acción de bomba del corazón. La relación entre la diferencia de presión y el flujo puede ser descrita por una relación análoga a la ley de Ohm para la corriente eléctrica, en ocasiones llamada **ley de Darcy: $DP = Q \times R$** (donde **DP = diferencia de presión; Q = flujo de volumen; R = resistencia**). Esta relación puede ser reformulada para la circulación total en términos de presión arterial media (PAM), gasto cardíaco (GC) y resistencia vascular periférica (RVP): **$PAM = GC \times RVP$** [donde **PAM = presión arterial media; GC = gasto cardíaco = (volumen latido x la frecuencia cardíaca) y RVP = resistencia vascular periférica total**]. A partir de esto, una elevación de la presión arterial media se origina como resultado de un aumento en el gasto cardíaco, o un incremento en la resistencia vascular periférica total, o una combinación de ambos. El gasto cardíaco es una consecuencia de la función de bomba del ventrículo izquierdo, la cual a su vez depende de un número de factores que incluyen la **precarga** [retorno venoso o volumen ventricular izquierdo al final de la diástole (VVIFD)], el **estado contráctil del músculo ventricular** y la **poscarga**, la cual se define como la impedancia de entrada aórtica, conocida como la relación compleja entre el flujo inestable y la presión a través del ciclo cardíaco. Las RVP son dominadas por las arterias musculares pequeñas y arteriolas (vasos con diámetro de entre 30-330 μm). El flujo a través de una arteria puede ser descrito por la ecuación de Hagen-Poiseuille: **$Q = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \eta L}$** (donde **Q = flujo; η = viscosidad del líquido; L = longitud del vaso y r = radio del vaso**). Pequeños cambios en el diámetro arterial (o radio) tienen un profundo efecto sobre el flujo (o resistencia). El diámetro de las arterias pequeñas y de las arteriolas es controlado por el estado contráctil de su propio músculo liso; éste a su vez es regulado por factores sistémicos y locales del huésped.

Presión pulsátil y flujo en la circulación (6).

La discusión anterior presupone que la presión y el flujo en la circulación son constantes. Es claro que éste no es el caso. El gasto cardíaco depende de la interacción dinámica entre los mecanismos de eyección y las propiedades de la vasculatura. La presión y el flujo demuestran cambios cíclicos en todos los sitios de la circulación, aunque los cambios son reducidos considerablemente en los capilares. Estos cambios se deben en gran medida al comportamiento elástico de las grandes arterias elásticas, tales como la aorta, proceso llamado **modelo de Windkessel** o **función de amortiguamiento** (Figura 2.3). En efecto, algo de la energía de presión generada por el ventrículo izquierdo es convertida en energía elástica a través de la distensión de las grandes arterias. Una vez que el corazón cesa de expulsar la sangre y la presión cae, las paredes de estas arterias retroceden y la energía elástica es reconvertida en presión. Esto reduce la magnitud de los cambios de presión, generando (de manera importante) el componente diastólico de la presión arterial. A pesar de que este modelo es una sobresimplificación, enfatiza que la distensibilidad arterial es un importante factor para amortiguar la oscilación de la presión y que la presión de pulso aumentará cuando las arterias estén rígidas, como sucede con la edad. También queda claro que la **rigidez arterial** per se debe afectar a la presión de pulso y no la presión media. Un examen más detallado de la forma de las ondas de presión arterial en diferentes segmentos del árbol arterial demuestra que las ondas están sometidas a cambios complejos en su forma que no pueden ser explicados por el modelo de Windkessel. Quizá lo más sorprendente es que se registra un aumento consistente en la presión sistólica (pero no en la presión media) en arterias periféricas como la arteria tibial o la braquial, en comparación con la aorta. Generalmente este aumento de la presión sistólica es pequeño (-7 mm Hg) y tiende a disminuir con la edad. Sin embargo, durante el ejercicio o en algunos individuos jóvenes en reposo la diferencia entre la presión aórtica y braquial puede exceder los 30 mm Hg. En este último caso esto puede originar un diagnóstico falso de hipertensión. Se cree que este aumento es causado por el **reflejo de las ondas de presión**. Las ondas de presión reflejadas son clínicamente importantes debido a que pueden colocar una carga adicional al corazón y a la vasculatura (por ejemplo en hipertensión o falla cardíaca). Cuando el corazón se con-

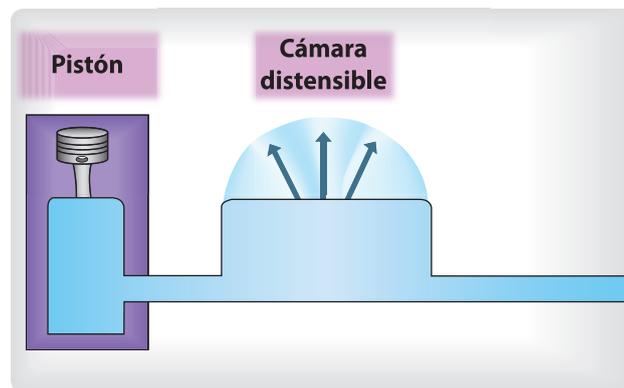


Figura 2.3. Modelo de Windkessel de la circulación. La circulación se puede semejar a una bomba conectada a una cámara distensible (arterias elásticas) y a una resistencia al flujo (vasculatura de resistencia). El corazón expulsa en forma intermitente en un vaso distensible (aorta). Parte de esa energía de presión es convertida en energía elástica en la pared; cuando la presión cae, ésta es reconvertida en energía de presión y una vez amortiguada la presión cambia. Esto puede explicar el amortiguamiento pero no el cambio en la forma de la onda.

trae emite una onda de presión que viaja hacia delante. Esta onda de presión viaja rápidamente a través de la circulación a velocidades de ~ 10 m/s, y es la responsable de que el pulso sea palpable. La velocidad de propagación de esta onda de presión es mucho más rápida (> 10 veces) que la velocidad del flujo sanguíneo y está relacionada con el grado de rigidez de los vasos sanguíneos. Las **ondas de presión reflejadas** viajan de reversa hacia el corazón aumentando la onda de presión hacia delante y reduciendo el flujo anterógrado de sangre. En la aorta la onda de reflexión es la responsable del aumento sistólico tardío de presión que con frecuencia se observa en los pacientes seniles, y puede imponer una carga adicional al corazón alterando el flujo sanguíneo coronario. La contribución de las ondas reflejadas se estima por medidas no invasivas. El patrón de aumento de presión de una arteria en particular depende de la distancia del sitio de reflexión hacia abajo y la velocidad con la que viaja la onda. Diferencias en estos factores explican los complejos cambios en el componente sistólico temprano de la forma de la onda de presión en sitios diferentes. Un tipo distinto de onda de presión es evidente al final de la sístole: una onda de expansión que viaja hacia delante. Efectivamente se trata de una onda de succión generada por el ventrículo izquierdo. Ésta se presenta cuando se detiene el acortamiento miocárdico activo, pero la válvula aórtica está todavía abierta. Por un periodo corto el flujo sanguíneo aórtico continúa por debajo de su propia velocidad y la presión ventricular izquierda declina, originando una elevación de la onda de expansión. Esta fase corresponde al periodo de protodiástole descrito por Wiggers. La onda de expansión ralentiza el flujo de sangre del corazón, llevando al cierre de la válvula aórtica.

Mecanismo contráctil.

La **contracción del músculo liso vascular es regulada principalmente por el receptor y la activación mecánica (estiramiento) de las proteínas contráctiles** (7). La despolarización de la membrana plasmática puede también iniciar la contracción. Para que la contracción ocurra, la cinasa de la **cadena ligera de miosina** (CLM) debe fosforilar la cadena ligera de miosina permitiendo el deslizamiento de los filamentos de miosina con la actina (6, 7). Así, la actividad contráctil es determinada inicialmente por el estado de fosforilación de la cadena ligera de miosina (8, 9). En las células del músculo liso vascular de algunos vasos sanguíneos, la fosforilación de la cadena ligera de miosina es mantenida en niveles bajos en ausencia de estímulos externos (por ejemplo, ningún receptor de activación mecánica). Esta actividad resulta en lo que se conoce como *tomo miogénico*.

Contracción del músculo liso vascular dependiente de Ca^{2+} .

La contracción del músculo liso vascular es iniciada por cambios mediados por el Ca^{2+} en los filamentos gruesos (8-10). En respuesta a un estímulo específico, la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta y se une a la **calmodulina**. El **complejo calmodulina- Ca^{2+}** activa la cinasa de la cadena ligera de miosina para que fosfore la cadena ligera de miosina. El calcio del citosol es aumentado por dos mecanismos: 1) liberación de calcio del retículo sarcoplásmico; y 2) entrada de calcio del espacio extracelular a través de los canales de Ca^{2+} (canales de Ca^{2+} operados por un receptor). Agonistas como la norepinefrina, la angiotensina II y las endotelinas se unen a receptores específicos acoplándose a la proteína G heterotrimérica estimulando la actividad de la **fosfolipasa C**. Esta enzima cataliza la formación de dos segundos mensajeros, el **trifosfato de inositol (IP3)** y el **diacilglicerol (DG)**, a

partir del bifosfato-4,5 fosfatidilinositol de la membrana de lípidos. La unión de IP3 a receptores en el retículo sarcoplásmico resulta en la liberación de Ca^{2+} hacia el citosol. El DG, junto con el Ca^{2+} , activa la **proteincinasa C (PKC, por sus siglas en inglés)**. La PKC promueve la contracción por fosforilación de los canales de Ca^{2+} del tipo L u otras proteínas encargadas de regular el deslizamiento cíclico de los filamentos. Finalmente, a nivel de la membrana los canales de Ca^{2+} operados por voltaje también se abren en respuesta a la despolarización de la membrana secundaria al estiramiento de las células del músculo liso vascular. Además de la activación dependiente de Ca^{2+} de la cinasa de la cadena ligera de miosina, el estado de fosforilación de miosina es posteriormente regulado por una fosfatasa de la cadena ligera de miosina. Esta enzima desfosforila la cadena ligera de miosina y promueve la relajación del músculo liso.



3. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.

Filiberto es un paciente masculino de 75 años de edad con el antecedente de hipertensión arterial sistémica de 20 años de evolución con tratamiento irregular a base de captopril 25 mg cada 12 horas, obesidad, sedentarismo y tabaquismo de 30 años una cajetilla al día. Acude al departamento de urgencias por padecimiento de 5 días de evolución manifestando cefalea intensa occipital al despertar por la mañana, la cual disminuía en el transcurso del día pero sin ceder totalmente, motivo por el cual se automedicó aspirina 300 mg tres veces al día sin mejoría de la cefalea. Refiere además mareos, palpitaciones, fatiga, edema de tobillos y desde hace tres meses disminución de la agudeza visual, la cual aumentó en forma considerable dos días previos a su ingreso. A la EF se encontró una TA de 160/110 con el paciente en decúbito dorsal y una TA de 160/120 con el paciente en posición sentado, FC de 110X', FR de 14X' y T de 36.6°C. Con una escala de Glasgow de 15 puntos, sin compromiso de pares craneales, no hay datos de lateralización ni focalización. La exploración del precordio con choque de la punta a nivel de línea axilar anterior; no se ausculta S3 ni S4, sólo latido apexiano intenso y sostenido sin soplos. Campos pulmonares bien ventilados sin integrarse síndrome pleuropulmonar. Abdomen blando depresible sin visceromegalias y peristalsis presente. Edema de tobillos ++. Exámenes de laboratorio de ingreso: Citometría hemática sin alteraciones, glucosa plasmática de 240 mg/dL, creatinina sérica

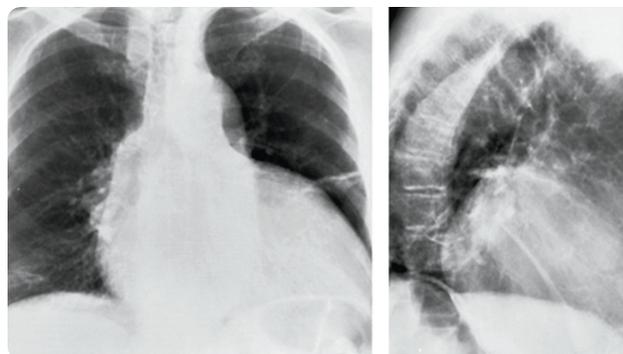


Figura 2.4. Placa de tórax PA y lateral. Se aprecia marcado crecimiento ventricular izquierdo.

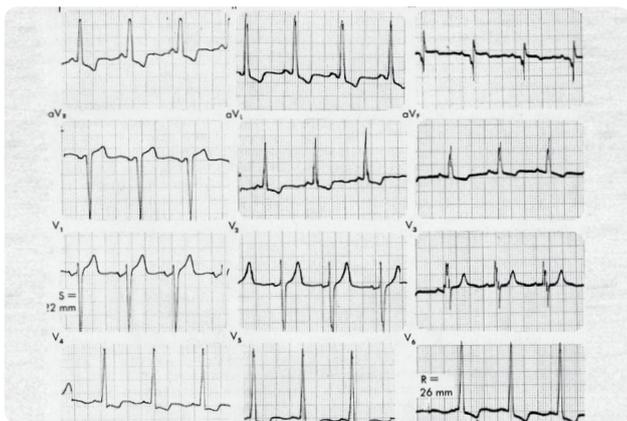


Figura 2.5. Electrocardiograma de 12 derivaciones que demuestra la presencia de crecimiento auricular e hipertrofia ventricular izquierdos.

de 5 mgr/dL, nitrógeno ureico de 50 mgr/dL, ácido úrico de 11 mg/dL, colesterol total sérico de 450, HDL-colesterol de 30 mg/dL, triglicéridos de 600 mg/dL, LDL-colesterol de 145 mgr/dL. Na de 140 mEq/L, K de 4.8 mEq/L, Cloro de 94 mEq/L. El análisis de orina se reporta con proteinuria ++. En la placa de tórax PA y lateral se aprecia marcado crecimiento ventricular izquierdo (Figura 2.4).

La Figura 2.5 muestra el electrocardiograma de 12 derivaciones compatible con crecimiento auricular por la presencia de ondas p bifásicas en V1 y crecimiento ventricular izquierdo en base a los siguientes criterios: 1) La suma de ondas S profundas en V1 y ondas R altas en V5 y V6 exceden 35 mm (3.5mV). 2) Ondas R altas en V1 de 11 a 13 mm (1.1 a 1.3 mV) o mayores. 3) Depresión leve del segmento ST seguido por una onda T invertida. Estas anomalías de la repolarización son vistas en derivaciones con ondas R altas. El eje eléctrico suele ser horizontal. También se puede observar desviación del eje a la izquierda (eje a -30° ó más negativo). El complejo QRS puede llegar a ser amplio. Eventualmente pueden desarrollar BRI completos o incompletos. El paciente es valorado por oftalmología, reportando los siguientes hallazgos en el examen de fondo de ojo: retinopatía hipertensiva con hemorragias en flama dispersas y exudados algodonosos (Figura 2.6).



4. INTEGRACIÓN BÁSICO-CLÍNICA.

Se trata de un paciente masculino con hipertensión primaria de larga evolución sin un control adecuado.

Tomando en cuenta sus cifras de tensión arterial y de acuerdo con The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, ¿en qué estadio se clasificaría a este paciente? De acuerdo con sus cifras de tensión arterial podemos clasificarlo en un estadio 2 (11). Los pacientes con hipertensión arterial sin causa definida son conocidos como portadores de hipertensión arterial primaria, esencial o idiopática. Es indudable que la dificultad primaria en descubrir los mecanismos responsables de la hipertensión arterial en estos pacientes es atribuible a la variedad de sistemas que están involucrados en la regulación de la presión arterial: adrenérgico central y/o periférico, renal,



Figura 2.6. Examen de fondo de ojo. Retinopatía hipertensiva con hemorragias en flama dispersas y exudados algodonosos.

hormonal y vascular. Además estos sistemas están interrelacionados en un modo complejo con la aportación de múltiples genes. Varias anomalías han sido descritas en pacientes con hipertensión esencial, con frecuencia con un reclamo de que una o más de ellas son los responsables primarios de la hipertensión. Mientras todavía resulta incierto si estas anomalías individuales son primarias o secundarias, o si son el producto de un proceso de enfermedad individual o el reflejo de entidades separadas de enfermedad, los datos acumulados apoyan esta última hipótesis (12). Se han implicado muchos factores fisiopatológicos en la génesis de la hipertensión esencial: aumento en la actividad del sistema nervioso simpático, quizá relacionado con una alta exposición o respuesta a estrés psicosocial; sobreproducción de hormonas que retienen sodio y vasoconstrictores; alta ingesta de sodio por periodos prolongados; ingesta inadecuada de potasio y calcio; aumento inapropiado en la secreción de renina, lo cual resulta en un incremento en la producción de angiotensina II y aldosterona; deficiencia de vasodilatadores, tales como prostaciclina, óxido nítrico (ON) y péptidos natriuréticos; alteraciones en la expresión del sistema calcireína-cinina que afecta el tono vascular y el manejo de la sal por el riñón; anomalías en la resistencia de los vasos, incluyendo lesiones selectivas en la microvasculatura renal; diabetes mellitus; resistencia a la insulina; obesidad; aumento en la actividad de factores de crecimiento vascular; alteraciones en los receptores adrenérgicos que influyen en la frecuencia cardíaca, en las propiedades inotrópicas del corazón y tono vascular; y una alteración en el transporte de iones a nivel celular (13) (Figura 2.7). En años recientes ha ganado apoyo el concepto novedoso de que anomalías funcionales y estructurales en la vasculatura, incluyendo disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, remodelación vascular y distensibilidad disminuida, pueden estar presentes antes del desarrollo de hipertensión arterial y contribuir a su patogénesis. A pesar de que varios factores claramente contribuyen a la patogénesis y mantenimiento de cifras elevadas de presión, los mecanismos renales probablemente jueguen un papel primario, como fue propuesto por Guyton (14) y reforzado por datos clínicos y experimentales.

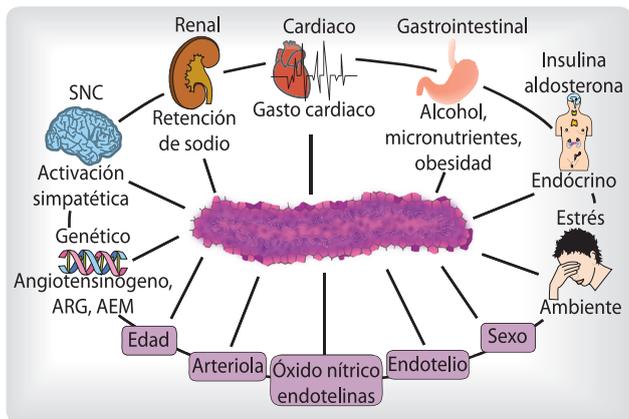


Figura 2.7. Mecanismos patofisiológicos de la hipertensión. ARG, Aldosteronismo remediable con glucocorticoides. AEM, Aparente exceso de mineralocorticoides. SNC, Sistema nervioso central.

¿Existe alguna influencia genética en la hipertensión arterial? La evidencia de la influencia genética sobre la presión arterial viene de varias fuentes. Estudios en gemelos han documentado una gran concordancia de la presión sanguínea en gemelos monocigóticos más que en los dicigóticos (15). Mutaciones que causan formas mendelianas de hipertensión humana y nueve genes que causan hipotensión han sido descritos en una revisión por Lifton y colaboradores (16, 17). Estas mutaciones afectan la presión sanguínea al alterar el manejo de la sal por el riñón, reforzando la hipótesis de Guyton que sostiene que el desarrollo de hipertensión depende de una disfunción renal determinada genéticamente, lo cual genera retención de sal y agua (13). Los estudios más promisorios están relacionados con genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como la variante M235T en el gen de angiotensinógeno, el cual ha sido asociado con un aumento en los niveles de angiotensinógeno circulante (18, 19).

¿Qué papel ejerce el sistema nervioso simpático en la génesis de la hipertensión arterial? El incremento en la actividad del sistema nervioso simpático aumenta la presión sanguínea y contribuye al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión a través de la estimulación del corazón y la vasculatura periférica y renal, generando un aumento en el gasto cardíaco, incremento de las resistencias vasculares y retención de líquidos (20). Además el desequilibrio autonómico (aumento en el tono simpático acompañado por una reducción del tono parasimpático) ha sido asociado con muchas anomalías metabólicas, tróficas y reológicas que resultan en aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Son complejos los mecanismos que generan el aumento en la actividad del sistema nervioso simpático en la hipertensión, involucrando alteraciones en las vías baro-reflejas y quimio-reflejas, tanto a nivel central como periférico. Los baro-receptores arteriales son reajustados en pacientes con hipertensión arterial, y su reajuste regresa a lo normal cuando la presión arterial se normaliza (21, 22). La normalización en la función de los baro-receptores ayuda a mantener una reducción en la presión arterial, un mecanismo regulador benéfico que puede tener implicaciones clínicas importantes (23). Asimismo existe un reajuste del baro-reflejo aórtico en pacientes hipertensos, lo cual resulta en una supresión de la inhibición simpática después de la activación de nervios baro-receptores aórticos (36). Este reajuste baro-reflejo parece ser mediado, por lo menos en parte, por una acción central de la angiotensina II (24). La angiotensina II también amplifica la respuesta a la estimulación simpá-

tica por un mecanismo periférico, es decir, la modulación facilitadora presináptica de la liberación de norepinefrina (38). Mediadores moleculares pequeños que suprimen la actividad baro-receptora y contribuyen a la actividad simpática exagerada en la hipertensión incluyen las especies de oxígeno reactivo y la endotelina (25, 26). Finalmente hay evidencia de una función quimio-refleja exagerada que lleva a un marcado aumento en la activación simpática en respuesta a estímulos tales como apnea e hipoxia (27). La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial no tienen síntomas específicos en relación con la elevación en la presión arterial y son identificados sólo en el curso de un examen físico. Los síntomas referidos por un paciente con hipertensión arterial están relacionados a tres categorías: 1) los que se relacionan a la misma elevación de la presión arterial, 2) los relacionados a enfermedad vascular hipertensiva y 3) los relacionados a una enfermedad subyacente, como es el caso de pacientes con hipertensión secundaria.

¿Qué valor le debemos dar a la presencia y características de la cefalea de nuestro paciente? La cefalea que refiere nuestro paciente es característica de hipertensión severa; con mayor frecuencia la cefalea se localiza en la región occipital y se presenta cuando el paciente despierta por la mañana, disminuyendo de intensidad espontáneamente después de varias horas.

¿Tiene alguna relevancia el aumento de la presión diastólica observada cuando el paciente fue sentado? El aumento en la cifra de tensión arterial diastólica al sentar al paciente sugiere el diagnóstico de hipertensión esencial.

¿Cómo se explica la presencia de mareos y fatiga reportada por el paciente? La referencia de mareos y fatiga puede deberse a isquemia cerebral transitoria o angor pectoris. No hay datos clínicos ni por exploración física de descompensación cardíaca aguda. En los exámenes de laboratorio es importante destacar la presencia de cifras elevadas de glucosa en sangre.

¿Qué interpretación le debemos dar a esta cifra de glicemia? Se ha sugerido que la resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia son responsables del aumento en la tensión arterial en algunos pacientes con hipertensión arterial. En la actualidad esta característica es ampliamente reconocida como parte del síndrome metabólico, marcado también por obesidad, dislipidemia (especialmente triglicéridos elevados) y presión sanguínea alta. La hiperinsulinemia puede aumentar la tensión arterial por uno o más de los siguientes cuatro mecanismos: Primero, la hiperinsulinemia produce retención de sodio renal (por lo menos en forma aguda) y aumenta la actividad simpática. Segundo, la acción mitogénica de la insulina genera hipertrofia del músculo liso vascular. Tercero, la insulina también modifica el transporte de iones a través de la membrana celular, por lo tanto aumenta los niveles de calcio en el citosol del tejido renal o vascular sensible a la insulina. Finalmente, la resistencia a la insulina puede ser un marcador de otros procesos patológicos. Sin embargo es importante enfatizar que el papel de la insulina en el control de la tensión arterial sólo se comprende vagamente y, por lo tanto, su papel potencial como factor patogénico en la hipertensión permanece incierto (12). Otro aspecto importante en los resultados de laboratorio es la presencia de niveles elevados de colesterol, triglicéridos y LDL-C, así como niveles bajos

de HDL-C. Aproximadamente el 40% de las personas con hipertensión esencial también tienen hipercolesterolemia. Estudios genéticos han establecido una clara asociación entre hipertensión y dislipidemia (28). Es importante destacar los niveles elevados de ácido úrico presentes en nuestro paciente (11 mg/dL).

¿Existe alguna asociación entre niveles altos de ácido úrico e hipertensión arterial? En humanos la hiperuricemia se asocia claramente con hipertensión y enfermedad vascular coronaria. La hiperuricemia se asocia además con vasoconstricción renal (29) y correlaciona positivamente con la actividad de la renina en el plasma de pacientes hipertensos (30), sugiriendo que el ácido úrico puede tener efectos adversos que son mediados por un sistema renina-angiotensina-aldosterona activado. Recientemente ha sido identificado un nuevo mecanismo por el cual el ácido úrico puede estimular el desarrollo de hipertensión (31, 32). En un modelo de roedores se ha demostrado que el ácido úrico estimula la arteriopatía aferente renal y la enfermedad túbulo-intersticial, llevando a hipertensión. Las observaciones de que el ácido úrico puede inducir factor de crecimiento derivado de las plaquetas y proliferación de las células del músculo liso (32, 33) y que sus efectos pueden ser parcialmente bloqueados por losartan, le provee al ácido úrico un mecanismo celular o molecular para explicar estos hallazgos.

La elevación en los azoados, así como los hallazgos ya comentados en la radiografía de tórax, electrocardiograma y fondo de ojo (retinopatía grado 3 de la clasificación de Keith, Wagener, Barker), confirman fehacientemente el daño a órganos blanco presente en nuestro paciente secundario a la hipertensión arterial de larga evolución y sobre todo a un pobre control de la misma. ¿Qué mecanismos fisiopatogénicos pueden explicar estos hallazgos? Diversos mecanismos fisiopatológicos pueden explicar estos hallazgos. La estimulación simpática crónica induce remodelación vascular e hipertrofia ventricular izquierda por acciones directas o indirectas de la norepinefrina sobre sus propios receptores, así como por la liberación de varios factores tróficos, incluyendo el factor de crecimiento transformador, factor de crecimiento semejante a la insulina y factores de crecimiento de fibroblastos (34). Estudios clínicos han demostrado una correlación positiva entre los niveles de norepinefrina circulante, masa ventricular izquierda y distensibilidad arterial radial reducida (como índice de hipertrofia vascular) (35, 36). Así, los mecanismos simpáticos contribuyen al desarrollo de daño a órganos blanco, así como a la patogénesis de la hipertensión. La resistencia vascular periférica es elevada en la hipertensión debido a alteraciones en la estructura, propiedades mecánicas y función de las pequeñas arterias. La remodelación de estos vasos contribuye a la elevación de la presión arterial y está asociada con daño a órganos blanco (37, 38). La resistencia periférica se determina a nivel de los vasos precapilares, incluidas las arteriolas (arterias que contienen una capa individual de células de músculo liso) y las arterias pequeñas (diámetro de luz menor a 300 milimicras). La resistencia elevada en pacientes hipertensos se relaciona a la rarefacción (disminución en número de los vasos conectados en paralelo) y al estrechamiento de la luz de los vasos de resistencia. La hipótesis fascinante, originalmente propuesta por Henke y Lubarsch (39) y Goldblatt (40), de que la enfermedad microvascular renal primaria puede ser responsable del desarrollo de hipertensión ha sido recientemente revisada por Johnson y colaboradores

(41). Estos autores han sugerido una vía unificada para el desarrollo de hipertensión a través de la cual el riñón experimenta con el tiempo un daño subclínico, llevando al desarrollo de arteriopatía aferente selectiva y enfermedad túbulo-intersticial. Ellos consideran que la vía puede ser iniciada por varios factores, tales como hiperactividad del sistema nervioso simpático (42) o aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (43), y que el inicio de la vía puede ser facilitada por varios factores genéticos que estimulan la reabsorción de sodio o limitan la filtración de dicho elemento, así como por enfermedad renal túbulo-intersticial. Estos factores resultan en vasoconstricción renal, la cual puede llevar a isquemia renal (particularmente en la médula externa), estimulando de esta forma el flujo de leucocitos y la generación local de especies de oxígeno reactivo (44, 45). La generación local de angiotensina II en sitios de daño renal ha sido invocada como un estímulo para las alteraciones estructurales (enfermedad microvascular renal) y efectos hemodinámicos (resistencia vascular aumentada, coeficiente de ultrafiltración bajo y filtración disminuida de sodio), lo cual lleva a hipertensión arterial (46, 47).

¿Es la edad de nuestro paciente (70 años) un factor importante que contribuye a una mayor rigidez vascular e hipertensión arterial? Sí. La presión sanguínea sistólica y la presión de pulso aumentan con la edad debido a una reducción en la elasticidad (aumento de la rigidez) de las grandes arterias. La arteriosclerosis en estas arterias resulta del depósito de colágena e hipertrofia de las células del músculo liso, así como por el adelgazamiento, fragmentación y ruptura de las fibras de elastina en la media (48). Sumada a estas anomalías estructurales, la disfunción endotelial, la cual se desarrolla tanto con la edad como con la hipertensión, contribuye funcionalmente a aumentar la rigidez arterial en personas seniles con hipertensión sistólica aislada (49). La síntesis o liberación reducida de óxido nítrico, quizá relacionada con la pérdida de la función endotelial y con una reducción en la síntesis de óxido nítrico, contribuye al aumento del grosor de la pared de los vasos, como sucede en la arteria carótida común. La presión de distensión de los vasos es un determinante mayor de rigidez. El contenido de elastina y la colágena en la media son los responsables de la respuesta de los vasos al estrés. A bajas presiones, el estrés es limitado en su totalidad por la elastina, mientras que a altas presiones, fibras de colágena menos distensibles son reclutadas generando la rigidez de los vasos (48). La mayor rigidez arterial también contribuye a la generación de una presión de pulso amplia con frecuencia vista en pacientes seniles con hipertensión arterial, debido a que la velocidad de la onda de pulso aumenta. Con cada eyección de sangre se genera una onda de presión, la cual viaja desde el corazón (ventrículo izquierdo) a la periferia a una velocidad finita que depende de las propiedades elásticas de las arterias. La onda de pulso se refleja en cualquier punto en discontinuidad en el árbol arterial, regresando a la aorta y al ventrículo izquierdo. El tiempo de reflexión de la onda depende de las propiedades elásticas y de la longitud de las arterias. En personas jóvenes, la velocidad de la onda de pulso es lo suficientemente lenta (aproximadamente 5 m/s) como para permitir que la onda reflejada alcance la válvula aórtica después del cierre, llevando a un aumento de la presión sanguínea diastólica y de la perfusión coronaria, lo que proporciona un efecto de "empuje". En personas seniles, particularmente en hipertensos, la velocidad de la onda de pulso es mucho mayor (aproximadamente 20 m/s) debido a una rigidez arterial central. A esta velocidad, la onda de pulso reflejada

alcanza la válvula aórtica antes del cierre, llevando a una elevación de la presión sistólica, lo cual compromete la presión de pulso y la poscarga, y a una disminución de la presión sistólica, comprometiendo la presión de perfusión coronaria. El aumento en la presión sanguínea sistólica incrementa los requerimientos metabólicos cardiacos y predispone hipertrofia ventricular izquierda y falla cardiaca. La presión de pulso se relaciona estrechamente con la presión sistólica en casos de enfermedad aterosclerótica, enfermedad vascular coronaria y evento vascular cerebral. La presión de pulso predice mejor el riesgo de enfermedad vascular coronaria que la presión sanguínea sistólica o diastólica. La angiotensina II aumenta la presión sanguínea por varios mecanismos, incluyendo constricción de los vasos de resistencia, estimulación de la síntesis de aldosterona y liberación y reabsorción de sodio en el túbulo renal directa o indirectamente a través de la aldosterona, estimulando la sed y la liberación de vasopresina, e incrementando el flujo simpático desde el cerebro. La angiotensina II induce hipertrofia e hiperplasia de las células cardiacas y vasculares directamente por activación de los receptores tipo 1 de angiotensina II (AT1) e indirectamente estimulando la liberación de varios factores de crecimiento y citocinas.

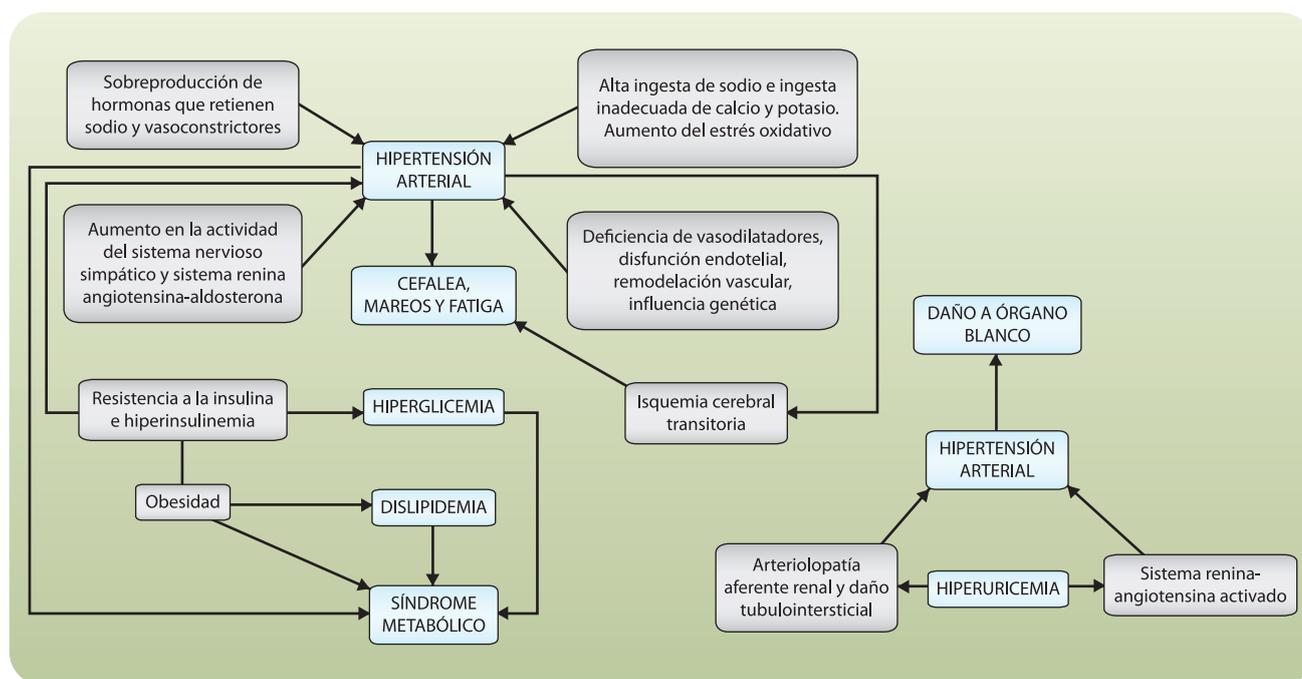
La aldosterona es sintetizada de modo regulado en sitios extra-renales y tiene acciones autocrinas o paracrinas sobre el corazón y la vasculatura (50). El corazón y los vasos sanguíneos también expresan receptores de alta afinidad para mineralocorticoides que pueden unir mineralocorticoides y glucocorticoides y contienen además la enzima 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual inactiva los glucocorticoides. Se cree que la activación de los receptores de mineralocorticoides estimula la fibrosis peri e intravascular y la fibrosis intersticial en el corazón. El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador, inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria y supresor de la

migración y proliferación de las células del músculo liso vascular. El ON es liberado por las células endoteliales normales en respuesta a varios estímulos, incluyendo cambios en la presión sanguínea, estrés y estiramiento pulsátil, y juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea, trombosis y aterosclerosis (51). El sistema vascular en personas sanas es expuesto a un continuo tono vasodilatador dependiente de ON; a pesar de esto, la relajación vascular relacionada a ON está disminuida en pacientes con hipertensión arterial. La observación *en vivo* de que la dismutasa superóxido (una enzima que reduce al superóxido y al peróxido de hidrógeno) reduce la presión sanguínea y restaura la bioactividad del ON proporciona evidencia de que el estrés oxidante contribuye a la inactivación del ON y al desarrollo de disfunción endotelial en modelos de hipertensión (52, 53). La endotelina es un péptido vasoactivo potente producido por las células endoteliales que tiene propiedades vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Los niveles de endotelina circulante están aumentados en algunos pacientes con hipertensión arterial, particularmente afroamericanos, y pacientes con hipertensión por trasplante, tumores endoteliales y vasculitis (54). La endotelina es secretada en una dirección abluminal por las células endoteliales y actúa de un modo paracrina sobre las células subyacentes de músculo liso, causando vasoconstricción e incremento de la presión arterial sin que necesariamente aumenten sus niveles en la circulación sistémica. Los antagonistas del receptor de endotelina reducen la presión sanguínea y la resistencia vascular periférica tanto en pacientes normotensos como en aquellos con hipertensión arterial esencial de leve a moderada (55), apoyando la interpretación de que la endotelina juega un papel en la patogénesis de la hipertensión arterial.

El **algoritmo** esquematiza la correlación clínico-fisiopatogénica de los signos y síntomas cardinales de la hipertensión arterial sistémica.



5. ALGORITMO DE CORRELACIÓN CLÍNICA-FISIOPATOGÉNICA.



El algoritmo de correlación clínica-fisiopatogénica resume los diferentes eventos fisiopatogénicos que generan los signos y síntomas más importantes de la hipertensión arterial sistémica.



6. PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN.

1. ¿Cómo se define la hipertensión arterial primaria o esencial?
2. ¿Cuáles son los factores implicados en la génesis de la hipertensión esencial?
3. ¿Qué afirma la hipótesis de Guyton en relación con la hipertensión arterial?
4. ¿Qué efecto tiene a nivel de baro-receptores el control de la hipertensión arterial?
5. ¿Qué efecto tiene la disfunción endotelial en pacientes seniles con hipertensión arterial?
6. ¿Es la presión de distensión de los vasos un determinante mayor de rigidez?
7. ¿Cuáles son los mecanismos a través de los cuales la angiotensina II aumenta la presión arterial?
8. ¿Qué es el óxido nítrico y cuál es su papel en la regulación de la presión sanguínea?
9. ¿Qué papel tiene en la génesis de la hipertensión arterial la aldosterona?
10. ¿Qué es la endotelina y cuál es su papel en la hipertensión arterial?



7. CONCEPTOS CLAVES A RECORDAR.

- Los pacientes con hipertensión arterial sin causa definida son conocidos como portadores de hipertensión arterial primaria, esencial o idiopática.
- La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial no tienen síntomas específicos en relación con la elevación en la presión arterial y son identificados sólo en el curso de un examen físico.
- Los síntomas referidos por un paciente con hipertensión arterial están relacionados con tres categorías: 1) los que se vinculan con la misma elevación de la presión arterial, 2) asociados con enfermedad vascular hipertensiva y 3) los relacionados con una enfermedad subyacente, como es el caso de pacientes con hipertensión secundaria.
- El aumento en la cifra de tensión arterial diastólica al sentar al paciente sugiere el diagnóstico de hipertensión esencial.
- Aproximadamente el 40% de las personas con hipertensión esencial también tienen hipercolesterolemia. Estudios genéticos han establecido una clara asociación entre hipertensión y dislipidemia.
- En humanos la hiperuricemia se asocia claramente con hipertensión y enfermedad vascular coronaria.
- El aumento en la presión sanguínea sistólica incrementa los requerimientos metabólicos cardiacos y predispone a hipertrofia ventricular izquierda y falla cardiaca.
- La presión sanguínea sistólica y la presión de pulso aumentan con la edad debido a una reducción en la elasticidad (incremento de la rigidez) de las grandes arterias.
- La presión de pulso predice mejor el riesgo de enfermedad vascular coronaria que la presión sanguínea sistólica o diastólica.
- La presión de pulso se relaciona estrechamente con la presión sistólica en casos de enfermedad aterosclerótica, enfermedad vascular coronaria y evento vascular cerebral.



8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Porth CM. *Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual*. Séptima edición. España: Ed. Médica Panamericana; 2006.
2. Vaughn CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-7.
3. Mullins JJ, Peters J, Ganten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature* 1990;344:541-4.
4. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973; 55:261-74.
5. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6.
6. Jamil M, Alun H. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension *Heart* 2003;89:1104-1109.
7. Mitchell BM, Chitaley KC, Webb RC. Vascular smooth muscle contraction and relaxation. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003:97-99.
8. Somlyo AP, Wu X, Lalker LA, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;134:201-234.
9. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol*. 2000;522:177-185.
10. Morgan K. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca₂₊ indicator Aequorin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4: 1355-1362.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, May 21, 2003. Vol 289, No 19.
12. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
13. Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. In: Crawford MH, DiMarco JP, eds. *Cardiology*. London: Mosby International; 2000:3:1-3:10.
14. Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252:1813-6. [PMID: 2063193]
15. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol*. 1977;106:284-5
16. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545-56.
17. Wilson FH, Disse-Nicodéme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001;293:1107-12.
18. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71:169-80.
19. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianov D, Vlietinck R, Fagard R. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens*. 1999;17:9-17.
20. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential longterm regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl*. 1996;14:S159-65.
21. Chappleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Mechanisms of resetting of arterial baroreceptors: an overview. *Am J Med Sci*. 1988;295:327-34.
22. Xie PL, Chappleau MW, McDowell TS, Hajduczuk G, Abboud FM. Mechanism of decreased baroreceptor activity in chronic hypertensive rabbits. Role of endogenous prostanoids. *J Clin Invest*. 1990;86:625-30.
23. Xie PL, McDowell TS, Chappleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Rapid baroreceptor resetting in chronic hypertension. Implications for normalization of arterial pressure. *Hypertension*. 1991;17:72-9.
24. Guo GB, Abboud FM. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1984;246:H80-9.
25. Li Z, Mao HZ, Abboud FM, Chappleau MW. Oxygen-derived free radicals contribute to baroreceptor dysfunction in atherosclerotic rabbits. *Circ Res*. 1996; 79:802-11.
26. Chappleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Suppression of baroreceptor discharge by endothelin at high carotid sinus pressure. *Am J Physiol*. 1992;263: R103-8.
27. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988;11: 608-12.
28. Selby JV, Newman B, Quiroga J, Christian JC, Austin MA, Fabsitz RR. Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins. *JAMA*. 1991;265: 2079-84.
29. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980;93:817-21.
30. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 1978;26:241-7.
31. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:1101-6.
32. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282:F991-7.
33. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*. 1991;266:8604-8.
34. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000;13:1125-1225.
35. Marcus R, Krause L, Weder AB, Domínguez-Meja A, Schork NJ, Julius S. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study. *Circulation*. 1994;90:928-36.
36. Grassi G, Giannattasio C, Failla M, Pesenti A, Peretti G, Marinoni E, et al. Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension*. 1995;26:348-54.
37. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*. 1982; 62:347-504.
38. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev*. 1990;70:921-61.
39. Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Volume VI. Harnorgane männliche Geschlechtsorgane. Berlin, Alemania: Julius Springer; 1925; 3:368-405.
40. Goldblatt H. The renal origin of hypertension. *Physiol Rev*. 1947; 27:120-65.
41. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:913-23.
42. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1996;18:305-21.
43. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71:169-80.
44. Cowley AW Jr, Mattson DL, Lu S, Roman RJ. The renal medulla and

Hypertension. *Hypertension*. 1995;25:663-73.

45. Welch WJ, Tojo A, Wilcox CS. Roles of NO and oxygen radicals in tubuloglomerular feedback in SHR. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278:F769-76.
46. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction- volume relationship. *J Hypertens*. 1988;6:763-77.
47. Sanai T, Kimura G. Renal function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension. *J Lab Clin Med*. 1996;128:89-97.
48. O'Rourke MF, Hayward CS, Lehmann ED. Arterial stiffness. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 2000:134-51.
49. Safar ME. Hypothesis on isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens*. 1999;13:813-5.
50. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:865-79.
51. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-4.
52. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:10045-8113.
53. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine induced hypertension. *Circulation*. 1997;95:588-93.
54. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial differences in plasma Endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28:652-5.
55. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:784-90.