

Hipertensión Arterial esencial. Reconocimiento de nuevos mecanismos

Dr. Jorge Morales B.
Centro de Enfermedades Renales, Clínica Las Condes.

Resumen

Los niveles de presión arterial sistémica son rigurosamente cuidados para mantener un flujo sanguíneo eficiente en los diferentes órganos y tejidos a pesar de las cambiantes condiciones del medio externo e interno. Sin embargo, en una población significativa de adultos y niños, la presión arterial se establece crónicamente por encima de valores considerados normales. La investigación básica y clínica ha ido progresivamente detectando factores iniciales y perpetuadores de hipertensión arterial (HA). En esta comunicación se analizan diversos mecanismos reconocidos recientemente que producen HA en ausencia de enfermedad renal o suprarrenal evidente. Se ofrece una revisión de los mecanismos que tienen que ver con diferencias individuales en la tolerancia a la ingestión de sal, hallazgos que relacionan problemas gestacionales y del desarrollo en los primeros años de vida con HA, alteraciones monogénicas en riñón y suprarrenal que condicionan HA y factores primariamente vasculares que provocan cierta incapacidad para la vasorrelajación y se han asociado también a HA.

La investigación básica y clínica ha generado un extenso volumen de información respecto a los mecanismos que pueden producir cambios en la presión arterial

y generar HA en parte de la población infantil y adulta. En consecuencia, la visión actual de la HA llamada esencial ha cambiado, reconociéndose más factores causales y mecanismos de perpetuación. La nueva perspectiva con que se enfrenta la patogenia de la HA incluye a la distinta sensibilidad a la ingesta de sal, las bases genéticas de la HA esencial, factores gestacionales que afectan el tamaño renal y número de nefronas y alteraciones en la función del endotelio vascular. Quedarán excluidas de la descripción que sigue los mecanismos que producen HA en las enfermedades renales, suprarrenales y otras formas de HA secundaria.

SAL, HIPERTENSIÓN Y RIÑÓN

Existen sólidas evidencias de una relación entre ingesta de sal, HA y función renal. Por ejemplo, estudios poblacionales demuestran que hay una relación positiva entre la excreción de sodio urinario en 24 horas y presión arterial (1). Se ha podido demostrar que la ingesta de sal influye en el aumento de la presión arterial que ocurre con el envejecimiento (1). Sin embargo, la reducción de la ingesta de sal produce una reducción discreta de la presión arterial solamente en una fracción de los sujetos hipertensos, pero no en normotensos (2) y se reconoce la

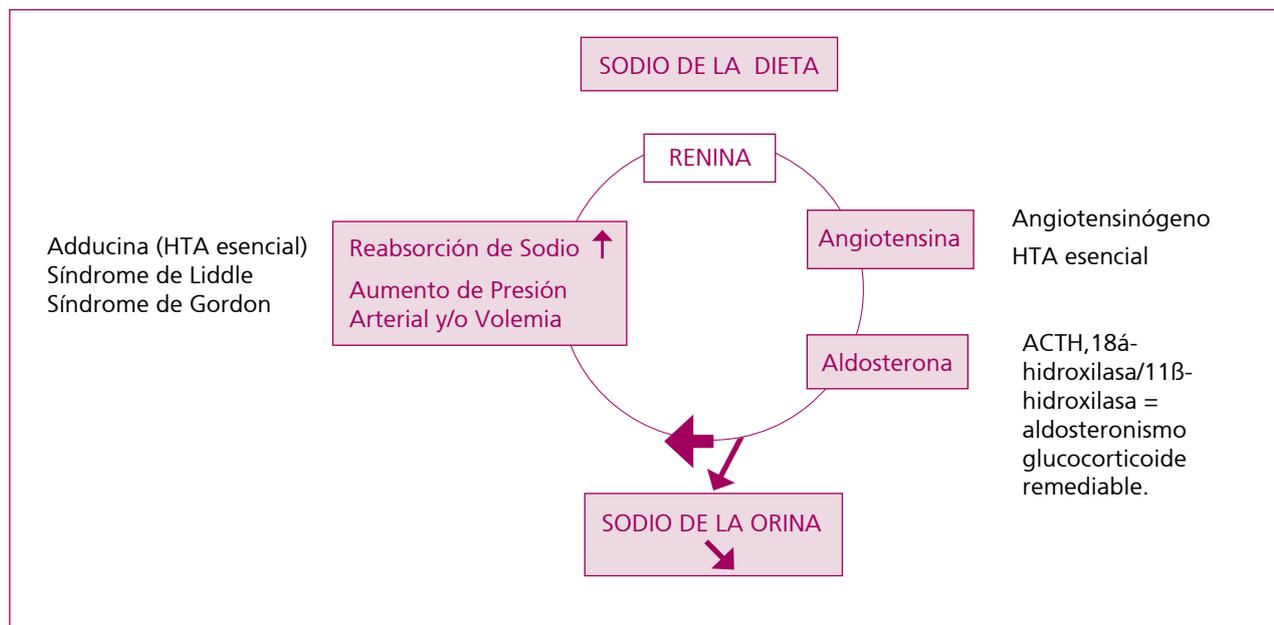


Figura 1: Hipertensión Arterial de mecanismo etiopatogénico conocido: mayor transporte tubular (reabsorción) de Na+.

existencia de heterogeneidad en la respuesta de la presión arterial en sujetos hipertensos esenciales ante las reducciones de la ingesta de sal (definida como “sensibilidad”) (3, 4). De tal forma que se ha concluido que no existe una distribución totalmente bimodal de la sensibilidad a la sal (4); en otras palabras, ésta no es uniforme.

La sensibilidad a la restricción de la sal es mayor en sujetos con HA esencial de la tercera edad, población de raza negra y en diabéticos con HA y renina baja (4-6). Es oportuno aclarar que la HA secundaria a nefropatía presenta algún grado de respuesta a la deprivación de sal con descenso de la presión arterial.

En sujetos normales, la excreción de sodio aumenta en condiciones en que se provoca experimentalmente un aumento de la presión arterial. Pero en sujetos con HA esencial, el incremento de presión arterial es mayor ante igual carga de sal evidenciando que aún en estos casos, la respuesta presora obedece a mecanismos renales para activar la excreción de sodio (curvas presión-natriuresis) y cancelar el balance positivo de sodio. Estos pacientes, sin en-

fermedad renal declarada, corresponden a HA sensible a la restricción de sal y semejan en este aspecto a individuos con masa renal reducida o manejo tubular inadecuado de sal que presentan hipertensión sensible a la restricción de sal (7).

En sujetos con HA esencial puede existir un defecto en la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el que en condiciones normales debe suprimirse con la ingesta de sal y que está inapropiadamente no suprimido en sujetos con HA. Los individuos no moduladores manejan inadecuadamente una carga de sal, excretan la carga más lentamente, desarrollan HA, tienen una historia familiar de HA y familiares normotensos muestran una respuesta similar al ser sometidos a la infusión de angiotensina II (ATII) (8, 9).

También pacientes portadores de condiciones especiales como hiperactividad del sistema nervioso simpático, condiciones que estimulan el sistema renina angiotensina, y dieta pobre en potasio pueden generar cambios funcionales renales que llevan a la HA por menor excreción de sodio. Estas alteraciones son vasocons-

tricción renal, aumento de la resistencia vascular renal, disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración por nefrona, disminución del coeficiente de ultrafiltración glomerular (Kf). No debe pensarse que la relación entre HA y menor excreción de sodio está relacionada, en estos casos, necesariamente con cambios en el volumen extracelular, sino más bien está vinculada a disminución de la masa nefronal funcional y a la disregulación de varios sistemas neurohormonales (10).

Finalmente, hay que considerar que estudios experimentales y clínicos demuestran que el sodio puede tener efectos tróficos a nivel de la microvasculatura mediados por aumento del estrés oxidativo, menor producción y disponibilidad de óxido nítrico (ON), un efecto que es potenciado por la angiotensina II (11).

ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A HA

La HA presenta un patrón hereditario en un 30% de los casos, siendo monogénico en un grupo importante de enfermos (12, 13) (Figura 1).

Genes candidatos a explicar la predisposición genética a la HA en ratas y humanos están en relación con el polimorfismo de proteínas del citoesqueleto denominadas aducinas (14). En estos casos se ha demostrado un aumento en la densidad de la bomba de sodio de las membranas celulares, aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, baja actividad de renina en plasma e hipertensión. Suele coexistir hipokalemia (15).

Otro grupo de genes están relacionados con un aumento en la reabsorción tubular distal de sodio mediada por hiperactividad de transportadores: a) Síndrome de Liddle que es una alteración con hiperfunción del transportador ENaC (canal epitelial de sodio) ubicado en la superficie *apical* del epitelio tubular colector cortical distal (CCD). Se origina en una mutación monogénica y su disfunción es corregida con Amiloride (16, 17). b) Síndrome de Gordon, una enfermedad autosómica dominante originada en una delección intrónica del gen que codifica la proteína WNK1 (de la familia de las serina/treonina kinasas) que en el túbulo distal activa la reabsorción de sodio. La sobreactividad de este transportador puede ser inhibida con tiazidas. La enfermedad produce HA asociada a hipokalemia (18).

También alteraciones genéticas suprarrenales están asociadas a HA. Consideraremos aquí sólo al hiperaldosteronismo primario que puede esconderse tras la máscara de un HA esencial en cerca de un 10% de los pacientes (19). Esta entidad se caracteriza por una elevada relación aldosterona/renina (el corte del cociente podría estar en 30) asociada a hipokalemia, alcalosis metabólica e HA. Tres subtipos han sido descritos: adenocarcinoma suprarrenal, hiperaldosteronismo tipo I y II, hiperaldosteronismo primario, adenoma productor de aldosterona. El receptor mineralocorticoide (RM) al interior de la célula del túbulo CCD tiene afinidad similar por dos ligandos: aldosterona y cortisol (20). Su efector es la 18-Na/K ATPasa, ubicada en la región

basal del epitelio tubular CCD, determinando la cantidad de sodio reabsorbido a este nivel. En condiciones normales, el cortisol es inactivado a cortisona que tiene muy baja afinidad por el RM. Esta transformación se realiza por acción de la enzima 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase tipo 2 (11 β -HSD2). En consecuencia, la especificidad de aldosterona por el RM se da siempre que no haya una mutación de 11 β -HSD2 o inhibición endógena (sales biliares). Un aumento en la actividad del RM se puede producir por aumento de la concentración de cortisol intracelular, por concentraciones séricas elevadas de aldosterona, deoxycorticosteronahydroxycortisol o cortisol, con lo cual se induce HA por exceso de retención salina. La activación del RM por aumento del cortisol intracelular puede ser diagnosticada indirectamente por el hallazgo de una relación aumentada de (tetrahydrocortisol + 5 α -tetrahydrocortisol)/tetrahydrocortisone en la orina. Recientemente otra entidad ha sido descrita, en la cual no existe una alta concentración de gluco o mineralocorticoides que active el RM, sino que es la progesterona, acusando una alta afinidad por el RM, la que genera una mutación ganadora de función del receptor, mayor reabsorción de sodio e HA (21).

DESARROLLO EMBRIONARIO Y POST PARTO Y SU RELACIÓN CON LA HA

La tasa de nacimiento de niños con bajo peso aumenta en todo el mundo, sea por parto prematuro o retardo de crecimiento intrauterino. Por otra parte, se ha demostrado que la edad gestacional prematura y/o el retardo de crecimiento fetal están asociados a nefrogénesis imperfecta y que esto pudiera relacionarse con aumento de la presión arterial en niños y adultos (22- 25). El retardo de crecimiento intrauterino puede disminuir el capital nefronal en un 15% a 40%. Otros factores que pueden desfavorecer la nefrogénesis, de acuerdo a datos experimentales in vivo e in vitro, son: estado nutricional

materno-fetal (baja ingesta calórico proteica), baja ingestión materna de calcio, ambiente hipokalémico (22- 25).

Brenner y Chertow han mostrado que la disminución congénita en el número de nefronas puede ser el factor etiológico de algunos estados hipertensivos de la edad adulta (25). Adicionalmente, Law y Shiell en 1996 realizaron una revisión de la literatura sobre la relación entre presión arterial y peso al nacer, encontrando una relación inversa de estas variables: a mayor peso de nacimiento, menor presión arterial y viceversa. Este análisis ha sido confirmado posteriormente con el estudio de más de 440.000 hombres y mujeres, estableciéndose además que esta relación ya es evidente en la adolescencia y que el crecimiento post natal acelerado también se asocia a HA.

Por otra parte, Keller y cols han claramente demostrado, en estudios histopatológicos post mortem, que sujetos adultos con hipertensión primaria tienen menos glomérulos por riñón (aproximadamente 700.000) que en controles normotensos (1.400.000) (26). Los glomérulos de los hipertensos son también de mayor tamaño. La hiperfiltración glomerular resultante, estimularía factores hipertensinógenos y el deterioro progresivo de la función renal. Todos estos hechos podrían explicar casos de HA de origen hasta ahora no aclarados, probablemente a través de un manejo renal inadecuado de la sal ingerida. En efecto, en modelos experimentales en ratas se ha podido demostrar que la suplementación de masa renal mediante trasplante isogéneo a animales con nefrectomías subtotales se les revierte el daño en el riñón amputado, revierte la HA y la proteinuria, lo que confirma la importancia de los factores descritos anteriormente en la génesis y progresión de la HA y nefropatía.

ENDOTELIO VASCULAR, RADICALES SUPERÓXIDOS Y ÓXIDO NÍTRICO EN HA

Los radicales superóxidos, el peróxido

de nitrógeno, el peroxinitrito, los radicales hidroxílicos y el ácido hipocloroso, son productos metabólicos mitocondriales y del retículo endoplásmico escasos, pero normales. Se les ha agrupado bajo la nomenclatura de sustancias reactivas al oxígeno (SRO), son ubicuos y pueden actuar como mediadores fisiológicos o causar daño celular, dependiendo de la concentración (27). Durante el envejecimiento, o por efecto de la HA y arterioesclerosis, la declinación de la función respiratoria celular genera una producción mayor de SRO y una disminución de sustancias protectoras (28). A su vez, las SRO producen estrés celular, activando mecanismos de energía para el rescate de componentes proteicos citosólicos y de la membrana celular. Otras fuentes de SRO están muy relacionadas con la HA: la sintetasa endotelial de óxido nítrico, la sintetasa inducible de óxido nítrico y la xantina oxidasa.

Existen evidencias experimentales que vinculan un estado de estrés oxidativo aumentado e HA. Así ocurre que las ratas Dahl hipertensivas tienen una alta concentración plasmática de peróxido de hidrógeno y de radicales superóxidos en microvasculatura comparada con animales normotensos. La administración de inhibidores de la glutatión sintetasa convierte ratas normotensas en hipertensas, lo que indica que la depleción de glutatión induce HA. La infusión de ATII aumenta la presión arterial y la producción de radicales superóxidos en ratas (29).

Se ha demostrado en humanos una buena correlación entre presión arterial media y estrés oxidativo medido en leucocitos (30) y existen resultados que indican que las SRO están aumentadas en sujetos con HA esencial, provocando una reducida capacidad vasodilatadora, escasa respuesta vasodilatadora ante la acetilcolina y mejoría de ésta por la acción de la vitamina C. A la inversa, el ON es un vasodilatador arteriolar que aumenta el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. Es posible que un incremento del ON explique la hiperfiltración del estado diabético

inicial. La acción del ON puede ser contrarestando con un inhibidor de ON (*N*^G-monomethyl-L-arginine, L-NMMA). Se ha establecido que la ANG II puede activar la producción de ON en las arteriolas en general y especialmente en las arteriolas aferentes del glomérulo a través de los receptores AT1 (AT1R) de Angiotensina II (31). Estudios recientes indican que no hay diferencias en la contribución del ON a la perfusión renal entre sujetos normo e hipertensos (32). Los estudios que han buscado relacionar polimorfismos a nivel génico del sistema renina-angiotensina y respuesta hipotensora o de la microalbuminuria en sujetos con HA, han fracasado por el momento. Los vínculos de la HA y el ON provienen de haberse establecido que los sujetos con HA presentan una respuesta vasodilatadora alterada en respuesta a la acetilcolina, tienen una producción basal de ON disminuida y que familiares de sujetos con HA presentan similar alteración (33).

Finalmente podemos concluir que la HA esencial ha pasado a ser un síndrome complejo conformado por diversas entidades, algunas de las cuales son bien reconocidas en su origen y perpetuación. Esta revisión ha analizado algunos mecanismos que explican la presencia de HA en un segmento de la población. El estudio de la patogenia de la HA demuestra que en el curso de la evolución de la enfermedad se van agregando factores que hacen más severa la enfermedad y el daño sistémico vascular, lo que finalmente incide en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Elliot P., Stamler S., Nichols R. et al. for the Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996;312:1249-53.
- 2> Midgley J.P., Matthew A.G., Greenwood C.M.T. et al. Effect of redu-

ced dietary sodium on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-97.

3> Kawasaki T. Delea C.S., Bartter F.C., et al. The effect of high sodium and low sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978;64:193-98.

4> Weinberger M.H., Miller J.Z., Luft F.C. et al. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (suppl II) 127-34.

5> Chioloro A., Wurzner G., Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:452-58.

6> Campese V.M. Why is salt-sensitive hypertension so common in blacks. *Nephrol Dial Transplant* 1996;12:399-03.

7> Kimura G., Brenner B.M. A method for distinguishing salt-sensitive from non salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:341-49.

8> Williams G.H., Hollenberg N.K. Non modulating hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 1991;17 (Suppl I):181-85.

9> Hollenberg N.K. Sodium and the kidney: the non-modulator concept. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 6):38-9.

10> Graudal N.A., Galloe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglycerides. A meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.

11> Lombardi D., Gordon K.L., Polinski P. et al. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angio-

tensin II. *Hypertension* 1999;33:1013-19.

12> Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-56.

13> Luft F.C., Schuster H., Bilginturan N., Wienker T. 'Treasure your exceptions': what we can learn from autosomal dominant inherited forms of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1535-38.

14> Cusi D., Baralassina C., Azzani T. et al. Polymorphism of alpha-adducin and SALT-sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349:1353-57.

15> Tripodi G., Valtorta F., Torielli L. Hypertension-associated point mutations in the adducin alpha and beta subunits affect actin cytoskeleton and ion transport. *J Clin Invest* 1996;97:2815-22.

16> Shimkets R.A., Warnock D.G., Bositis C.M. et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407-414.

17> Hansson J.H., Nelson-Williams C., Suzuki H. et al. Hypertension caused by a truncaw genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet* 1995; 11: 76-82.

18> O'Reilly M., Marshall E., Speirs H.J., Brown R.W. WNK1, a gene within a novel blood pressure control pathway specifically generates radically different isoforms with and without kinase domains. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2447-56.

19> Frey F.J. The hypertensive patient with hypokalaemia: the search for hyperaldosteronism. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1112-16.

20> Stewart P.M. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341-47.

21> Geller D.S. A mineralocorticoid receptor mutation causing human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 661-65.

22> Yiu V., Burka S., Zurakowski D., McCormick M., Brenner B., Jabs K. Relationship between birthweight and blood pressure in childhood. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 253-60.

23> Barker D.J.P., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.E.J. Growth *in utero*, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989; 298: 564-67.

24> Curhan G.C., Chertow G.M., Willett WC et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996; 94: 1310-15.

25> Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephronia and the etiology of adult hypertension and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-75.

26> Keller G., Zimmer Mall G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-08.

27> Martin Tepel. Oxidative stress: does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension

of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* (2003)18:1439-42.

28> Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274-79.

29> Pueyo M.E., Arnal J.F., Rami J., Michel J.B. Angiotensin II stimulate the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells. *Am J Physiol* 1998;274:214-20.

30> Yasunari K., Maeda K., Nakamura M., Yoshikawa J. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactin protein. *Hypertension* 2002;39:777-80.

31> Delles C., Klingbeil A.U., Schneider M.P., Handrock R., Schäufele T., Schmieder R.E. The role of nitric oxide in the regulation of glomerular haemodynamics in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1392-97.

32> Jacobi J., Schneider M.P., John S., Schmieder R.E. Impact of NO-synthase inhibition on renal hemodynamics in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 2002; 20: 525-30.

33> Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E., et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990;323:22:7.