

Hipertensión arterial dependiente de sal

Jaime Herrera Acosta*

Resumen

En cerca del 50% de los pacientes hipertensos esenciales la hipertensión es sensible a sal, esta característica se acentúa y su frecuencia aumenta con la edad y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de nefropatía. El mecanismo responsable no se ha establecido en precisión, aunque se ha sugerido de participación de distintos factores vasoactivos. La sensibilidad a sal implica una alteración en la relación presión arterial excreción de sodio o "natriuresis de presión" la cual se desplaza a la derecha, es decir que se requiere una presión arterial más alta para mantener la excreción normal de sal. Estudios experimentales sugieren que esta alteración es producida por aumento en la resistencia de vasos preglomerulares secundaria a hipertrofia de la pared vascular, y disminución de la permeabilidad glomerular, además ocurren alteraciones tubulointersticiales que dan lugar a generación local de factores vasoactivos, citocinas y factores de crecimiento, que acentúan los cambios hemodinámicos y disminuyen la excreción renal de sodio.

Summary

SALT-SENSITIVE ARTERIAL HYPERTENSION

Almost 50% of essential hypertension is salt-sensitive, this characteristic increases and becomes more prevalent with age and is associated with a greater risk of cardiovascular and renal complications. The mechanism responsible for it has not been well established yet, although the participation of several vasoactive factors has been involved. Salt sensitivity implies an alteration in the relation between arterial pressure and sodium excretion or "pressure natriuresis", which is shifted to the right, that is, a higher blood pressure is required to maintain normal sodium excretion. Experimental studies suggest that this alteration is mediated by an increase in the resistance of preglomerular vessels due to hypertrophy of the vascular wall, decreased glomerular permeability, and enhanced tubular sodium reabsorption, as well as tubulointerstitial alterations that result in local release of vasoactive factors, cytokines, and growth factors, which, in turn, enhance glomerular hemodynamic alterations and impair sodium excretion.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Sensibilidad a sal. Alimentación hiposódica.

Key words: Arterial hypertension. Sensitivity to salt. High-salt diet.

La hipertensión arterial sensible a sal (HTSS) se define como el incremento en la presión arterial media mayor de 10 mmHg al ingerir una dieta alta en sodio después de recibir una dosis de diurético y dieta hiposódica. Esta característica está presente en cerca de la mitad de los pacientes con hipertensión arterial esencial, sin embargo su frecuencia aumenta con la edad. En individuos jóvenes menores de 30 años, la hipertensión sensible a sal se presenta en el 50% de los casos, en cambio en sujetos mayores de 50 años, más del 80% tienen hipertensión sensible a sal. Además, con la edad también se acentúa la sensibilidad de la presión a la ingestión de sal. Estudios realizados por Weinberger demostraron que sujetos entre 20 y 30 años de edad, el cambio en la ingesta de sal produjo un incremento de 5 mmHg de TAM, en cambio en

sujetos mayores de 60 años el aumento observado en la TAM fue superior a 18 mmHg.¹

Por otra parte, desde el punto de vista clínico la HTSS se caracteriza por un mayor riesgo cardiovascular, la frecuencia de eventos coronarios y cerebrovasculares es mayor en estos pacientes, asimismo la presencia de nefropatía² y retinopatía es más elevada.³

El mecanismo responsable del desarrollo de la sensibilidad a sal no se ha establecido con precisión, aunque se ha sugerido que factores vasoactivos y natriuréticos como el óxido nítrico, el factor natriurético auricular y el sistema kininas-kaikreina pueden estar involucrados.⁴

Independientemente de las alteraciones fisiopatológicas antes descritas, la sensibilidad o dependencia de la presión arterial a la ingesta de sal indica

* Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

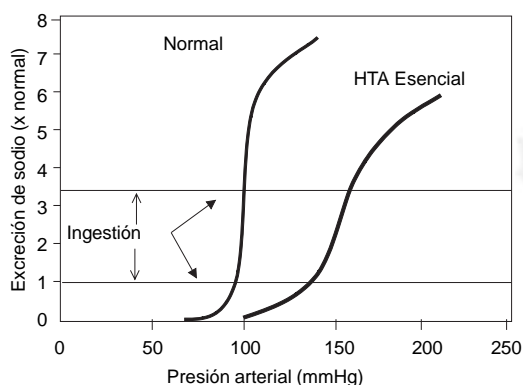


Fig. 1. Natriuresis de presión en hipertensión arterial. En condiciones normales, la relación entre presión arterial media y excreción de sodio es tal que excreción es igual a la excreción de sodio y la presión arterial media es normal. Un incremento en la ingesta de sodio es compensado por un aumento igual en la excreción sin modificar la PA. En hipertensión la curva está desplazada a la derecha. Para que la excreción de sodio iguale a la ingesta se requiere un nivel más elevado de presión arterial y a mayor ingesta de sodio se requiere una elevación adicional de la PA para aumentar la excreción hasta igualar a la ingesta.

necesariamente una alteración en la relación entre presión arterial y excreción renal de sodio, o “curva de natriuresis de presión”. En condiciones normales un aumento en la presión de perfusión renal se traduce inmediatamente en mayor excreción de sodio y agua lo cual disminuye gradualmente el volumen circulante y eventualmente la presión arterial, este proceso constituye el sistema de regulación más eficiente de la presión arterial a largo plazo.⁵ En hipertensión arterial la curva de natriuresis está desplazada a la derecha, es decir se requiere una presión arterial más alta para mantener la excreción de sodio normal, lo cual implica la existencia de un defecto en la excreción renal de sodio y agua y ante un aumento en la ingesta de sal se requiere un nivel más alto de presión arterial para mantener el balance (Fig. 1).

En condiciones normales los cambios de presión arterial no alteran la función renal pues el riñón es capaz de adaptarse a estos cambios manteniendo constantes el flujo y la filtración glomerular. Esto se debe por una parte a la capacidad intrínseca que poseen los vasos preglomerulares de contraerse o dilatarse ante cambios de presión de perfusión para conservar el flujo constante y por otra al sistema de autorregulación túbulo glomerular que regula el tono de la arteriola aferente en respuesta al aporte de sodio al túbulo distal (mácula densa). Estos mecanismos de autorregulación operan predominantemente en la corteza renal, sin embargo en la médula renal la capacidad de autorregulación es menos eficiente que

en la corteza, lo cual determina la natriuresis por aumento de presión arterial. A mayor presión de perfusión el flujo sanguíneo a la médula renal aumenta, lo que se traduce en mayor presión y disminución de la osmolaridad en el intersticio lo que limita la salida de sodio y agua de la rama descendente del asa de Henle hacia el intersticio y en consecuencia aumenta el aporte de sodio a la rama ascendente de Henle y a los segmentos tubulares distales y por ende la excreción urinaria⁶ (Fig. 2).

De acuerdo con lo anterior la hipertensión sensible a sal implica la existencia de una alteración en el mecanismo de natriuresis de presión, es decir una alteración en la capacidad para aumentar el flujo a la médula renal y la excreción de sodio en respuesta a una elevación de presión arterial.⁵

En estudios experimentales en ratas con hipertensión por estenosis unilateral de arteria renal se ha observado que el riñón contralateral desarrolla alteraciones histológicas caracterizadas por hipertrofia de vasos preglomerulares y lesiones tubulointersticiales focales, y que mientras más acentua-

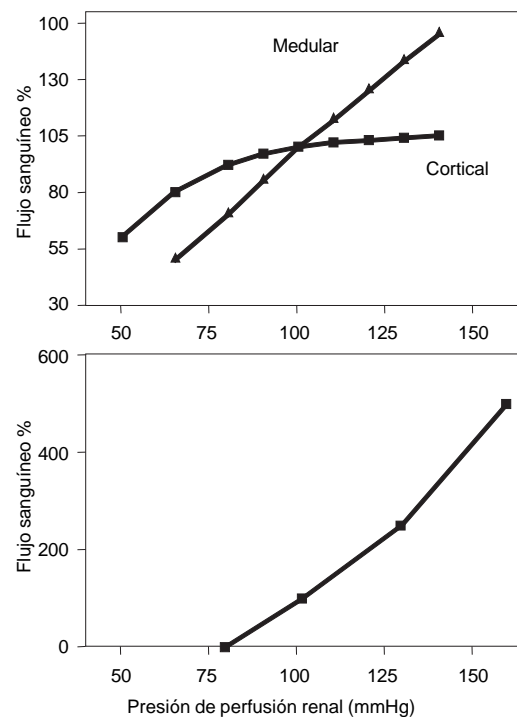


Fig. 2. Relación entre presión de perfusión renal y flujo sanguíneo en corteza y médula renal y excreción renal de sodio. En la corteza renal existe autorregulación del flujo sanguíneo el cual no se modifica ante variaciones de la presión arterial entre 80 y 140 mmHg, en cambio en la médula renal el flujo sanguíneo varía en proporción directa a la presión de perfusión. El aumento de flujo a médula y papila renal eleva la presión intersticial lo que se traduce en un incremento proporcional en la excreción renal de sodio. (Natriuresis de presión.)

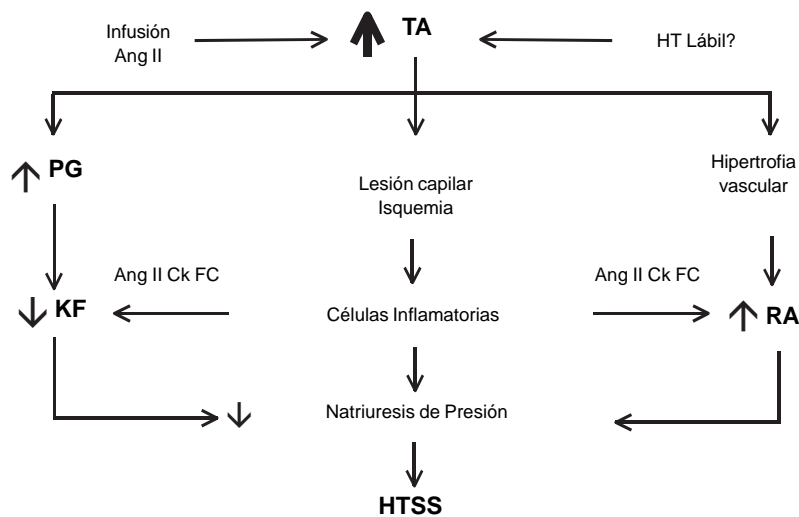


Fig. 3. Patogenia de la hipertensión sensible a sal.

das son estas lesiones mayor es la posibilidad de que la hipertensión persista después de liberar la estenosis de la arteria renal.^{7,8} Recientemente Lombardi y cols. observaron que la infusión crónica de angiotensina II en ratas produjo hipertensión severa y cambios histológicos similares a los descritos antes. Después de suspender la infusión la presión arterial disminuyó a cifras normales, sin embargo la administración de una dieta alta en sal produjo elevación progresiva de la TA, es decir hipertensión sensible a sal.⁹ Estas observaciones sugieren que las alteraciones histológicas juegan un papel fundamental en la generación de hipertensión arterial y en la sensibilidad a sal. Por otra parte, en series muy grandes de pacientes con hipertensión arterial esencial en los que se estudió la histología renal, los cambios histológicos son muy semejantes a los observados en el riñón contralateral de ratas con hipertensión renovascular.¹⁰ El mecanismo por el cual la sensibilidad a sal se establece en el curso de la hipertensión esencial y se acentúa con la edad no se ha establecido con precisión, sin embargo se ha sugerido que ésta puede ser el resultado de alteraciones anatómicas producidas por la hipertensión que eventualmente comprometen la excreción de sodio.

En el curso de la hipertensión esencial la sensibilidad a sal se establece gradualmente como resultado de cambios estructurales y fisiopatológicos producidos por la elevación de la presión arterial. En las etapas iniciales la hipertensión esencial se caracteriza por hiperactividad adrenérgica la cual es un importante factor de predicción para la evolución posterior. En estos pacientes la presión arterial tien-

de a elevarse en forma intermitente, sin embargo a largo plazo desarrollan hipertensión persistente.¹¹ Recientemente Johnson y Schreiner sugirieron que las elevaciones intermitentes de TA pueden ser el mecanismo inicial de daño renal en esta etapa en que la hipertensión es mediada por catecolaminas, independiente del riñón y resistente a la sal pues el mecanismo de natriuresis de presión permanece intacto. Sin embargo, a medida que se desarrollan lesiones microvasculares y tubulointersticiales la hipertensión se hace persistente, dependiente de riñón y sensible a sal.¹²

El grupo de Johnson ha demostrado en varias condiciones experimentales la relación entre lesiones tubulointersticiales e hipertensión sensible a sal, tales como la nefropatía por ciclosporina A, envejecimiento en ratas, nefropatía hipokalémica y nefropatía por hiperuricemia.

Con objeto de conocer las alteraciones de la microcirculación glomerular asociadas al desarrollo de hipertensión sensible a sal inducida con infusión crónica de angiotensina II en ratas y su relación con las alteraciones histológicas renales, recientemente realizamos estudios de micropunción renal. La infusión de angiotensina produjo hipertensión arterial marcada y a nivel glomerular la vasoconstricción característica de arteriola aferente, disminución del flujo y la filtración glomerular así como del coeficiente de ultrafiltración. El desarrollo de hipertensión sensible a sal después de suspender la infusión de angiotensina se asoció con persistencia de las alteraciones en la microcirculación cortical. Aunque en menor grado, persistió el aumento en la resistencia aferente, la disminución del flujo y la filtración glomerular y del coeficiente de ultrafiltración en nefronas corticales. Desde el punto de vista histológico los cambios más sobresalientes fueron hipertrofia de arteriolas aferentes, ausencia de alteraciones glomerulares, zonas focales de atrofia tubular, rarefacción capilar e infiltrado inflamatorio intersticial compuesto por linfocitos y macrófagos. Con tinciones específicas se demostró la presencia de angiotensina II intracelular y radicales libres de oxígeno tanto en células inflamatorias como células renales.¹³

En estudios adicionales¹⁴ se evaluó la contribución de las células inflamatorias en la generación de hipertensión sensible a sal y en las alteraciones hemodinámicas glomerulares. Con este objeto se administró a las ratas micofenolato mofetil, un nuevo agente inmunosupresor que inhibe la activación de células T por supresión de la síntesis de novo de purinas y previene la infiltración de células inflamatorias. La administración de

MMF durante el período de infusión de Ang II no evitó la elevación de presión arterial, sin embargo sí previno la hipertensión durante el período de dieta alta en sal, además previno la hipertrofia de vasos preglomerulares, disminuyó la resistencia aferente, mejoró el flujo plasmático glomerular y la filtración glomerular de nefronas individuales. Además disminuyó la infiltración local de células T, el daño túbulo intersticial, el número de células positivas para angiotensina II y la presencia de radicales libres de oxígeno.

Estos resultados sugieren que los cambios hemodinámicos observados pueden contribuir a la generación de hipertensión sensible a sal a través de varios mecanismos. El incremento en la resistencia aferente producido por la hipertrofia de vasos preglomerulares, la disminución de la filtración glomerular cortical y la disminución del coeficiente de ultrafiltración modifican la relación entre presión arterial y excreción de sodio favoreciendo el desplazamiento de la curva de natriuresis de presión a la derecha y en consecuencia contribuyen a la generación de hipertensión sensible a sal. Por otra parte, los estudios con MMF sugieren que además de la hipertrofia preglomerular, las células inflamatorias pueden contribuir a la HTSS a través de generación local de angiotensina y radicales libres de oxígeno.

En resumen, en la *Figura 3* se esquematizan los mecanismos que participan en la patogenia de la hipertensión sensible a sal, sin embargo el factor inicial es elevación de la presión arterial, producida experimentalmente por infusión crónica de angiotensina y otras maniobras, y en humanos probablemente como resultado de la hiperactividad adrenérgica característica de las etapas tempranas. La elevación de la presión arterial se transmite a los capilares peritubulares produciendo isquemia y eventualmente daño túbulo intersticial, además los vasos preglomerulares se hipertrofian y a nivel de la microcirculación glomerular hay aumento de resistencia aferente, disminución de la filtración glomerular y el flujo lo cual acentúa la isquemia y las lesiones túbulo intersticiales. La activación de células inflamatorias presentes produce liberación local de factores vasoactivos, citocinas y radicales libres de oxígeno que contribuyen a los cambios vasculares y la disminución de la permeabilidad glomerular. Estos cambios alteran la natriuresis de presión y propician el desarrollo de hipertensión sensible a sal. En pacientes con hipertensión esencial, la sensibilidad a sal afecta al 50% de los pacientes aunque es más frecuente y más acentuada en pacientes de mayor edad, adicionalmente se asocia a mayor daño cardiovascular, renal y retiniano.

Referencias

1. WEINBERGER M, FINEBERG N: *Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time.* Hypertension 1991; 18: 67-71.
2. BIGAZZI R, BIANCHI S, BALDARI D, SGHERRI G, BALDARI G, CAMPESE VM: *Microalbuminuria in salt-sensitive patients: A marker for renal and cardiovascular risk factors.* Hypertension 1994; 23: 195-199.
3. BIHORAC A, TEZCAN H, ÖZENER C, OKTAY A, AKOGLU E: *Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension.* Am J Hypertens 2000; 13: 864-872.
4. WEINBERGER MH: *Salt sensitivity: does it play an important role in the pathogenesis and treatment of hypertension?* Curr Opin Neph Hypertens 1996; 5: 205-208.
5. GUYTON AC, COLEMAN TG, COWLEY AW, SCHEEL KR, MANNING RD, NORMAN RA: *Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension.* Am J Med 1972; 52: 584-594.
6. COWLEY AW, MATTSON DL, LU S, ROMAN RJ: *The renal medulla and hypertension.* Hypertension 1995; 25: 663-673.
7. ENG E, VENIANT M, FLOEGE J, FINGERLE J, ALPERS CE, MENARD J, CLOZEL J-P, JOHNSON RJ: *Renal proliferation and phenotypic changes in rats with two-kidney one-clip Goldblatt hypertension.* Am J Hypertens 1994; 7: 177-185.
8. MAI M, GEIGER H, HILGERS KF, VEELKEN R, MANN JFE, DAMMRICH J, LUFT FC: *Early interstitial changes in hypertension-induced renal injury.* Hypertension 1993; 22: 754-765.
9. LOMBARDI D, GORDON KL, POLINSKY P, SUGA S, SCHWARTZ SM, JOHNSON RJ: *Salt-sensitive hypertension develops after short term exposure to angiotensin II.* Hypertension 1999; 33:1013-1019.
10. SOMMERS SM, RELMAN R, SMITHWICK RH: *Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension.* Am J Pathol 1958; 34: 685-715.

11. JULIUS S: *The evidence for a pathophysiologic significance of sympathetic overactivity in hypertension*. Clin Exp Hypertens 1996; 18: 305-321.
12. JOHNSON RJ, SCHREINER GF: *Hypothesis: The role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension*. Kidney Int 1997; 52: 1169-1179.
13. FRANCO M, TAPIA E, SANTAMARIA J, ZAFRA I, RODRIGUEZ-ITURBE B, GORDON K, JOHNSON RJ, HERRERA ACOSTA J: *Renal cortical microcirculation in salt sensitive hypertension developed after angiotensin II infusion*. J Am Soc Nephrol 1999; 10: A1741.
14. RODRIGUEZ-ITURBE B, PARRA G, PONS H, RINCON J, QUIROZ Y, CHAVEZ M, HERRERA-ACOSTA J, GORDON KL, JOHNSON RJ: *Mycophenolate mofetil prevents the development of salt-sensitive hypertension following angiotensin II infusion*. J Am Soc Nephrol 1999; 10: A1788.