

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Mecanismos esenciales en la hipertensión arterial: Nuevas contribuciones en su etiopatogenia

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 **Índice de este número**
- 👉 **Más revistas**
- 👉 **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

- 👉 ***Contents of this number***
- 👉 ***More journals***
- 👉 ***Search***

Mecanismos esenciales en la hipertensión arterial: Nuevas contribuciones en su etiopatogenia

Jaime Herrera Acosta*

Resumen

La enfermedad renal microvascular así como la isquemia de este órgano y un defecto fisiológico en la excreción de sodio son variables críticas en la patogénesis de la hipertensión. La identificación de mecanismos antiinflamatorios, angiogénicos, oxidativos e inmunes en el desarrollo de la hipertensión sugiere también nuevas áreas de investigación. Una mayor profundidad en los enfoques para revertir los daños arteriales y túbulo intersticial pudiese revelar blancos para futuros abordajes terapéuticos.

Palabras clave: Patogénesis de hipertensión arterial. Daño microvascular renal. Mecanismos de inflamación. Angiogénesis. Oxidativos e inmunológicos.

Key words: Arterial hypertension pathogenesis. Renal microvascular injury. Inflammation. Angiogenesis. Oxidative and immune mechanisms.

Summary

ESSENTIAL MECHANISMS OF ARTERIAL HYPERTENSION

Renal microvascular disease, renal ischemia and a physiologic defect in sodium excretion are critical in the pathogenesis of hypertension. The identification of inflammatory, angiogenic, oxidative and immune mechanisms in the development of hypertension also suggests new areas for study. Further investigation of possible approaches to reversing the arteriolar and tubulo interstitial injury may reveal targets for future therapies.

El riñón tiene un papel predominante en el control de la presión arterial a largo plazo. Se ha demostrado clínica y experimentalmente que el trasplantar un riñón de un normotenso disminuye la presión arterial en el receptor hipertenso y el trasplantar un riñón de un hipertenso aumenta la presión de un receptor normotenso.¹ Guyton estableció que en condiciones fisiológicas la relación entre presión arterial y natriuresis permite mantener el balance de sodio con niveles de normotensión, sin embargo la presión arterial se eleva cuando el riñón requiere una presión más elevada de lo habitual para mantener el volumen extracelular dentro de límites normales. La hipertensión arterial es entonces el resultado de una alteración en la capacidad para excretar sodio y preservar el volumen extracelular, siendo necesaria para ello una presión arterial elevada (*Fig. 1*).² Los mecanismos específicos responsables del defecto en la excreción de sodio no se han esta-

blecido claramente, aunque han surgido numerosas hipótesis. Éstas incluyen alteraciones genéticas, heterogeneidad de la activación del sistema renina angiotensina intrarrenal, isquemia medular y reducción congénita o adquirida del número de nefronas.³

Recientemente describimos una vía para el desarrollo de hipertensión primaria que unifica varias hipótesis. En ella se establece que en una fase inicial los riñones son normales funcional y estructuralmente, sin embargo la hiperactividad del sistema nervioso y/o la estimulación intermitente del sistema renina-angiotensina produce elevaciones transitorias de presión arterial que sobrepasan la capacidad de autorregulación y producen lesión de capilares peritubulares.³ En estudios clínicos, hasta el 40% de los pacientes tienen una forma de hipertensión lábil en la etapa inicial, caracterizada por aumento de la actividad del SNS y disminución del tono parasim-

* Departamento de Nefrología INCICH.

Correspondencia: Dr. Jaime Herrera. Jefe del Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

pático.⁴ Normalmente ante un aumento de presión sistólica los vasos preglomerulares responden con vasoconstricción que evita la transmisión de este incremento de presión al glomérulo y capilares postglomerulares. Si bien esta respuesta autorregulatoria es evidente en nefronas corticales, en las yuxtamedulares y en vasos de la médula renal la respuesta no es tan eficiente permitiendo la transmisión excesiva de presión a los capilares glomerulares y peritubulares.⁵ La hipertensión glomerular y la pérdida focal de capilares peritubulares predisponen el daño glomerular y tubulointersticial. En apoyo a esto, la estimulación del sistema simpático con infusión transitoria de fenilefrina en ratas produjo aumento marcado en la variabilidad de la presión arte-

rial, daño microvascular, tubulointersticial e hipertensión sensible a sal.⁶

Por otra parte, a pesar de que el riñón recibe el 20% del gasto cardíaco, en algunas zonas, como la médula externa, la tensión de oxígeno es limítrofe debido a la circulación en contracorriente de los vasa recta y a la alta actividad metabólica tubular. De esta forma, episodios repetidos de vasoconstricción dan lugar a isquemia tisular la cual induce sobre expresión de moléculas de adhesión e infiltración de células mononucleares que liberan oxidantes y disminuyen la disponibilidad de óxido nítrico e inducen generación local de angiotensina II.⁷ Adicionalmente, la liberación de citocinas y factores de crecimiento promueven hipertrofia de la pared de los vasos preglomerulares y aumento de la resistencia que resulta en disminución del flujo sanguíneo, filtración glomerular, retención de sodio y aumento de la presión arterial. A medida que la presión se eleva, mejora la perfusión renal, se corrige la isquemia y se normaliza la filtración glomerular y la excreción renal de sodio pero a expensas de hipertensión arterial. Esto implica un desplazamiento de la curva de natriuresis de presión hacia un nivel de mayor presión arterial.

La participación del daño microvascular y tubulointersticial en la génesis de la hipertensión ha sido confirmada en estudios experimentales. En ratas, la infusión transitoria de Ang II por 14 días produjo hipertensión arterial y vasoconstricción selectiva en nefronas corticales caracterizada por disminución del flujo plasmático, incremento de las resistencias pre y post glomerulares, disminución de la filtración glomerular por nefrona y del coeficiente de ultrafiltración. El estudio histológico demostró hipertrofia de arteriola aferente e inflamación tubulointersticial focal. La suspensión de la infusión normalizó la presión arterial, sin embargo la administración de dieta hipersódica perpetuó la vasoconstricción cortical y las alteraciones estructurales produciendo hipertensión "sensible a sal" que persistió por 5 semanas. La relación causal entre alteraciones funcionales y estructurales con el aumento de la presión arterial se demostró mediante la administración del inmunosupresor micofenolato mofetil, el cual previno la infiltración de células inflamatorias y la lesión vascular así como la vasoconstricción renal y la hipertensión sensible a sal.⁸

Otras condiciones en las que se ha demostrado la asociación entre daño renal tubulointersticial y vascular con el desarrollo de hipertensión sensi-

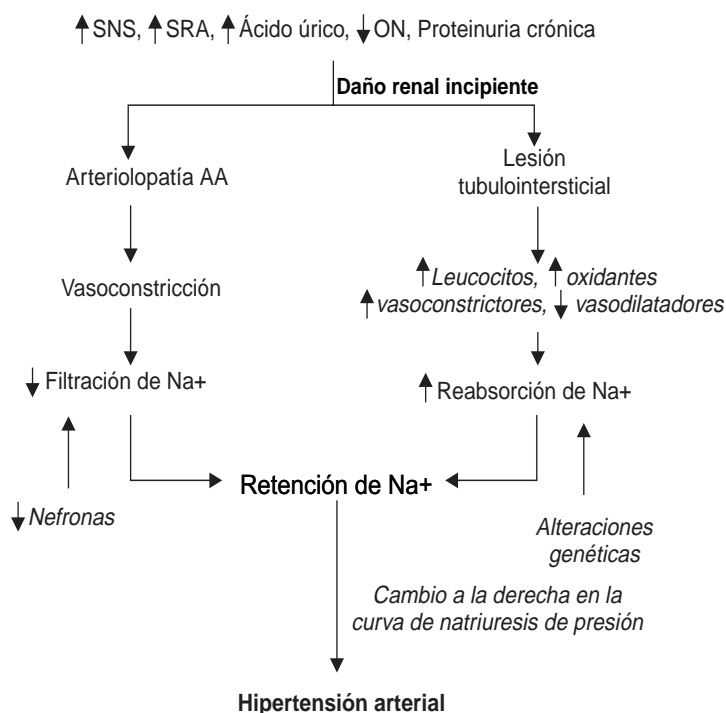


Fig. 1. Mecanismos para el desarrollo de hipertensión. Una serie de factores caracterizados por vasoconstricción renal producen daño renal incipiente. Por una parte la lesión vascular trae consigo disminución del flujo renal y filtración de sodio y por otro la infiltración intersticial de células inflamatorias produce liberación local de vasoconstrictores y oxidantes, y disminución de vasodilatadores que se traduce en aumento en la reabsorción de sodio. La retención de sodio produce expansión del volumen circulante lo que aumenta la presión de perfusión renal restableciendo la excreción de sodio. En el nuevo estado de equilibrio la relación entre presión y natriuresis se encuentra desplazada a un nivel mayor de presión arterial.

ble a sal son: la hiperuricemia, la inhibición transitoria de la síntesis de óxido nítrico, exposición a hipoxia sistémica, nefrotoxicidad por ciclosporina, envejecimiento y la proteinuria crónica.³ En ratas espontáneamente hipertensas, que es el modelo experimental de la hipertensión esencial en humanos, también se ha demostrado que la inflamación tubulointersticial participa en el desarrollo de la hipertensión arterial. En este modelo existe aumento de resistencia y estrechamiento del lumen de la arteriola aferente que precede al desarrollo de hipertensión,⁹ además de inflamación tubulointersticial. La administración de micofenolato mofetil redujo la presión arterial, aunque su efecto persistió sólo durante el tiempo que se administró el fármaco y correlacionó con disminución de infiltración de células mononucleares y disminución de la generación

intrarrenal de oxidantes. La recurrencia de la hipertensión se asoció con reacumulación de células inflamatorias en el intersticio. Estos hallazgos sugieren que el estrechamiento arteriolar puede predisponer a isquemia persistente que propicia la rápida acumulación de leucocitos y reaparición de la hipertensión.¹⁰

De acuerdo con las evidencias antes mencionadas, un factor importante en la génesis y perpetuación de la hipertensión es la lesión de vasos preglomerulares. En estudios de riñones de pacientes hipertensos se ha encontrado que hasta el 97% de los casos muestran esclerosis arteriolar e isquemia tubular, mientras que en otros órganos la frecuencia de esta lesión es menor del 30%.¹¹ La lesión vascular se inicia tempranamente en la vida y precede el desarrollo de hipertensión.¹¹

Referencias

- GUIDI E, MENGHETTI D, MILANI S, MONTAGNINO G, PALAZZI P, BIANCHI G: *Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical perspective follow-up of recipients grafted with kidneys from donors with or without hypertension in their families*. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1131-38.
- GUYTON AC, COLEMAN TG, COWLEY AV JR, ET AL: *Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension*. Am J Med 1972; 52: 584-594.
- KANELIS J, NAKAGAWA T, HERRERA-ACOSTA J, SCHREINER G, RODRÍGUEZ-ITURBE B, JOHNSON RJ: *A single pathway for the development of essential hypertension*. Cardiol Rev 2003; 11: 180-196.
- JULIUS S, NESBITT S: *Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target*. Am J Hypertens 1996; 9: 113S-S120.
- ROMAN RJ, COWLEY AW JR, GARCIA-ESTAN J, ET AL: *Pressurediuresis in volume-expanded rats. Cortical and medullary hemodynamics*. Hypertension 1988; 12: 168-176.
- JOHNSON RJ, GORDON KL, SUGA S, DUIJVESTIJN AM, GRIFFIN K, BIDANI A: *Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines*. Hypertension 1999; 34: 151-9.
- NAKAGAWA T, KANG DH, OHASHI R, SUGA S, HERRERA-ACOSTA J, RODRIGUEZ-ITURBE B, JOHNSON RJ: *Tubulointerstitial disease: role of ischemia and microvascular disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12: 233-41.
- FRANCO M, TAPIA E, SANTAMARIA J, ZAFRA I, GARCIA-TORRES R, GORDON KL, PONS H, RODRIGUEZ-ITURBE B, JOHNSON RJ, HERRERA-ACOSTA J: *Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure*. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2263-71.
- NORRELUND H, CHRISTENSEN KL, SAMANI NJ, ET AL: *Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension*. Hypertension 1994; 24: 301-308.
- RODRÍGUEZ-ITURBE B, QUIROZ Y, NAMA M, BONET L, CHÁVEZ M, HERRERA-ACOSTA J, JOHNSON RJ: *Reduction of immune cells infiltrating the kidney results in lowering blood pressure in genetically hypertensive rats*. Am J Physiology 2001; 281: F38-F47.
- TRACY RE: *Blood pressure related separately to parenchymal fibrosis and vasculopathy of the kidney*. Am J Kidney Dis 1992; 20: 124-131.

