

Hipertensión arterial sistémica y sensibilidad a la sal

Francisco E Rodríguez Castellanos*

Resumen

Individuos con hipertensión arterial tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. En 50% de los casos de hipertensión ésta es sensible a sal, lo cual se vuelve más prevalente con la edad. La sensibilidad a sal se ha relacionado con hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria y ausencia de la caída nocturna de la presión arterial. La sensibilidad a sal implica una alteración en la natriuresis de presión. Se ha propuesto que el desarrollo de sensibilidad a sal ocurre en 3 fases. En la primera el sodio se excreta normalmente, sin embargo el riñón puede estar expuesto a un efecto vasoconstrictor. En la segunda fase aparece un daño renal sutil, el cual altera la excreción de sodio y eleva la presión arterial. En la tercera fase los riñones se equilibran a una mayor presión arterial recuperando el balance normal de sodio. Otros mecanismos son importantes en la génesis de la sensibilidad a sal, tales como la enfermedad tubulointersticial primaria, alteraciones genéticas en la regulación y excreción de sodio o una reducción congénita en el número de nefronas.

Summary

SALT-SENSITIVE HYPERTENSION

Individuals with elevated blood pressure are at increased risk for cardiovascular events and death. Almost 50% of essential hypertension is salt-sensitive, this characteristic increases and becomes more prevalent with age. Salt sensitivity has been linked to an increased risk for the development of left ventricular hypertrophy, proteinuria, and a blunted nocturnal decline in blood pressure ("non-dipping"). Salt sensitivity implies an alteration in the relation between arterial pressure and sodium excretion or "pressure natriuresis". The development of salt-sensitive hypertension is proposed to occur in three phases. In the first phase, the kidney is structurally normal, and sodium is excreted normally. However, the kidney may be exposed to various stimuli that result in renal vasoconstriction. In the second phase, subtle renal injury develops, impairing sodium excretion and leading to an increase in blood pressure. In the third phase, the kidneys equilibrate at a higher blood pressure, allowing them to resume normal sodium handling. Other mechanisms, such as primary tubulointerstitial disease, genetic alterations in sodium regulation and excretion, or a congenital reduction in nephron number that limits sodium filtration are important in the development of salt-sensitive hypertension.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 161-163)

Palabras clave: Hipertensión arterial. Sensibilidad a sal. Natriuresis de presión. Número de nefronas.

Key words: Hypertension. Salt-sensitive hypertension. Pressure natriuresis. Nephron number.

■ Individuos con hipertensión arterial (HAS) tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. Varias características demográficas, fisiológicas y genéticas diferencian a individuos hipertensos. Entre estas característi-

cas se encuentra la sensibilidad a sal (SS), la cual ha sido asociada con un mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria y bloqueo del descenso nocturno de la presión arterial ("no-dipping").¹

* Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México, D.F.

Correspondencia: Francisco E Rodríguez Castellanos. Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez". (INCICH), Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F.

Además, entre ciertas poblaciones, como en sujetos japoneses con HAS, se ha encontrado una frecuencia dos veces mayor de eventos cardiovasculares entre hipertensos con SS comparados con hipertensos resistentes a sal.²

En cerca del 50% de los pacientes (pts) 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.

La HAS arterial sensible a sal se define como el incremento en la presión arterial media mayor de 10 mmHg al ingerir una dieta alta en sodio (NA) después de recibir una dosis de diurético y dieta hiposódica.³

La SS 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.³ La SS se ha asociado con ciertas características epidemiológicas y clínicas. Entre las primeras se encuentran: la raza negra, obesidad, edad avanzada, diabetes mellitus, disfunción renal y el uso de ciertos fármacos como la ciclosporina A. Entre las características clínicas tenemos la microalbúminuria, la ausencia de descenso nocturno de la presión arterial y falta de modulación del flujo sanguíneo renal con una carga de Na.⁴

Por otra parte, se han descrito además factores asociados con retención de Na, los cuales pueden dividirse en dos grandes grupos: por un lado tenemos a aquellos factores que favorecen una reducción de la filtración de Na, como serían la disminución del coeficiente de ultrafiltración y la disminución de la tasa de filtración glomerular por nefrona y por otro lado aquellos que aumentan la reabsorción de sodio, que pueden ser de 3 tipos: 1) aumento en la expresión de mediadores vasoconstrictores (angiotensina II, aldosterona e hiperactividad del sistema nervioso simpático), 2) disminución en la expresión de factores vasodilatadores (óxido nítrico, medulipina, kalikreinas, dopamina y prostaglandinas vasodilatadoras) y 3) regulación y/o expresión alteradas de los canales de Na en los túbulos renales.⁴

Se han descrito también otros factores relacionados con retención de Na como un aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina intrarrenal, aumento en la actividad de la enzima convertidora de angiotensina en sitios de

daño intersticial, aumento en la expresión de angiotensina II por células T infiltrantes, macrófagos y células tubulares residentes así como un incremento en la expresión intrarrenal de endotelina-1.⁵

Otra molécula involucrada en la regulación de la presión arterial es la ciclooxigenasa 2 (Cox 2). Se sabe que la expresión de Cox 2 en la médula renal es regulada por la ingesta de sal (una dieta alta en sal incrementa la expresión de Cox 2 en médula renal) y se ha demostrado recientemente que la inhibición de Cox 2 lleva a una significativa reducción del flujo sanguíneo medular.⁶ Por lo anteriormente mencionado, se ha implicado a la Cox 2 en el manejo renal de sodio y agua. De hecho, inhibidores selectivos de Cox 2 pueden inducir retención de sodio y disminución del flujo sanguíneo renal.⁷

Se ha reportado que prostaglandinas derivadas de Cox 2 pueden tener importantes efectos sobre el flujo sanguíneo medular y la excreción de Na y agua, así como modular la respuesta presora a angiotensina II y modular la inhibición de la sintasa de óxido nítrico.⁸ Se ha reportado que inhibición selectiva de Cox 2 lleva a HAS durante una ingesta alta en sal.⁶

Johnson y cols, han propuesto una vía unificada para explicar el desarrollo de HAS sensible a sal, la cual propone que en muchos casos de hipertensión el riñón inicialmente es normal pero sufre un daño subclínico con el paso del tiempo llevando al desarrollo de arteriolopatía aferente y enfermedad tubulointersticial, cambios que provocan isquemia predominantemente en la región medular externa, la cual favorece sobre-expresión de moléculas de adhesión para leucocitos, así como infiltración de células mononucleares con liberación de oxidantes que inactivan óxido nítrico e inducen activación del sistema renina-angiotensina.

La vasoconstricción persistente junto con cambios estructurales en arteriolas preglomerulares, resulta en disminución de la tasa de filtración glomerular por nefrona, disminución en el coeficiente de ultrafiltración y disminución en la filtración de Na, lo que lleva a HAS. El inicio de esta vía puede además verse favorecido por factores genéticos que estimulan la reabsorción de Na, como es el caso de una reducción congénita en el número de nefronas.⁴

Se ha propuesto que un número reducido de nefronas al nacimiento se asocia con hipertensión esencial y una mayor susceptibilidad a la pérdida

progresiva de la función renal después de algún tipo de daño. Los mecanismos a través de los cuales un menor número de nefronas cause hipertensión no ha sido del todo aclarado, pero es probable que cambios funcionales en segmentos post-glomerulares de la nefrona que participan en el manejo de sodio, jueguen un papel importante. La uninefrectomía en la etapa neonatal incrementa la presión arterial, convierte a la presión sensible a sal y vuelve al riñón más susceptible al daño. Además de los factores genéticos, la desnutrición materno-fetal durante el embarazo parecer ser un factor importante en la patogénesis de un menor número de nefronas.⁹ Recientemente se ha reportado que una severa restricción proteica durante el embarazo reduce el número de glomérulos y programa para el desarrollo de hipertensión sensible a sal en la vida adulta. La ventana de sensibilidad de la presión arterial en el adulto a la restricción proteica prenatal, cae dentro del período de nefrogénesis en la rata, datos consistentes con la hipótesis de que la restricción materna de proteínas causa HAS en el adulto a través de alteración del desarrollo renal.¹⁰ Estudios recientes han propuesto que la SS no necesariamente tiene que demostrarse por un

marcado aumento en la presión arterial con una carga de sal, sino que también puede manifestarse por evidencia de alteración en la estructura y función de órganos blanco. En la rata espontáneamente hipertensa, la carga de sal precipita cambios estructurales y funcionales en corazón y riñón que comúnmente se asocian a hipertensión de larga duración. Posterior a una carga de sal se ha descrito disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, así como alteración de la función excretora renal y proteinuria, cambios asociados con marcada isquemia y fibrosis y con mínimo cambio en la presión arterial.¹¹ En conclusión, podemos decir que la SS es un fenómeno multifactorial con diferencias individuales en la susceptibilidad, el cual está ligado a factores hormonales, a la edad, la raza, factores demográficos, factores intrínsecos tubulares renales y hemodinámicos y factores genéticos. La identificación de mecanismos inflamatorios, angiogénicos, oxidativos e inmunológicos en el desarrollo de HAS, sugiere nuevas áreas de estudio. Una mayor investigación de posibles abordajes para revertir el daño arteriolar y tubulointersticial, podría revelar nuevos blancos terapéuticos.

Referencias

1. WEINBERGER MH, FINEBERG NS, FINEBERG SE, WEINBERGER M: *Salt Sensitivity, Pulse Pressure, and Death in Normal and Hypertensive Humans*. Hypertension 2001; 37[part 2]: 429-432.
2. WEINBERGER MH: *Salt sensitivity of blood pressure in humans*. Hypertension 1996; 27(pt 2): 481-490.
3. HERRERA JA: *Hipertensión arterial dependiente de sal*. Arch Cardiol Mex 2001; 71 Supl. 1: S76-S80.
4. JOHNSON R, HERRERA JA, SCHREINER G, RODRÍGUEZ BI: *Subtle Acquired Renal Injury As A Mechanism Of Salt-Sensitive Hypertension*. N Engl J Med 2002; 346: 913-923.
5. ARDILES LG, FIGUEROA CD, MEZZANO SA: *Renal kallikrein-kinin system damage and salt sensitivity: Insights from experimental models*. Kidney Int 2003; 64: S2-S8.
6. ZEWDE T, MATTSON DL: *Inhibition of Cyclooxygenase-2 in the Rat Renal Medulla Leads to Sodium-Sensitive Hypertension*. Hypertension 2004; 44: 424-428.
7. RODRIGUEZ F, LINAS MT, GONZALEZ JD, RIVERA J, SALAZAR FJ: *Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake*. Hypertension. 2000; 36: 276-281.
8. BEIERWALTES WH: *COX-2 products compensate for inhibition of nitric oxide regulation of renal perfusion*. Am J Physiol 2002; 283: F68-F72.
9. GRO ML, AMANN K, RITZ E: *Nephron Number and Renal Risk in Hypertension and Diabetes*. J Am Soc Nephrol 2005; 16: S27-S29.
10. WOODS LL, WEEKS DA, RASCH R: *Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: Role of nephrogenesis*. Kidney Int 2004; 65: 1339-1348.
11. FROHLICH ED AND VARAGIC J: *Sodium directly impairs target organ function in hypertension*. Curr Opin Cardiol 2005; 20: 424-429.