

Fisiología en Nefrología

Sal e Hipertensión arterial

Prof. Consulto Dr. Nesmo L. Yeyati

Cátedra de Fisiología Universidad de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La hipertensión arterial afecta aproximadamente un 25% de la población adulta. La hipertensión primaria o esencial abarca el 95% de los casos.

La hipertensión es la resultante de la interrelación de diferentes alteraciones internas especialmente en el riñón y externos especialmente la sal, que ha sido considerada como el factor primario más importante en el desarrollo de la hipertensión esencial.

En la presente revisión resumen diferentes experimentos relacionados con las distintas teorías que fueron postulándose desde Guyton hasta Larag. Concluyendo que la HA es una enfermedad multifactorial donde la sal juega un papel primordial en el desencadenamiento de la misma. El trabajo 1° se estudian los efectos de la hipotensión aguda en la circulación intrarrenal y las alteraciones en la capacidad de concentración o bien los cambios en el manejo y excreción renal de la sal el agua y la urea en el 2A los efectos de la AII en el balance glomérulo-tubular para el Na^+ . En el 3° los efectos de las PGS en la circulación renal y sus efectos hemodinámicas y tubulares sobre el manejo renal del Na^+ y de la urea. En el 4° los efectos hipotensores de las tiazidas sobre el contenido de agua, Na^+ y K^+ en la pared arteriales de perros normotensos en el 5° la exigencia de un mecanismo de intercambio $Na^+ \times Ca^{2+}$ en la pared arterial de perros.

Todos estos factores metabólicos (exceso de sal), endocrinos (SRAA), reactividad vascular regulada por péptidos vasoactivos (ANGII, PGS, endoteFactores genéticos (Organismos sal, sensitivos) jugarían un papel en el desarrollo de esta entidad nosológica multifactorial. Su tratamiento dependerá de la etapa evolutiva de la misma

Palabras claves: hipotensión, AII, PGS, composición iónica de la pared arterial, HCTZ.

ABSTRACT

Arterial hypertension affects about 25% of adult population. Primary, or essential hypertension are 95% of the adult patients. It is the resultant. Of different internal alterations especially the kidneys and external as the amount of salt on the diet.

These revision was make with theory from Guyton to Laragh, concluded that AH is a multifactorial sickness in which the salt play pivotal role in its progression.

In THE FIRST paper, the effects of acute hypotension on concentration ability and ionic composition of the urine was investigate. ON THE SECOND in saline expanded dogs the effects on suppressor doses of AII on glomerulo/tubular balance was studied.

In THE THIRD, also in saline expanded dogs the effects of PGS on renal and concentration capacity of kidney were studied... FORTH the effect of hydrochlorothiazide in arterial pressure and ionic content and distribution of Na before and after HCTZ was analyzed.

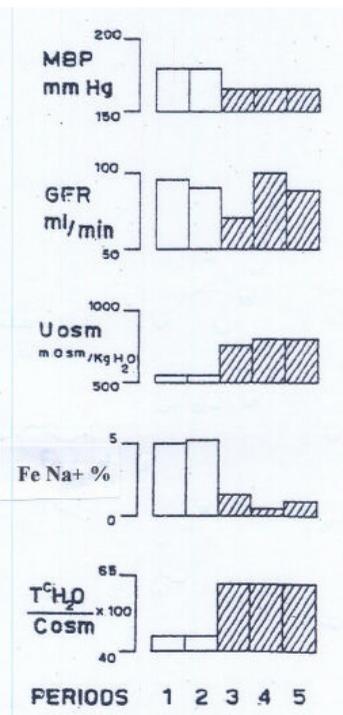
All these factors and metabolics *salt en excess, poor in K^+ , endocrines SRAA, PGS endotelinas ON and genetics factors with mineralocorticodes receptors sale sensitive play a role in the development of this entiyti. The treatment depended on the evaluative period of arterial hypertension.

Key words: Arterial hypertension, Renin-angiotensin11-aldosterone system PGS HYDROCHLOROTIAZIDE Prostaglandins

La importancia del ClNa en el desarrollo de la hipertensión arterial es hoy indudable. A su vez, la presión arterial tiene un papel fundamental en la regulación de la excreción renal de ClNa y agua.

En un trabajo realizado en el Centro de Investigaciones Cardiológicas ⁽¹⁾, estudiamos en pacientes con hipertensión arterial primaria, su funcionamiento renal antes y después de inducirles una hipotensión aguda mediante la administración de reserpina (Fig.1).

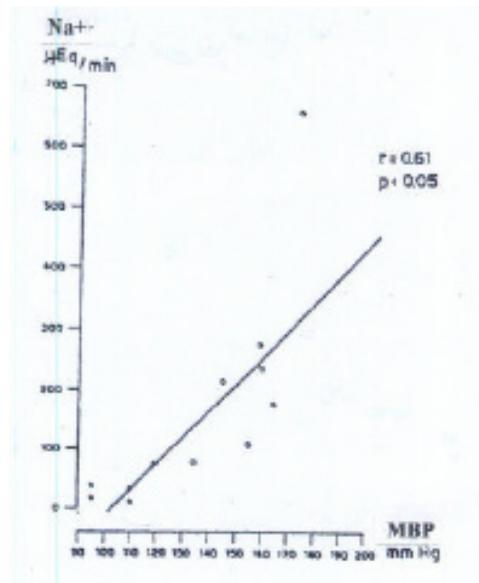
Figura 1



Los pacientes demostraron como manifestación precoz de su hipertensión, una disminución de su capacidad de concentración urinaria.

Esta alteración se manifestó por una incapacidad para alcanzar una osmolalidad urinaria máxima, a pesar de indicarles una dieta seca 24 hs previas y de la administración de vasopresina exógena. Otra evidencia, de dicha incapacidad, fue un cociente disminuido entre el T^cH₂O/Cosm (como índice del volumen de agua libre que es reabsorbido en el conducto colector, con relación al volumen de fluido isosmótico que le es ofertado por el túbulo distal). Así mismo, presentaban una excreción de ClNa relativamente elevada y una correlación directa entre esta y la presión arterial media (Fig.2).

Figura 2



La reducción de la presión arterial por la administración de Reserpina determinó una mayor eficiencia de la capacidad de concentración urinaria que se evidenció por un aumento significativo de la osmolalidad de la orina y del cociente entre el T^cH₂O/Com. La excreción fraccional de Na⁺ (Fe Na⁺) se redujo significativamente (Fig 1). El aumento de la osmolalidad se debió a la mayor contribución de la urea.

Es bien conocido, que estos pacientes excretan más rápidamente, una sobrecarga salina dada que los normotensos, comportándose como si tuvieran una expansión aparente de su compartimiento extracelular. De estas observaciones, podemos deducir que la hipertensión arterial es en ciertas circunstancias, un medio por el cual el organismo mantiene el balance hidrosalino cuando los mecanismos fisiológicos fallan. El Na⁺ ocupa una posición preponderante en el compartimiento extracelular y solo un 17% del contenido total del Na⁺ corporal se halla disuelto en el compartimiento intracelular. En el extracelular es responsable junto con sus principales aniones acompañantes (Cl⁻ y HCO₃⁻) de más del 80% de la osmolalidad y del volumen del líquido extracelular. Cuando se expande el volumen del compartimiento extracelular por una ingesta elevada de sal, o por infusión de una solución salina, aumenta el volumen tanto del subcompartimiento intersticial, como el de el intravascular. También aumentan el retorno venoso y el volumen sistólico. Se estimulan los barorreceptores carotídeos, se inhibe el tono simpático y hay vasodilatación periférica. A nivel renal, la inhibición simpática y el aumento del volumen minuto cardíaco determinan una

disminución de la resistencia vascular intrarrenal. La vasodilatación arteriolar glomerular se manifiesta por una reducción de la fracción filtrada, por mayor vasodilatación de la arteriola glomerular eferente. Además, la disminución de la presión oncótica y el aumento de la presión hidrostática de la sangre de los capilares peritubulares, la primera por dilución de las albúminas, la segunda por mayor transmisión de la presión de perfusión renal, alteran el equilibrio de Starling en los capilares peritubulares. Como consecuencia, se reduce la capacidad de los mismos para remover el volumen de filtrado que normalmente es reabsorbido por el túbulo proximal. Por otra parte, conjuntamente con la inhibición de la actividad simpática, también se inhibe la actividad del sistema renina-angiotensina. Tanto la angiotensina II como la noradrenalina bloquean el intercambiador Na^+/H^+ , ubicado en el ribete en cepillo de las células del túbulo proximal, reduciendo la reabsorción del Na^+ unido al HCO_3^- , que normalmente representa $1/3$ del Na^+ filtrado. En consecuencia, también disminuye la reabsorción proximal isosmótica del ultrafiltrado glomerular y se estimula la actividad de hormonas natriuréticas como las Prostaglandinas, dopamina, kalikreinas, y el factor natriurético atrial.

En nuestro laboratorio, estudiamos los efectos de dosis subpresoras de angiotensina II (10 ng/kg/min) en perros expandidos por infusión de una solución salina isotónica (Fig3) (2).

La AII provocó una reducción del volumen de la filtración glomerular evaluado por el clearance de la creatinina exógena, no observándose cambios significativos del caudal plasmático renal efectivo (ERPF), que medimos por el clearance del paraaminohipurato y una marcada reducción de la excreción urinaria de Na^+ , a pesar de haber un moderado aumento de la presión arterial media (unos 10 mmHg).

De estos datos concluimos que la AII en perros expandidos con solución salina provoca, por vasoconstricción de la arteriola glomerular eferente, evidenciable por el aumento de la fracción filtrada (FF), estimula la reabsorción proximal, previamente inhibida por la expansión salina, y justifica su marcado efecto antinatriurético.

En otro grupo de perros, también expandidos con solución salina normal, estudiamos los efectos de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (3, 4), mediante un antiinflamatorio no esteroideo la indometacina (IMT 2m/kg i.v). La IMT en esas dosis inhibe un 80% de la actividad de la cicloxigenasa (COX) (Fig.4).

Figura 3

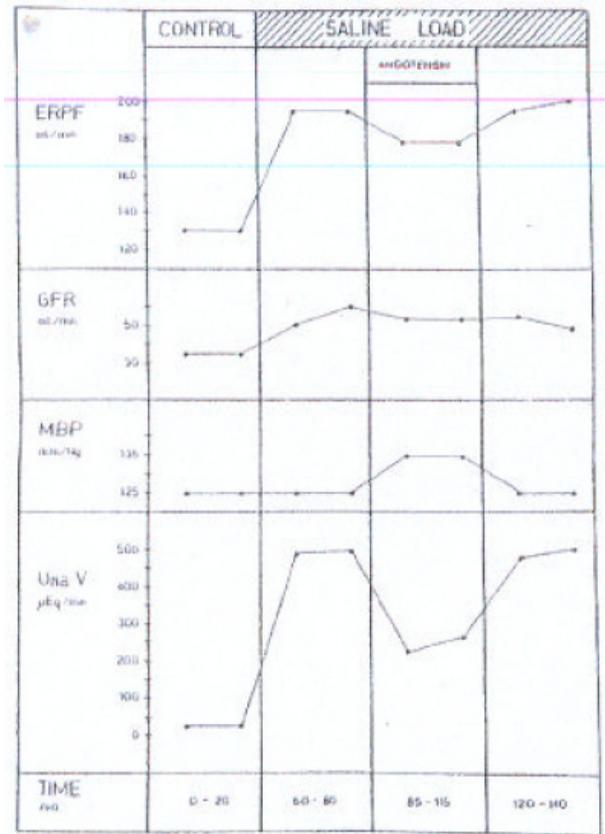
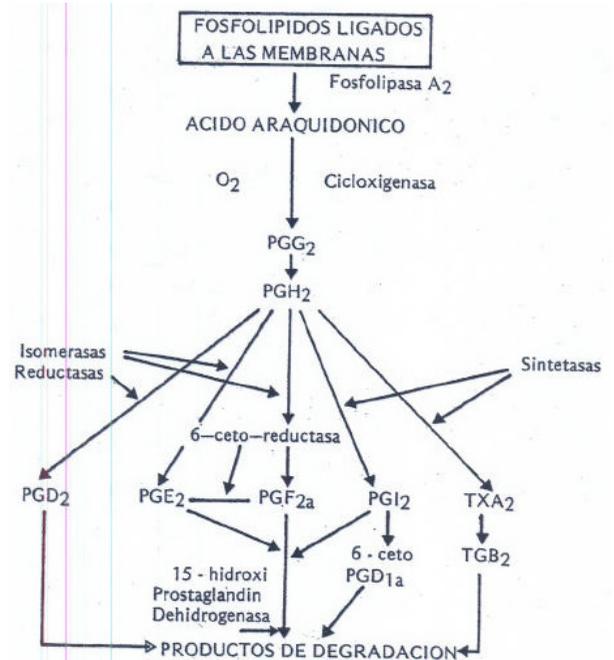
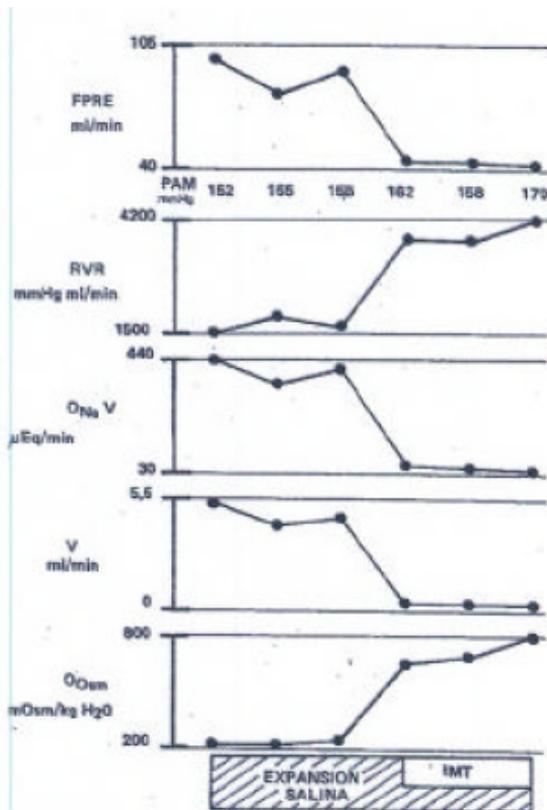


Figura 4



Esta es una enzima que incorpora oxígeno molecular al precursor de las PGs⁽⁵⁾, el ácido aráquidónico que es liberado de las membranas celulares por otra enzima la fosfolipasa A2 (PLA2) y da origen a los endoperoxidos intermedios, quienes por acción de diferentes sintetetas, producen los metabolitos activos de este sistema como son la PGE2, la PGI2, la PGD2, que son vasodilatadoras y natriuréticas, y el TXA2 que es vasoconstrictor. La infusión en bolo de la IMT (Fig.5),

Figura 5



provocó una marcada reducción del FPRE (de 100 a 50 ml/min.); un aumento de la resistencia vascular renal (RVR) (en más del 100%) y una caída notoria de la excreción de Na+ (de 500 a 50 uEq/min) y de la diuresis (de 5 a 0.5 ml/min.) con un aumento de la osmolalidad urinaria (de 200 a 800 mOsm/kg. de agua. De estos resultados concluimos que en el perro anestesiado y operado agudamente, con expansión de su compartimento extracelular, es decir, en estados de stress, se exagera la producción de PGs intrarrenales. Estas tendrían un papel fundamental en la regulación de las funciones renales analizadas que se contraponn a los efectos de los factores vasoconstrictores de la AII y las catecolaminas. Lo cual permitiría especular

que en la hipertensión arterial habría un déficit de factores vasodilatadores (PGs, Bradiquinina, Factores natriuréticos, ON) con predominio de factores vasoconstrictores como la AII, la NA, endotelinas y ouabaina endógena

La relación entre el balance hidrosalino y la patogenia de la hipertensión arterial, ha sido planteada por Guyton y col⁽⁶⁾

En perros con nefrectomía subtotal, sobrecargados con sal, se producen los siguientes cambios hemodinámicos: hay un aumento inicial del volumen minuto cardíaco, que provoca una elevación de la presión arterial y una reducción de la resistencia periférica. Al cabo de 4 días el aumento del volumen minuto cardíaco alcanza su valor máximo y luego comienza a declinar, aumentando la resistencia periférica.

A las 2 semanas, los perros desarrollan una hipertensión arterial, con volumen minuto cardíaco normal y resistencia periférica elevada. De estos resultados Guyton concluye que: la hipertensión arterial puede ser instigada por una incapacidad genética o adquirida para eliminar adecuadamente la sal por el riñón. Así mismo, un aumento moderado de la producción intrarrenal de renina y hoy podemos agregar un defecto en la síntesis de PGs, pueden aumentar la reabsorción tubular de Na+.

La retención de ClNa y secundariamente de agua aumentaría el volumen del compartimento extracelular, con el consiguiente aumento del volumen minuto cardíaco y de la presión arterial. Estos cambios hemodinámicos determinan una mayor perfusión sanguínea tisular que es inadecuadamente elevada para las necesidades metabólicas de los tejidos orgánicos. Dichos cambios se producirían precozmente y el organismo respondería con un fenómeno de autorregulación local, tendiendo a reestablecer una adecuada perfusión tisular, lo cual se logra por vasoconstricción arteriolar y aumento de la resistencia periférica, elevándose aún más la presión arterial.

El aumento de la presión de perfusión renal, a su vez, determina una mayor capacidad para eliminar el exceso de sal y agua, reduciéndose el volumen extracelular y normalizándose el volumen minuto cardíaco.

Aunque simplista y atractiva, esta hipótesis no puede explicar ciertas observaciones experimentales y clínicas.

Efectivamente, la perpetuación de la hipertensión por los mecanismos descritos requiere la persistencia de una moderada expansión del compartimento extracelular y del volumen plasmático, ya que de otro modo se interrumpiría el circuito. Las predicciones de la hi-

pótesis de Guyton no se cumplen en la hipertensión arterial humana esencial, en la cual el volumen plasmático es normal o incluso está reducido. Además, la hipertensión arterial puede desarrollarse aún cuando el volumen minuto cardíaco está fijo o reducido, como se observa en pacientes con estenosis mitral

La hipótesis de Guyton es aplicable al modelo de hipertensión experimental de Goldblatt con un riñón⁽⁶⁾. Este modelo consiste en efectuar en ratas una estenosis parcial de una arteria renal y nefrectomía del riñón contralateral.

En él hay una elevación inicial y transitoria de la renina que se normaliza a los pocos días. La activación de la secreción de renina se produce por la obstrucción parcial de la arteria renal, que provoca una reducción de la presión sanguínea en la arteriola glomerular aferente, estimulándose los barorreceptores del aparato yuxtglomerular.

El consiguiente aumento de los niveles circulantes de A II, provocará vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial. Por otra parte, la A II estimula la secreción de aldosterona, la que a su vez aumentará la reabsorción de Na⁺ y agua por los túbulos renales, provocando una expansión del volumen extracelular, elevando aún más la presión arterial. La hipertensión resultante de estos eventos aumentará la presión de perfusión en el extremo distal de la arteria estenosada, disminuyendo la estimulación de los barorreceptores, inhibiéndose la secreción de renina. Cuando la hipertensión arterial entra en su fase estable, la retención continuada de Na⁺ aumenta la respuesta a la angiotensina II, por lo cual el efecto vasoconstrictor se mantiene con niveles circulantes de angiotensina normales, en presencia de un volumen extracelular aumentado.

Un paralelo clínico se observa en las nefropatías agudas o crónicas⁽⁷⁾, con marcado daño nefronal, en las cuales la hipertensión se asocia a una retención de ClNa y agua.

Por el contrario, el modelo de hipertensión experimental de Goldblatt con 2 riñones, uno con estenosis parcial de su arteria y el contralateral indemne, no es compatible con la hipótesis de Guyton. En él, tanto la fase inicial como la tardía presentan niveles de renina elevada. El aumento del volumen extracelular provocado por la secreción estimulada de aldosterona, es suprimido por la mayor eliminación de sal y agua por el riñón contralateral indemne, determinada por el aumento de la presión de perfusión renal. En consecuencia puede producirse un déficit de Na⁺ y agua, con contracción del compartimiento extracelular y

mayor estimulación de la actividad del sistema renina-angiotensina. Es decir, que el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión es debida exclusivamente a la sobrestimulación del mencionado sistema.

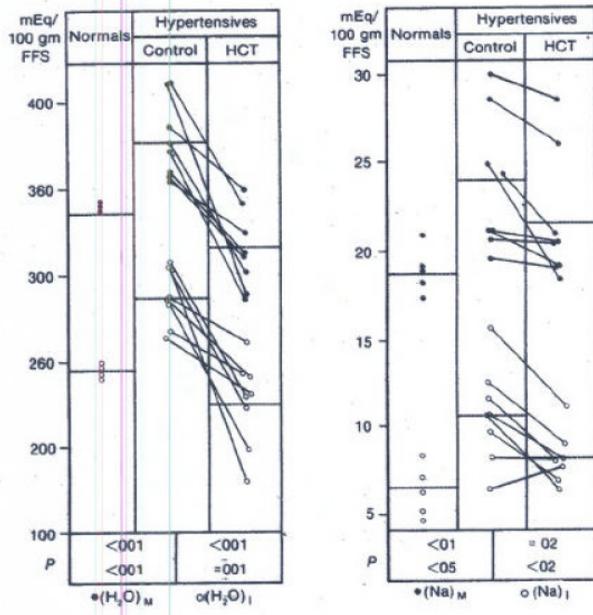
Uno puede citar otros ejemplos, para probar que el aumento del volumen extracelular por retención anormal de sal y agua, si bien puede contribuir a causar y perpetuar la hipertensión arterial, esta puede desarrollarse sin modificaciones de dicho compartimiento. Efectivamente, en perros con ligadura de la vena cava inferior, procedimiento que provoca un síndrome ascítico-edematoso, con volumen minuto cardíaco bajo y renina y aldosterona elevadas, se logra desarrollar hipertensión arterial por estenosis parcial de la arteria renal. Así mismo, en perros deplecionados de Na⁺, con contracción del compartimiento extracelular y volumen minuto cardíaco disminuido, es posible provocar hipertensión arterial por ligadura de la arteria renal, en ausencia de expansión del volumen extracelular.

Estos hechos negativos dieron nuevo impulso a la teoría que atribuye el aumento de la presión arterial a una hiperreactividad vascular secundaria al aumento del contenido de Na⁺ intracelular, en el músculo liso de las arteriolas responsables de la resistencia periférica. Un aumento del contenido de Na⁺ y agua se demostró en la pared arterial, hematíes y en el sistema nervioso, en la hipertensión experimental y humana. Este aumento del contenido de Na⁺ intracelular podría deberse a una mayor permeabilidad de la membrana celular al Na⁺, o bien a un defecto en el mecanismo de transporte activo que expulsa el Na⁺ e incorpora el K⁺ del compartimiento intracelular. Este defecto podría atribuirse a un factor genético o un factor humoral (ouabaina edógena) capaz de inhibir la actividad de la Na⁺,K⁺-ATPasa, enzima que por hidrólisis del ATP provee la energía necesaria para el transporte activo del Na⁺.

En un trabajo que efectuamos en el Centro de Investigaciones Cardiológicas⁽⁸⁾, demostramos que también el músculo esquelético de pacientes con hipertensión arterial esencial tenía un aumento del contenido de Na⁺ y agua intracelular. Este aumento era imputable al aumento del agua intracelular (Fig 6), ya que el agua extracelular estimada por el espacio de distribución del Cl, se encontraba dentro de valores normales.

El contenido de Na⁺ intracelular también estaba aumentado, en comparación con los valores obtenidos en otro grupo de sujetos normotensos. El contenido de K⁺ no difería del valor obtenido en el grupo control. Luego, de 30 días de tratamiento con 100 mg de

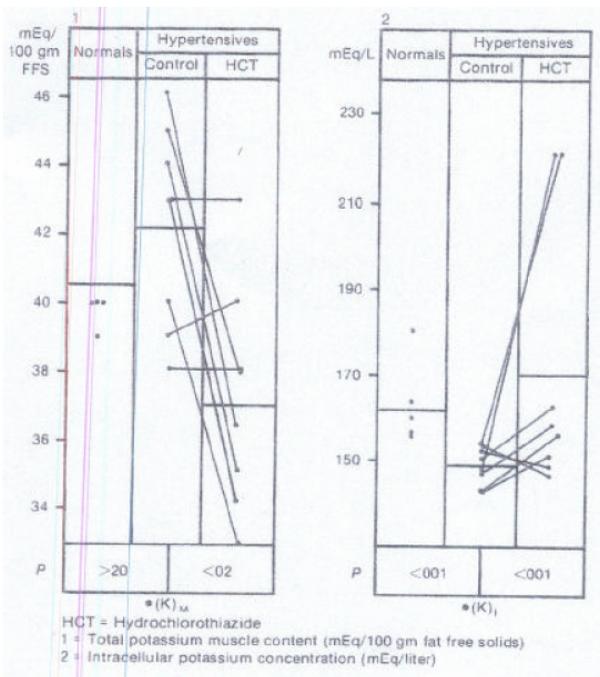
Figura 6



hidroclorotiazida observamos los siguientes cambios: el contenido de Na+ y agua intracelular disminuyó significativamente.

El contenido de K+ intracelular también descendió moderadamente. No obstante, como la reducción del contenido de agua intracelular fue proporcionalmente mayor que la del K+, la concentración del K+ intracelular se eleva (Fig.6, 7).

Figura 7



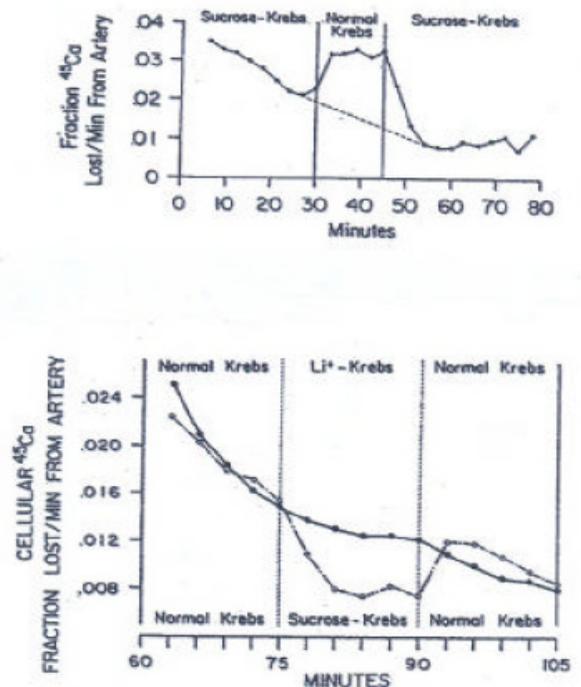
HCT = Hydrochlorothiazide
 1 = Total potassium muscle content (mEq/100 gm fat free solids)
 2 = Intracellular potassium concentration (mEq/liter)

De estos datos extrajimos las siguientes conclusiones: i) el músculo esquelético de los pacientes hipertensos tiene un contenido de agua y Na+ intracelular aumentado, con una concentración de K+ intracelular disminuida. Si estas alteraciones fueran extrapolables al músculo liso de las arteriolas de resistencia, justificarían el espesamiento de la pared vascular y la reducción de la luz de las mismas. Además, la disminución de la concentración de K+ intracelular y de su relación con el K+ extracelular, depolarizaría a la fibra muscular lisa y aumentaría su reactividad a estímulos presores normales.

ii) las tiazidas reducirían el contenido de Na+ y agua intracelular, normalizando la concentración del K+ intracelular, justificarian así su efecto hipotensor, que persiste a pesar de normalizarse el volumen del espacio extracelular.

El aumento del Na+ intracelular estimula el intercambio del Na+ por el Ca²⁺ extracelular (Fig8), ⁽¹⁰⁾.

Figura 8



El aumento del Ca^{2+} intracelular favorece el acoplamiento excitación-contracción y aumenta el tono y la fuerza contráctil del músculo liso visceral.

Efectivamente, en experimentos realizados en fibras musculares aisladas de tenia coli (que es un músculo liso visceral), se comprobó que un aumento moderado de la permeabilidad relativa al Na^{+} de la membrana celular (de 0.10 a 0.15) provoca una reducción del potencial de reposo de -58 a -49 mV, que se asocia a un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} de 0.20 a 0.30 $\mu\text{M}/\text{l}$, aumentando la tensión desarrollada por la fibra muscular en más del 100%. En apoyo de esta hipótesis existen evidencias clínicas. En pacientes con hiperparatiroidismo u otros estados hipercalcémicos, hay una elevada incidencia de hipertensión arterial.

Si se extraen las paratiroides y se corrige la hipercalcemia, la hipertensión coexistente tiende a descender.

Laragh y col.⁽¹¹⁾ postulan que existirían dos tipos básicos de hipertensión arterial.

En uno de estos polos agrupan la hipertensión volumen dependiente, por ejemplo la hipertensión asociada a aldosteronismo primario⁽¹²⁾, en la cual hay retención de Na^{+} y agua, un Na^{+} intercambiable elevado y aumento del volumen extracelular con muy bajos niveles de renina. Esta sería una hipertensión moderada asociada a hipervolemia, que responden a diuréticos tales como los antialdosterónicos u otros ahorradores de K^{+} , como el triamtereno o la amilorida.

Otro ejemplo de hipertensión volumen dependiente es la asociada a enfermedades renales crónicas, con disminución de la masa nefronal funcionante. Estos pacientes no pueden excretar normalmente el exceso de agua y sal ingeridos y desarrollan una hipertensión volumen dependiente. En ellos, si se extrae una cantidad adecuada de sal y agua, mediante la utilización de diuréticos potentes como los del asa de Henle (furosemida, bumetanida, etc) o se someten a tratamiento dialítico, la presión arterial se normaliza.

En el polo opuesto de la hipertensión volumen dependiente, Laragh coloca el denominado tipo vasoconstrictor de hipertensión arterial. En este grupo es probable que exista un severo daño renal, particularmente en las arteriolas aferentes con una intensa secreción de renina y elevados niveles de angiotensina II circulantes, que intensificarían el proceso vasoconstrictor y estimularían la secreción de aldosterona. Esta, a su vez, induciría una retención de Na^{+} y agua.

Este tipo de hipertensión no debe ser tratada solo con diuréticos. La pérdida de Na^{+} y agua, con la consiguiente reducción del volumen intravascular, estimu-

laría aún más la secreción de renina.

En este grupo, el tratamiento debe ser dirigido principalmente a revertir la vasoconstricción arteriolar por medio de fármacos vasodilatadores y/o suprimir la actividad del sistema renina-angiotensina con fármacos como los beta-bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora como el captopril, o bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II, como el losartan. No obstante, dado que la disminución de la presión arterial se asocia generalmente con retención de Na^{+} y agua, los diuréticos deben adicionarse a los fármacos antihipertensivos.

Entre ambos tipos polares de hipertensión se encuentran la mayoría de los pacientes hipertensos. Dentro de este grupo existe un abundante número de variantes, dependiendo del grado de vasoconstricción y de la expansión del volumen extracelular.

Bibliografía:

- 1) Effect of acute hypotension on kidney concentration ability and excretion in essential hypertension. R.A. Gobbe, N.L. Yeyati and A. C. Taquini Medicina Volumen xxx Nº 1, 84-90, 1970
- 2) A possible role of angiotensin in the regulation of glomerulotubular balance for sodium Medicina 32: 68-73, 1972 Yeyati, N.L, Taquini C.M and Etcheverry, J.C
- 3) Renal prostaglandins. In Renal Endocrinology Dunn MJ(ed), Baltimore, Williams & Wilkins 1983, pp 74-89
- 4) (Reversal by indometacin on renal effects of dopamine in subjects with normal renal function. Acta Physiologica Pharmacologica Latinoamericana 36:133-140, 1986 Yeyati, N.L and Altenberg, G
- 5) Participación de las prostaglandinas endógenas en la respuesta renal a la dopamina exógena en el perro. Nefrología Latinoamericana 2: 234-243, 1995. Yeyati, N, y Adrogué H, J.
- 6) Pathophysiological renal mechanism that cause hypertension, hypotension and uremia Proceedings VII International Congress of Nephrology Montreal June 1978. pag. 509-516. Guyton A, Hall JC, Balfe W et. al.
- 7) Clinical Hypertension (Fourth edition) 1986 Kaplan NM, Liberman E. pag. 56-122 Editorial Williams & Wilkins
- 8) Water and electrolytes of muscle in chronic renal failure Villamil MF, Yeyati NL and Taquini AC, Acta Physiol. Lat. AM.13: 184-190, 1963
- 9) Effects of long term treatment with hydrochloridiazide on water and electrolytes of muscle in hypertension subjects. Villamil MF, Yeyati NL, Enero MA, and Taquini AC. Amer. Heart Journal 65: 294-302, 1963
- 10) Calcium exchange and distribution in the arterial wall Villamil MF, Rettori V, and Yeyati NL. Amer. J. Physiol. 224(6): 1314-1319, 1973

11) Essential Hipertensión Larag JH and Blumenfeld JD
The kidney (Fifth edition Chapter 46)Edited by Barry &
M. Brenner

12) Aldosteronismo primario. Estudio Clínico y funcional
Fernandez Moore, Yeyati NL, Plesch SA, Taquín AC.
Medicina 25: 180-187, 1965

Recibido en su forma original: 10 de junio de 2009

En su forma corregido: 3 de septiembre de 2009

Aceptación final 12 de diciembre de 2010

Prof. Consultor Dr. Nesmo Yeyati

Cátedra de Fisiología Universidad de Buenos Aires – Argentina

E-mail: nyeyati@fibertel.com.ar