

Factores renales y extrarenales en la patofisiología de la hipertensión arterial

José Cangiano

La patofisiología de la hipertensión arterial primaria tiene un origen multifactorial. Perturbaciones en factores genéticos, ambientales, dietéticos, vasoactivos, humorales y neurogénicos pueden elevar la presión arterial. A través de muchas investigaciones se ha propuesto una teoría en que la ingesta excesiva de sodio, junto a un defecto intrínseco en el manejo de sodio por el riñón, puede resultar en un aumento del volumen extracelular. Como una consecuencia de este aumento en volumen se estimula el hipotálamo a segregar sustancia natriurética que inhibe la bomba de sodio (Na-K-ATPasa) en distintos órganos, incluyendo el riñón y el músculo liso vascular.

La inhibición de la bomba de sodio en el músculo liso vascular no permite el intercambio de sodio y potasio a través de la membrana celular. Esta anomalía produce un aumento de sodio y de calcio intracelular.

Esto conllevaría a un aumento en el tono en el músculo liso vascular, vasoconstricción y por tanto, una elevación de las resistencias periféricas dando lugar a hipertensión arterial. Este mecanismo puede mediar la hipertensión arterial esencial y la anomalía fundamental reside en la perturbación iónica intracelular. A continuación expresamos la evidencia para incriminar sustancias vasoactivas en la producción del defecto renal en hipertensión.

Sistema renina angiotensina (R-A) circulante y tisular.

El papel que juega el sistema R-A en el inicio y mantenimiento de la hipertensión es ampliamente reconocido. Modelos experimentales de hipertensión en ratas han dilucidado el rol de este sistema. Por muchos años se consideraba que el sistema circulante era de vital importancia para detectar la hipertensión "dependiente de renina". Sin embargo, en la actualidad se reconoce que este sistema existe a nivel tisular y que ejerce funciones paracrinas y/o auto-crinas que ayudan a modificar el tono vascular o la

función de las células endoteliales y por consecuencia producen la hipertensión arterial (1).

Evidencia experimental.

Se reconoce que el inicio de la hipertensión renovascular es mediado en gran parte por un disturbio del sistema R-A (2). Nuestros estudios en un modelo experimental en ratas han detectado niveles de renina elevados hasta el séptimo día después de ligar la arteria renal principal. Estudios secuenciales demuestran que en este modelo los niveles circulantes de renina se normalizan o disminuyen después de 4 semanas de la intervención (3). Es de interés en este modelo que el tratamiento a largo plazo con los inhibidores de convertasa puede controlar la presión arterial a pesar de los niveles normales o disminuidos. Este hallazgo infiere que el sistema R-A está sosteniendo la hipertensión renovascular a largo plazo, esta vez por su acción tisular sin demostrar niveles circulantes aumentados.

Evidencia humana.

Estudios por un grupo de investigadores de Boston (4) han podido detectar que un número de pacientes hipertensos no puede modular cambios fisiológicos producidos por una carga de solución salina. Es así que el individuo normotenso responde a una carga de esta solución aumentando el flujo de plasma renal. Un grupo de individuos hipertensos no pudo "modular" esa respuesta normal a una carga de solución salina y fueron llamados no moduladores (5). Dos años más tarde este grupo de investigadores reporta que estos hipertensos no moduladores, pueden reaccionar en una forma normal y fisiológica después de ser pre-tratados por un inhibidor de convertasa (6). Estos estudios demuestran otra vez la importancia del sistema R-A en determinar anomalías renales en el paciente hipertenso.

Mecanismos de hipertensión en ratas espontáneamente hipertensas. El papel que juega el riñón.

Estudios longitudinales en la cepa de ratas espontáneamente hipertensas han demostrado que el

sistema R-A está implicado inicialmente, ya que los niveles de R-A en ratas detectadas se encuentran elevadas en comparación a sus testigos (7). Durante esta fase se encuentra un aumento en la reabsorción renal de sodio. Más tarde, cuando la rata se torna adulta y la hipertensión es sostenida se observa una disminución de la renina en plasma, muy similar al modelo renovascular (8).

Estudios recientes enseñan que la hipertensión puede seguir al trasplante del riñón, llevando así el defecto renal a la cepa diferente y produciendo hipertensión en ratas anteriormente clasificadas como resistentes a la hipertensión al consumir exceso de sal.

Factores extrarenales en hipertensión.

Factores extrarenales también se han asociado al desarrollo de hipertensión. El papel que juega el endotelio, el sistema plaquetario y diferentes vasoactivos como endotelina, PGH_2 , radicales negativos de oxígeno y tromboxano son de gran importancia. Estos sistemas pueden contraer el músculo liso vascular y elevar la resistencia periférica, la anormalidad fundamental en hipertensión. Por el otro lado existen sustancias vasodilatadoras como el péptido natriurético atrial, factor relajante derivado del endotelio y la prostaciclina que evitan la contracción del músculo liso vascular. Una anormalidad en el ajuste del tono vascular por estas sustancias puede resultar en hipertensión.

Protección renal de la hipertensión.

Una nueva cepa de ratas hipertensas con glomérulos superficiales se ha podido desarrollar en nuestro laboratorio. Este modelo de ratas ha permitido estudiar en forma secuencial el desarrollo de hipertensión y el daño renal producido por ella (9). En este momento se caracteriza este modelo y pretendemos discutir los hallazgos al presente.

El modelo se caracteriza por una renina baja, mantenimiento de la filtración glomerular con una resistencia renal vascular elevada y un recuento de

glomérulos disminuídos con una proteinuria marcada. Este modelo cursa con una hipertensión glomerular. Es nuestro interés discutir y repasar los mecanismos de daño renal por hipertensión glomerular y las formas farmacológicas de protección renal.

REFERENCIAS

1. Dzau VJ. Vascular wall renin-angiotensin pathway in control of the circulation. *Am J Med* 1984;77(4A):31
2. Robertson JIS. The role of the renin-angiotensin system in hypertension. *Seminars Nephrol* 1988;8:120
3. Cangiano JL, Rodríguez Sargent C, Martínez-Maldonado M. Effects of antihypertensive treatment on systolic blood pressure and renin in experimental hypertension in rats. *J Pharm Exp Ther* 1979;208:(2)310
4. Williams GH, Hollenberg NK. Are non-modulating patients with essential hypertension a distinct subgroup? Implications for therapy. *Am J Med* 1985;79(36):3
5. Shoback DM, Williams GH, Noore TJ, Dluhy RG, Podolsky S, Hollenberg NK. Defect in the sodium modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest* 1983;72:2115.
6. Redgrave J, Rabinow S, Hollenberg NK, Williams GH. Correction of abnormal renal blood flow response to angiotensin II by converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Clin Invest* 1985;75:1285.
7. Cangiano JL, Rodríguez-Sargent C, Opava-Stitzer S, Martínez Maldonado M. Renal Na-K ATPase in weanling and adult spontaneously hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;177:240
8. Martínez Maldonado M, Rodríguez Sargent C, Cangiano JL, Swarkin LD. Pathogenesis of systemic hypertension and glomerular injury in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Cardiol* 1987;60:47
9. Rodríguez Sargent C, Cangiano JL, Fernández Repollet E, Estape-Wainwright E, Torres Negrón E, Martínez Maldonado M. A new model of genetic hypertension in rats with superficial glomeruli. *J Hypertension* 1989;(supp 4):s29.