

Papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial

Rafael Peñuela, Jesús López Rivera, Marco Serrano, Wilmer Zerpa, Lesbia Pereira, Rafael Dorante, Leonardo Ramírez, José Zapata, Tulio Peñuela
 Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Universitario Dr. "José María Vargas". San Cristóbal, Estado-Táchira. Venezuela
 E-mail: <prafael385@yahoo.es>

Recibido: 23/04/2009 Aceptado: 09/06/2009

32

Resumen

Numerosas evidencias apoyan la noción de que el riñón participa críticamente en el desarrollo de la hipertensión arterial a través de diversos mecanismos tanto si existen indicios de nefropatía (es el caso de la hipertensión nefrogénica), cuanto si no existen (es el caso de la hipertensión esencial).

El principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Por lo tanto, a la presión de perfusión normal la excreción de sodio es inferior a la ingesta, lo que genera un balance positivo de sodio que incrementa a la larga la presión arterial sistémica y la presión de perfusión renal para así aumentar la natriuresis y equilibrar el balance de sodio.

En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos: 1) Excesiva vasoconstricción aferente; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular; 3) Exagerada reabsorción de sodio condicionada por factores genéticos o por la existencia de alteraciones tubulares inducidas por células inflamatorias que infiltran el intersticio.

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la presión arterial a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas: activación inadecuada del SRAA, aumento del tono simpático, o alteraciones de la función endotelial y de la composición de la pared arterial.

Todos estos mecanismos anteriormente señalados son especialmente importantes cuando la función depuradora renal está alterada y explicarían el incremento de la prevalencia de la hipertensión arterial en nuestras sociedades.

Palabras claves: hipertensión, riñón, sodio.

Abstract

Numerous evidence supports the notion that the kidney participates critically in the development of hypertension through various mechanisms, whether there is evidence of nephropathy (such as nephrogenic hypertension), the absence (in the case of hypertension essential).

The main renal pressor mechanism is related to the inability of the kidney to excrete adequate amounts of sodium when the renal perfusion pressure is normal. Therefore, a normal perfusion pressure sodium excretion is less than the intake, creating a positive balance of sodium in the long run it increases systemic blood pressure and renal perfusion pressure to increase balance and the natriuresis sodium balance.

The origin of tubular sodium hiperreabsorción that triggers this process is invoked several types of mechanisms: 1) Excessive afferent vasoconstriction, 2) Decreased congenital or acquired from the surface of glomerular filtration, 3) excessive sodium reabsorption by subject genetic factors or by the existence of tubular alterations induced by inflammatory cells infiltrating the interstitium.

Other evidence suggests that the kidney may increase blood pressure through mechanisms that directly increase peripheral resistance: the inappropriate activation SRAA, increased sympathetic tone, or impairment of endothelial function and composition of the arterial wall.

All these mechanisms described above are particularly important when the treatment plant renal function is impaired and explain the increased prevalence of hypertension in our society.

Keywords: hypertension, kidney, sodium.

El riñón y la hipertensión están íntimamente ligados, considerándose al riñón como culpable y víctima de la hipertensión arterial. La participación del riñón en la génesis de la hipertensión se ha basado en los clásicos experimentos de trasplante renal en modelos animales, con desarrollo de hipertensión en el animal normotenso y de normotensión en animal hipertenso. Los datos existentes en la literatura muestran que desde el inicio del proceso hipertensivo existe una vasoconstricción aferente mantenida que contribuirá a dificultar el manejo renal de sodio. Esta dificultad consistiría en que la excreción de una sobre carga de sodio requiere de niveles de presión de perfusión más altos, en otras palabras la curva presión-natriuresis se desplazaría a la derecha. El juego entre la vascularización renal y la presión renal está presente en modelos animales clásicos como la rata espontáneamente hipertensa y la rata Dahl sensible a la sal, de hecho se han demostrado alteraciones en la arteriola eferente que podría justificar en estos modelos un aumento de resistencia y la necesidad de un aumento en la presión de perfusión para eliminar debidamente la ingesta de sal. Posteriormente el desarrollo de la hipertensión llevaría, caso de no ser tratada a la aparición de nefroangioesclerosis y un aumento persistente de las resistencias vasculares renales¹.

En este capítulo se revisan los aspectos fisiopatológicos más relevantes de esas asociaciones, haciendo especial hincapié en el papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial.

Generalidades de la fisiología renal

Los riñones son órganos pares, de color rojizo y de forma de alubia, (poroto, frijol o judía), situados en los flancos, entre el peritoneo y la pared posterior del abdomen. Las principales funciones de los riñones son las siguientes²:

- Regulación de la composición iónica de la sangre
- Regulación del pH sanguíneo
- Regulación del volumen plasmático
- Regulación de la presión arterial
- Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea
- Producción de hormonas
- Regulación de la concentración de la glucosa sanguínea
- Excreción de desechos y sustancias extrañas

Los riñones representan el 0.5% del peso corporal, consumen el 7% de la energía total, reciben el 20-25% del gasto cardiaco y además el 95% de su gasto energético lo utiliza en el transporte del sodio².

Las nefronas son las unidades funcionales de los riñones. Cada nefrona consta de dos partes: un corpúsculo renal, donde se filtra el plasma sanguíneo, y un túbulo renal, hacia el cual pasa el líquido filtrado. Los dos componen-

tes del corpúsculo renal son: el glomérulo (red capilar) y la capsula glomerular de BOWMAN. En cuanto al túbulo renal este tiene tres sectores principales: 1) el túbulo con-torneado proximal; 2) el asa de Henle, 3) el túbulo con-torneado distal².

Para producir orina, las nefronas y los túbulos colectores desarrollan tres procesos básicos: filtración glomerular, re-absorción tubular y secreción tubular².

Filtración glomerular. En el primer paso de la producción de orina, el agua y la mayor parte de los solutos en el plasma sanguíneo se movilizan a través de la pared de los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman y luego hacia el túbulo renal².

Reabsorción tubular. A medida que el líquido filtrado fluye a lo largo del túbulo renal y a través del túbulo co-lector las células tubulares reabsorben cerca del 99% del agua filtrada y diversos solutos útiles².

Secreción tubular. A medida que el líquido fluye a lo largo del túbulo renal y a través del túbulo colector, las células tubulares secretan hacia aquellas otras sustancias, como desechos, fármacos e iones en exceso².

Filtración Glomerular

Es el paso de fluidos y solutos en forma pasiva y a favor de un gradiente de concentración a través de la membrana de filtración glomerular, siendo el material que se filtra la sangre y el producto final un ultra filtrado².

Una de las principales estructuras involucradas en este proceso es la membrana de filtración glomerular, la cual está formada por tres barreras: la célula endotelial glomerular, la lámina basal y una hendidura de filtración formada por podocitos².

La filtración glomerular depende de tres presiones principales²:

Presión hidrostática sanguínea glomerular: es la presión sanguínea en los capilares glomerulares. Su valor suele ser de 55mmHg. Promueve la filtración forzando la salida del agua y los solutos del plasma sanguíneo a través de la membrana de filtración.

Presión hidrostática capsular: es la ejercida contra la membrana de filtración por el líquido que ya está en el espacio capsular y el túbulo renal. Esta presión se opone a la filtración y representa y (presión retrograda) cercana a los 15mmHg.

Presión coloidosmótica sanguínea: que está dada por la presencia de proteínas como la albumina, las globulinas y el fibrinógeno en el plasma sanguíneo, también se opone a la filtración. El promedio de esta presión en los capilares glomerulares es de 30mmHg.

Autorregulación Renal de la Filtración Glomerular

Los mismos riñones ayudan a mantener el flujo sanguíneo renal la filtración glomerular renal constante a pesar de los cambios diarios en la presión arterial. Esta capacidad se llama autorregulación renal y comprende básicamente dos mecanismos: el mecanismo miogénico, y la retroalimentación túbulo glomerular².

Mecanismo Miogenico: ocurre cuando el estiramiento desencadena la contracción de las fibras musculares lisas en las paredes de las arteriolas aferentes. Cuando la presión arterial sube, la filtración glomerular también lo hace porque el flujo renal aumenta. Sin embargo, la presión arterial elevada distiende las paredes de las arteriolas aferentes. En respuesta, se contraen las fibras musculares lisas de la pared de la arteriola aferente lo cual disminuye la luz arteriolar. Como resultado, se reduce el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular desciende a su nivel previo. El mecanismo miogenico normaliza el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular en cuestión de segundos después de un cambio en la presión arterial².

Retroalimentación Túbulo Glomerular: recibe este nombre porque parte de los túbulos renales y la macula densa provee de retroalimentación a los glomerulos. Cuando la filtración glomerular está por encima de lo normal como consecuencia de la presión arterial sistémica elevada, el líquido filtrado fluye con mayor velocidad a lo largo de los túbulos renales. El resultado es que el túbulo contorneado proximal y el asa de Henle tienen menos tiempo para reabsorber Na, Cl y agua. Se cree que las células de la macula densa detectan el aumento de la llegada de Na, Cl y agua e inhiben la liberación de óxido nítrico por las células del aparato yuxtglomerular. Como el óxido nítrico produce vaso dilatación las arteriolas aferentes se contraen cuando el nivel de óxido nítrico disminuye. Es por ello que fluye menos sangre hacia los capilares glomerulares y disminuye la filtración glomerular. La retroalimentación túbulo glomerular opera más lentamente que el mecanismo miogenico².

Reabsorción y Secreción Tubulares

Reabsorción en el túbulo contorneado proximal: el túbulo contorneado proximal consta de una porción inicial y una terminal determinada por los diferentes mecanismos de reabsorción de Na en ambas porciones. Es posible establecer ciertas características de este túbulo considerando en su totalidad²:

- 1) El túbulo proximal integro reabsorbe 67% del Na filtrado por diversos tipos de cotransportadores.
- 2) El túbulo proximal también reabsorbe 67% del agua filtrada. El estrecho acoplamiento entre reabsorción de Na y agua se conoce como reabsorción isosmótica.
- 3) Esta reabsorción en masa de Na y agua (principales elementos del LEC) tienen importancia decisiva para mantener el volumen extra celular.

Reabsorción en el asa de Henle: el asa de Henle comprende tres segmentos rama descendente delgada, rama ascendente delgada y rama ascendente gruesa. En conjunto, las tres secciones se encargan de la multiplicación por contracorriente, indispensable para la concentración y dilución de la orina².

Ramas descendentes y ascendentes delgadas

Rama descendente delgada del asa de Henle: se caracterizan por la elevada permeabilidad al agua y solutos pequeños como Na, Cl y Urea. En la multiplicación por

contracorriente el agua se desplaza hacia afuera y el soluto hacia el interior de dichas ramas con lo cual el líquido tubular de esta rama se hace progresivamente hiperosmótico².

Rama ascendente delgada: también es permeable a Na, Cl, pero impermeable al agua. Durante la multiplicación por contracorriente, el soluto se desplaza hacia afuera de dicha rama sin acompañarse de agua y el líquido tubular progresivamente se hace hipoosmótico conforme fluye por esta estructura².

Rama ascendente gruesa: a diferencia de las ramas delgadas, que solo presentan propiedades de permeabilidad pasiva, la rama ascendente gruesa reabsorbe una cantidad significativa de Na mediante un mecanismo activo. En condiciones normales esta rama reabsorbe casi el 25% de Na filtrado².

El mecanismo de reabsorción es **dependiente de la carga** (propiedad compartida con el túbulo distal). Dependiente de la carga significa qué cuanto más Na llegue a la rama ascendente gruesa, más se reabsorbe².

Mecanismo de transporte celular en la rama ascendente gruesa del asa Henle: en dicha rama, la membrana luminal contiene un cotransportador de Na/ K/ 2Cl (un cotransportador triónico). Los tres iones se transportan hacia el interior de las células sobre el cotransportador: el Na es expulsado de la célula por la Na /K ATPasa y el Cl y K difunden a través de canales en la membrana vaso lateral siguiendo sus respectivos gradientes electroquímicos. Sin embargo, no todo el K que ingresa a la célula la abandona a través de la membrana vaso lateral, sino que una parte del K se difunde de vuelta a la luz tubular. A la rama ascendente gruesa (al ser impermeable al agua) se le conoce como segmento diluyente: se reabsorbe soluto, pero el agua permanece y diluye el líquido tubular².

Reabsorción en el túbulo contorneado distal

La parte inicial del túbulo distal reabsorbe 5% del Na filtrado. A nivel celular el mecanismo es un cotransportador de Na / Cl en la membrana luminal cuya energía se deriva del gradiente de Na. Ambos ingresan a la sangre, el Na por la Na/K ATPasa y el Cl difunde fuera de la célula a través de los canales de Cl en la membrana basolateral. Al segmento inicial del túbulo distal se denomina segmento cortical diluyente, ya que es impermeable al agua².

Porción terminal del túbulo distal y conducto colector

Anatómicamente y funcionalmente la porción terminal del túbulo distal y el conducto colector son similares. Hay dos tipos principales de células interpuestas a lo largo de estos segmentos: las células principales y las células intercaladas. Las células principales participan en la reabsorción de sodio y secreción de potasio y las células intercaladas en la reabsorción de K y secreción de H⁺².

La porción terminal del túbulo distal y el conducto colector solo reabsorben 3% del Na filtrado. Para la reabsorción de Na en las células principales de la porción terminal del túbulo distal y el conducto colector se dispone de canales de Na en la membrana luminal².

Gradiente osmótico corticopapilar

La osmolaridad de la corteza es de aproximadamente 300 mosm/L, similar a la osmolaridad de los otros líquidos del cuerpo. Desde la corteza y en dirección de la medula exterior, medula interior y papila, la osmolaridad del líquido intersticial aumenta progresivamente. En el extremo de la paila la osmolaridad puede alcanzar hasta 1200 mosm/L².

En relación del gradiente osmótico corticopapilar. **¿Qué solutos contribuyen al gradiente osmótico y porque mecanismo se depositan estos solutos en líquido intersticial?** Lo anterior puede involucrar dos procesos: **multiplicación por contracorriente**, una función de las asas de Henle que depositan NaCl en las regiones más profundas del riñón; y reciclamiento de urea, una función de los conductos colectores medulares internos, que depositan urea².

Multiplicación por contracorriente

La multiplicación por contracorriente es una función de las asas de Henle. Su rol en la formación del gradiente osmótico corticopapilar es depositar NaCl en el líquido intersticial de las regiones más profundas del riñón. El asa de Henle inicialmente se muestra sin gradiente corticopapilar, la osmolaridad es de 300mosm/L a través de la curva y en el líquido intersticial circunvecino. La multiplicación por contracorriente de osmolaridad en el líquido intersticial a través de un proceso de dos pasos. El primer paso se denomina efecto simple y el segundo flujo del líquido tubular².

Efecto simple: el efecto simple describe la función de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. En dicha rama se reabsorbe NaCl por medio de un cotransportador de Na/K/2Cl. Dado que la rama ascendente gruesa es impermeable al agua, no se reabsorbe junto con NaCl y por consiguiente, el líquido tubular se diluye en la rama ascendente. El NaCl transportado hacia afuera de la rama ascendente gruesa ingresa al líquido intersticial e incrementa su osmolaridad. Como la rama descendente es permeable al agua, esta fluye hacia afuera de esta en tanto aumenta su osmolaridad hasta el nivel del líquido intersticial adyacente. Como resultado del efecto simple, la osmolaridad de la rama ascendente disminuye y la osmolaridad del líquido intersticial y de la rama descendente se incrementa².

Flujo de líquido tubular: el proceso de filtración es un proceso dinámico y por consiguiente el líquido fluye continuamente a lo largo de la nefrona. A medida que entra líquido nuevo a la rama descendente del tubulo proximal, un volumen igual debe abandonar la rama ascendente e ingresar al tubulo distal. El nuevo líquido que entra a rama ascendente tiene una osmolaridad de 300mosm/L ya que proviene del tubulo proximal. Al mismo tiempo, el líquido con elevada osmolaridad (generado por el efecto simple) de la rama descendente es empujado hacia la curvatura del asa de Henle².

Estos dos pasos básicos se repiten mientras se establece el gradiente corticopapilar completo. Cada repetición de los pasos aumenta (multiplica el gradiente)².

Papel del Riñón en la Patogenia de la Hipertensión Arterial

La última década ha visto un gran avance del conocimiento en el área del riñón y la hipertensión arterial (HTA). Desde las primeras observaciones de Richard Bright en 1832³, se sabe que la enfermedad renal puede asociarse a HTA, pero nuestra comprensión de la naturaleza de esta relación era más bien pobre. A continuación revisaremos la relación entre el riñón y la HTA, los mecanismos fisiopatológicos, y la relación entre la HTA y el daño renal.

Hace 15 años, Barry Brenner propuso una hipótesis muy interesante, que especulaba que un déficit en el número de nefronas, al cual llamo "subdotación de nefronas", se relacionaba a la HTA⁴. Para demostrar esta hipótesis se le solicitó a la Sra. Keller una estudiante de medicina, que contara los glomérulos de individuos hipertensos⁵. Ella estudió a 10 caucásicos víctimas de accidentes, con historia de HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) establecida. Los comparo con víctimas controles ajustadas por género, edad, altura y peso. El análisis estereológico se realizó usando una compleja técnica basada en cortes seriados llamado método fraccionador de Gundersen. Ella evaluó el número y volumen de los glomérulos. La (Fig. 1) muestra que el número de glomérulos era casi la mitad en los individuos hipertensos, y presumiblemente como una adaptación compensatoria, el volumen de los glomérulos era el doble.

Fig 1: número y volumen glomerular de hipertensos víctimas de accidentes

	Individuos hipertensos (n=10)	Individuos normotensos (n=10)
número de glomérulos	890,869 ± 158,110	1,666,805 + 411,890 p = 0.001
volumen de glomérulos	5.67 + 0.85	2.41 + 0.71 p = 0.001
<p>→ sin evidencia de glomérulos obsoletos o remanentes</p>		

El concepto de que hay alguna anomalía renal involucrada concuerda con los experimentos animales que documentan que la presión arterial (PA) "va con el riñón". El Dr. Retting³ en Heidelberg mostro que si uno trasplanta un riñón genéticamente programado para la HTA a un receptor normotenso, el receptor desarrollaría HTA progresivamente⁶. Esto se hizo trasplantando los riñones de "ratas espontáneamente hipertensas" a ratas receptoras que fueron creadas específicamente para ser incapaces de desarrollar una crisis de rechazo. ¿Este hallazgo es exclusivo para la rata, o se aplica también a los humanos? Por supuesto, es muy fácil estudiar si el trasplante de riñón de un donante hipertenso causa HTA en el receptor. Sin embargo, el Dr. Bianchi en Milán y el Dr. Strandgaard³ en Copenhagen han generado datos muy interesantes pero no completamente concluyentes que apunten en esta dirección.

Igual de decisiva es la observación de Jhon Curtis de Birmingham que, a la inversa, evaluó si acaso el trasplante de riñón de un donante normotenso evita la HTA en el

receptor⁷. El encontró que la HTA esencial virtualmente desaparecía cuando los individuos hipertensos recibían un trasplante de un donante normotenso. Los sujetos del estudio fueron 6 pacientes negros con HTA severa e HVI, con cambios retinianos y nefrosclerosis documentada por examen histológico del riñón del receptor. Todos estos pacientes habían llegado a depender de diálisis por HTA maligna algo que no es infrecuente en negros jóvenes. Cuando recibían un trasplante de un donante normotenso, la PA se normalizaba. Estos 6 pacientes permanecían normotensos tras 4,5 años de seguimiento y tenían una respuesta presora normal a la carga y deprivación de sodio.

Por supuesto, sería ingenuo creer que las alteraciones estructurales renales por si solas son suficientes para dar cuenta de todo en la HTA, pero a pesar de este señalamiento el Dr. Guyton postulo que una perturbación de la función renal es una condición predisponente en cualquier tipo de HTA sea esencial o secundaria a alteraciones endocrinas o enfermedad renal⁸.

A continuación señalaremos las causas más importantes del aumento de la PA en individuos con enfermedad renal⁹:

sodio en condiciones normales de presión arterial y en quienes el balance glomérulo tubular estaría recalibrado de manera negativa debido a una desadaptación filogenética del aparato yuxtaglomerular, lo que les impediría mantener una adecuada natriuresis con relación a las cifras de presión arterial. Esta hipótesis recibe confirmación experimental a partir de la observación hecha en ratas espontáneamente hipertensas, las cuales al ser comparadas con las normotensas mostraron que frente a una misma oferta de sodio y cloro a la macula densa las hipertensas contraen prematuramente la arteriola aferente disminuyendo significativamente tanto el flujo plasmático como la filtración glomerular y en consecuencia la excreción de sodio^{10,11}. Estudios posteriores han demostrado que en este grupo existe la incapacidad de suprimir totalmente la generación de Angiotensina II en repuesta a una sobrecarga de sodio lo que se traduce en un balance inadecuado entre la ingesta y la excreción de este ion conduciendo a la retención de sodio, hipovolemia y posteriormente a la hipertensión arterial. Una vez establecida cifras tensionales mayores la excreción de sodio se incrementa alcanzando el ansiado balance pero al costo de elevar la presión arterial sistémica¹².

Excesiva Reabsorción Tubular de Sodio:

En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos^{13,14}: 1) Excesiva vasoconstricción de la arteriola aferente, secundaria al predominio de la acción de sustancia vasoconstrictora como la angiotensina II, la norepinefrina y la endotelina-1 sobre la de sustancia vasodilatadoras como el oxido nítrico; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular, debido a la reducción de numero de nefronas o a la disminución del coeficiente de filtración, que disminuye la carga filtrada de sodio; y 3) Exagerada reabsorción tubular de sodio condicionada por factores genéticos (por ejemplo, variante genéticas que originan modificaciones en proteínas, como la aduccina α^{15} , que regulan el funcionamiento de los mecanismos de transporte de sodio en las celular tubulares) o por la existencia de alteraciones tubulares inducida por células inflamatorias que infiltran el intersticio.

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la presión arterial a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas⁹: activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (el riñón secreta renina en exceso para el balance de sodio), aumento del tono simpático (a partir de señales aferentes originadas en el riñón).

Activación Inadecuada del SRA:

¿Por qué esta activado el SRA? Hay varias razones, y no intentaremos repararlas todas. Pero un mecanismo importante ha sido propuesto por el Dr. Guyton⁸, y luego ha sido confirmado en experimentos animales. En el riñón normal, hay un barorreceptor preglomerular (Fig 3). Este monitorea continuamente la presión de perfusión o más estrictamente, el stress sobre la pared.

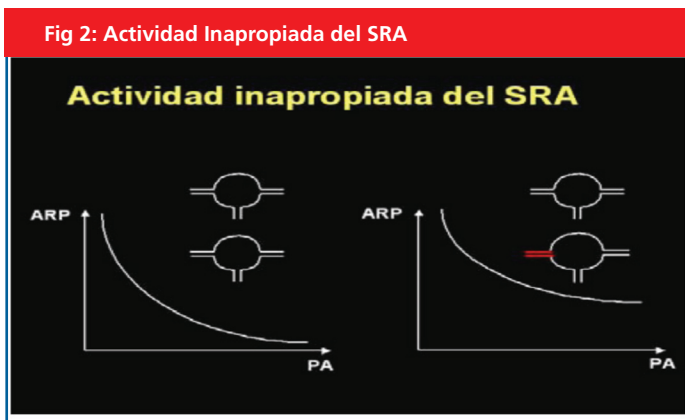


Fig 2: Actividad Inapropiada del SRA

Excesiva reabsorción tubular de sodio

- Vasoconstricción exagerada de la arteriola aferente
- Disminución de la superficie de filtración glomerular
- Alteraciones de los mecanismos tubulares de transporte iónico

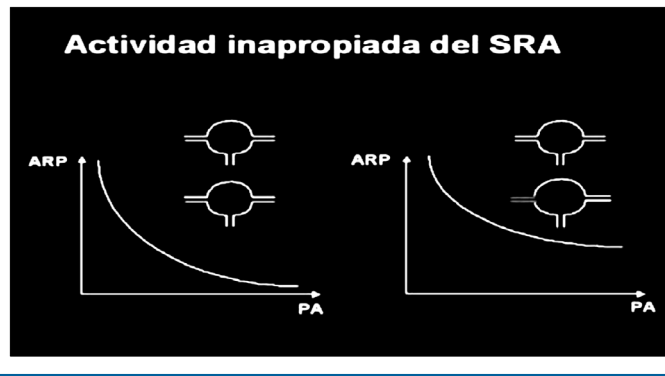
Actividad inapropiada del SRA

Estimulación renal de la actividad simpática sistémica

Alteración de la vasodilatación/disfunción endotelial

Pero a pesar de que existen diversos mecanismos en la génesis de la HTA, el principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Se ha postulado que existiría un grupo de pacientes hipertensos denominados "No moduladores" incapaces de mantener el balance de

Fig. 3: Actividad Inapropiada del SRA



Si la PA sistémica aumenta (abscisa), la actividad de renina plasmática (ARP) disminuye progresivamente (ordenada). Esto no ocurre así en pacientes renales porque algunos vasos preglomerulares están dañados. El estrechamiento luminal resultante “engaña” al barorreceptor. Por lo tanto, en algunas nefronas el barorreceptor capta una presión de perfusión anormalmente baja. Esto tiene dos consecuencias: Primero, bajo condiciones basales, la ARP ya está elevada (compare el panel derecho con el izquierdo). Segundo, si la PA aumenta, la ARP ya no se suprime adecuadamente.

Estimulación Renal de la Actividad Simpática Sistémica:

Solo recientemente ha aparecido evidencia para mostrar cuan marcadamente se activa el sistema nervioso simpático tras el daño renal. En el riñón hay barorreceptores y quimiorreceptores. Si el riñón es dañado, señales aferentes viajan por la medula espinal hacia el hipotálamo.

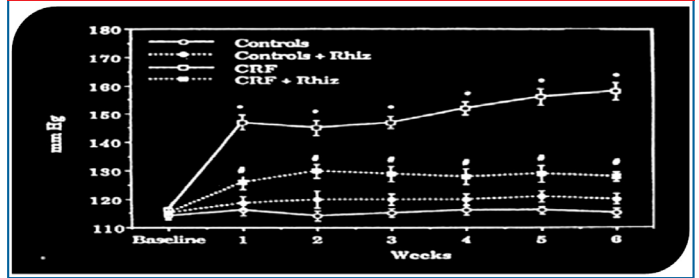
Fig 4: Aumento del tráfico simpático aferente a órganos blanco



El Dr. Campese documentó un aumento del recambio de norepinefrina (NE) en el hipotálamo de animales con lesiones renales^{16,17}. La activación del hipotálamo causa un aumento del tráfico simpático aferente hacia órganos blanco (Fig 4). La (fig. 5) muestra un experimento de Vito Campese en ratas con insuficiencia renal crónica (IRC) por nefrectomía subtotal¹⁷. Se observa en la curva superior que la PA aumenta progresivamente de 115 a 160 mmHg en 6 semanas. Sin embargo, si estas ratas con IRC eran sometidas a rizotomía (sección del cordón posterior de la

medula espinal) de manera que las señales aferentes no alcanzaran el hipotálamo, el aumento de la PA se reducía drásticamente aunque no del todo.

Fig. 5: Atenuación de HTA post rizotomía en ratas con enfermedad renal crónica



En este punto se origina la siguiente pregunta: ¿Sucede esto también en humanos? Converse registró el potencial de acción post ganglionar simpático en el músculo esquelético insertando microelectrodos en el nervio sural (microneurografía)¹⁸. La frecuencia de descargas por minutos en pacientes hemodializados fue el doble de la de los controles. En acuerdo con la hipótesis antes propuesta, los pacientes que tienen una nefrectomía bilateral tienen una frecuencia de descarga normal lo que es consistente con la hipótesis de que señales aferentes desde el riñón son responsables del aumento de la actividad simpática (Fig. 6). Recientemente, Ingle Klein mostró que hay un aumento similar en el tráfico neuronal en pacientes con enfermedad renal incluso cuando el clearance de creatinina es aún normal¹⁹.

Fig. 6: Aumento de descarga simpática en hemodializados vs controles y nefrectomizados

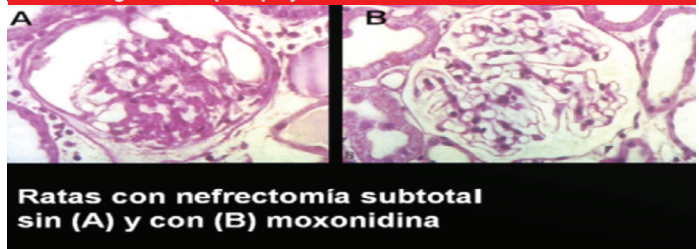
- Registro de descarga simpática posganglionar a vasos sanguíneos en músculo esquelético
- microelectrodos insertados en el nervio sural

	descargas por minuto
controles	23 ± 3
hemodiálisis	58 ± 3
hemodiálisis + binefrectomía	21 ± 6

señales aferentes desde el riñón

La hiperactividad simpática no solo es responsable del aumento de la PA en la enfermedad renal. El Dr. Amann demostró que había menos glomeruloesclerosis en animales con nefrectomía subtotal cuando administrábamos moxonidina, un agente Simpatoquejico central (Fig. 7)²⁰. Lo mismo se observó con betabloqueadores y tras la denervación renal. Así, la hiperactividad simpática sin duda, causa más que un simple aumento de PA.

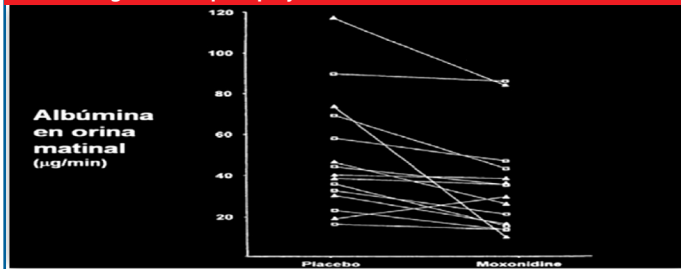
Fig. 7: Reducción de glomeruloesclerosis con un agente Simpatoquejico central



Ratas con nefrectomía subtotal sin (A) y con (B) moxonidina

¿Es esto también relevante en los humanos? El Dr. Strojek estudio a pacientes diabéticos tipo 1, microalbuminuricos, normotensos, no fumadores durante una fase de placebo y tras la administración de moxonidina²¹. A pesar de no haber cambios en la PA, documentado por mediciones ambulatorias, hubo una disminución significativa en la albumina en orina matinal (Fig. 8.)

Fig. 8: Disminución de albuminuria con un agente Simpatojeico central



Alteración de la Vasodilatación/Disfunción Endotelial: El Dr. Kielstein encontró que incluso cuando el clearance de creatinina es normal, la concentración plasmática de dimetil L-arginina asimétrica estaba aumentada, así como también, la de especies reactivas de oxígeno a nivel de la pared vascular, lo cual reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico. En conclusión ambos mecanismos fisiopatológicos representan buenos argumentos que sustentan la presencia de disfunción endotelial en la enfermedad renal²¹.

Referencias

1. L.M. Ruilope. Sociedad Española de Nefrología. Vol XX. Suplemento Nº 1.2000
2. Tortora. Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología 11ª Edición. pag: 1000-1030
3. Eberhard Rtiz. El Riñón y la Hipertensión Arterial. Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina. Departamento de Nefrología. 2003
4. Brenner BM et al Glomeruli and blood pressure. Lees of one more than other? Am J Hypertens 1988;1:335-47
5. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension N Engl J med 2003;348(2):101-8
6. Retting R et al. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. Am J Physiol 1990;258:F606-11
7. Curtis JJ et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. N Engl J Med 1983;309:1009-1015
8. Guyton AC et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med. 1972;52(5):584-94
9. Cain AE, Khalil RA: Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. Semin Nephrol 22: 3-16, 2002.
10. Hollenberg NK, Williams GH, Abnormal renal function, sodiumvolume homeostasis, and renin system behavior in normal-renine essential hypertension, In: Laragh JH, Brenner BM (eds), Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1990, (pp1349-1370)
11. Tobian L, Lange J, Iwai J, Hiller K, Johnson MA, Goossens P. Prevention

with thiazide of NaCl induced hypertension in Dahi "S" rats: Evidence for a Na-retaining humoral agent in "S" rats. Hypertension 1:316-323,1979

12. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison K. Dzau VJ. Sodium regulation of angiotensinogen mRNA expression in rat Kidney cortex and medulla. J Clin Invest 78:1311-1315,1978
13. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension, Ann Intern Med 139:761-776, 2003
14. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt sensitive hypertension: all for one for all. Am J Physiol Renal Physiol 286: F606-F616, 2004.
15. Bianchi G. Ferrari P. Staessen JA. Adducin polymorphism:decretion and impact on hypertension and related disorders. Hypertension 2005;45(3):331-340
16. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal disease. Kidney Int 2000;57(s75):2-6
17. Campese VM et al. Renal afferent denervation reverts hypertension in rats with chronic renal failure. Hypertension. 1995;25:878-882
18. Converse RL et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1992;327:1912-1918
19. Klein IH. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. J Am Soc Nephrol 2001; 12 (11): 2427-33
20. Aman, Ritz E et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol 2000;11 (8):1469-1478
21. Strojek K, Ritz E et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a progression of diabetic nephropathy? J am Soc Nephrol 2000; 11(8): 1469-1478
22. Kielstein JT et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan;13(1):170-6