

La relación entre hipertensión arterial y la ingesta de Sodio. Una visión histórica de la literatura médica

Gustavo J. Villasmil-Prieto.

Recibido: 21 de Marzo de 2023

Aceptado: 1 de Abril de 2023

Resumen: *la relación entre hipertensión arterial (HTA) e ingesta de sodio, intuita desde antiguo, fue demostrada por Lewis S. Dahl a fines de los años 50 a partir de su modelo murino de HTA. En los 60 y 70, será Arthur C. Guyton quien, tras demostrar la infinitud de la ganancia del mecanismo de control renal de la presión arterial (PA), postule la hipótesis del riñón como «órgano sede» de la HTA esencial. La influencia de esta hipótesis en la terapéutica actual de la HTA esencial es profunda, habiéndose constituido en una de las bases fundamentales en el tratamiento de esta afección.*

Palabras clave: *hipertensión arterial esencial; ingesta de sodio; Lewis S. Dahl, Arthur C. Guyton.*

Abstract: The relationship between high blood pressure and sodium intake

Gustavo J. Villasmil-Prieto

The relationship between high blood pressure (HBP) and sodium intake, suspected for many years, was demonstrated by Lewis S. Dahl in the late 1950s starting from his murine model of HBP. In the 1960s and 1970s, it was Arthur C. Guyton who, after demonstrating the infinite gain of the renal blood pressure (BP) control mechanism, postulated the hypothesis of the kidney as the "host organ" of essential HBP. The influence of this

hypothesis on the current therapy of essential HBP is deep, having become one of the fundamental bases in the treatment of this condition.

Key words: *high blood pressure; sodium intake; Lewis S. Dahl, Arthur C. Guyton.*

Introducción

La relación entre HTA esencial y consumo de sodio ha sido conocida desde hace décadas. Ya en los años 40 del siglo pasado, referentes de la Medicina Interna de la talla de Harriet Dustan y Walter Kempner llamaron la atención sobre tal relación, llegando a proponer intervenciones terapéuticas centradas en la reducción del aporte dietético de sal que en muchos casos –no en todos– se tradujo en reducción de las cifras tensionales en pacientes afectos.^{1,2}

Se trató de estudios de series de casos metodológicamente débiles, pero que no por ello restaron fuerza a una hipótesis robusta, enraizada en muchos años de observación clínica. La idea según la cual toda enfermedad tiene una “sede” orgánica es muy antigua. Gian Battista Morgagni, el más célebre patólogo del Renacimiento, postuló la tesis de la correspondencia entre una determinada afección clínica con uno o más órganos enfermos.³

No por el carácter “esencial” que le ha sido atribuido, la HTA tendría que ser distinta en tal sentido. De allí que los trabajos de Lewis S. Dahl y de Arthur C. Guyton hayan servido para postular una hipótesis “renal” explicativa de dicha afección.

Los años 50, 60 y 70 serían los de la consolidación

* Médico internista. Miembro de la SVMI. Medicina II, Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. FACP.
Correo: villasmilucv@yahoo.com.ve.

LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA INGESTA DE SODIO. UNA VISIÓN HISTÓRICA DE LA LITERATURA MÉDICA

experimental de dicha hipótesis. Así, serán los trabajos de Dahl y Love y, sobre todo, los de Guyton los que definan la fuerza de asociación entre ambas variables en pacientes de fenotipo caracterizado por HTA volumen-dependiente. Dicha definición, trajo consigo importantes implicaciones terapéuticas de indiscutible vigencia.

Metodología:

En el presente ensayo se ofrece una revisión crítica de dos trabajos sobre la materia que podrían ser considerados como seminales en los estudios de Lewis K. Dahl y Arthur C. Guyton en lo concerniente a la fisiopatología de la HTA esencial.

En cuanto a la obra de Dahl, nos referiremos a los ensayos titulados “Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension”, publicado en *Archives of Internal Medicine*, publicado en coautoría con R.A Love en octubre de 1954,⁴ “Electrolytes in Hypertension: The Effects of Sodium Chloride. The Evidence from Animal and Human Studies”, publicado en 1961 en las *Medical Clinics of North America* conjuntamente con George R. Meenely⁵ y “Salt and hypertension”, publicado en *American Journal of Clinical Nutrition* de febrero de 1972.⁶

Respecto a la obra de Guyton, se considerarán los trabajos titulados: “Physiologic y “Arterial Pressure Regulation; Overriding Dominance of the Kidneys in Long-Term Regulation and in Hypertension”, publicado en el *American Journal of Medicine* en mayo de 1972.⁸

Lewis Kitchener Dahl(1914-1975)

El doctor Lewis K. Dahl nació en Edmonton, Canadá, en diciembre de 1914, Completó su formación premédica en la universidad de Washington en 1935, y recibió su título de médico en la universidad de Pensilvania, en 1939.

Durante su residencia en el Hospital General de Massachusetts en Boston, estalla la Segunda Guerra Mundial y Dahl pasa a servir como médico del ejército estadounidense, siendo destacado en Australia y Nueva Zelanda.⁹ Al finalizar el conflicto, Dahl opta por un programa de entrenamiento en Medicina

Fig. 1 Lewis Kitchener Dahl (1914-1975)



Interna, iniciando luego una carrera como investigador adscrito al laboratorio del profesor Donald Van Slyke en el Brookhaven National Laboratory del Rockefeller Institute en Long Island, Nueva York, donde se interesó en la fisiología renal y del medio interno.

Al crearse la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos, el doctor Dahl estudió los hábitos de consumo de sal de distintos grupos humanos en la costa oeste de Estados Unidos, islas del Pacífico y Japón en relación con la HTA, demostrando una relación directa entre la sal como factor ambiental y la PA en tales poblaciones.¹⁰ En la misma línea de Kempner y sus trabajos de 1948 con la dieta de arroz y frutas para el tratamiento de la HTA, el doctor Dahl y sus colegas demostraron que el efecto reductor de la PA en pacientes sometidos a dicha dieta se debía al bajo contenido de sodio de esta. Es así como postula la hipótesis según la cual, si la disminución en el consumo de sal es capaz de reducir la PA, entonces su incremento debía producir el efecto contrario.

Para demostrarlo, el doctor Dahl crió ratas Sprague-Dawley sometidas a dietas diferenciales de sal y estudió el comportamiento de la PA en estas. Observó que algunas de las ratas que recibieron una dieta alta en sal desarrollaron HTA mientras que otras no. Adicionalmente, Dahl observó que las ratas normotensas que recibieron trasplantes de riñones provenientes de ratas hipertensas desarrollaban HTA al recibir dieta con alto contenido de sal. Ello conllevó a la hipótesis según la cual, la dieta rica en sal podría promover el desarrollo de HTA sólo en ratas genéticamente susceptibles a la

ingesta de sodio.^{11,12}

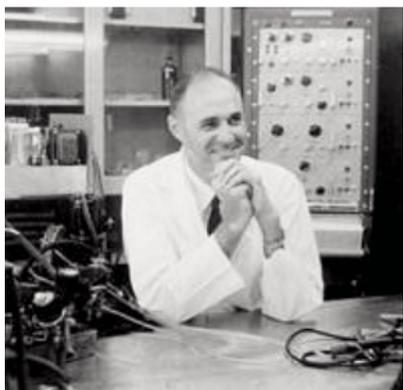
La hipótesis de Dahl ha sido objeto de intensos debates en el campo de la medicina académica en tanto que su base genética no solo no ha sido aún del todo desvelada, sino que con frecuencia su búsqueda ha conducido a hallazgos no siempre consistentes. Tales son las llamadas “inconvenientes verdades” alrededor de tal planteamiento, lo cual el propio Dahl nunca dudó en reconocer. Al respecto le citamos:

*“me consideraré exitoso si comprometo su permanente interés en los conceptos relacionados con la hipertensión que he estado estudiando exclusivamente durante más de dos décadas y permaneceré imperturbable, sin embargo, si no aceptan todos los detalles”.*¹

Arthur Clifford Guyton

Arthur C. Guyton nació en 1919 en el estado de Mississippi. En su universidad estatal obtuvo, en 1939, los grados previos para optar al de médico, el cual obtendría en Harvard en 1943. Tras cumplir con el servicio militar en los cuerpos médicos de la marina estadounidense, ingresó en un programa de cirugía del Hospital General de Massachusetts del cual debió retirarse tras contraer polio. En 1947 regresó a su estado natal para ocupar la jefatura del departamento de Fisiología y Bioquímica de su antigua universidad.

Fig. 2. Dr. Arthur C. Guyton (1919-2003)



Un rasgo interesante en la biografía de Guyton es su notable interés no solo por la investigación biomédica, sino por las tecnologías en general y

por las letras.¹³

Al referirse a su carrera como fisiólogo, el propio Guyton destaca que:

*“el aspecto más importante de mi formación como investigador fue la falta de un hito formal; antes bien, hubo un interés propio y continuo en la investigación que comienza bastante temprano en mi vida”.*¹⁴

Habría que decir que Guyton estaba siendo injusto consigo mismo, pues su erudición como fisiólogo, expresada en un vasto número de campos, quedó integrada en uno de los tratados de Fisiología más leídos del mundo, el “Textbook of Medical Physiology” cuya primera edición data de 1956. Junto a ello destacan también sus contribuciones a la comprensión del papel del manejo renal del sodio un factor clave en el discernimiento de la fisiopatología de la HTA esencial.

HTA y sal: una relación clave en la obra de Lewis S. Dahl

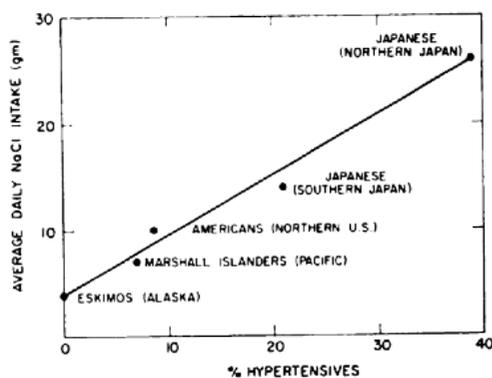
Como hemos dicho, la relación entre HTA e ingesta de sal ya era evidente para los investigadores clínicos del primer tercio del siglo XX, quienes llegaron incluso a diseñar intervenciones dietéticas (dietas con muy bajo contenido de sodio) destinadas a impactar eficazmente sobre la presión arterial (PA) de pacientes hipertensos. Muy lejos se estaba aún de poder proveer de una fundamentación teórica sólida a tales observaciones. Pese a ello, la relación entre HTA e ingesta de sal abrió las puertas a otra hipótesis mucho más precisa según la cual, la promoción de la natriuresis bloqueando mecanismos específicos de absorción renal de sodio resultaría eficaz en el control de la HTA. Fue así como en 1959 se introducen los diuréticos tiazídicos (específicamente la hidroclorotiazida, HTZ) en la terapéutica antihipertensiva.

Las primeras observaciones en servir de respaldo a la hipotética relación entre HTA y sodio fueron de tipo epidemiológico, siendo Lewis K. Dahl uno de sus primeros proponentes. En el ya citado ensayo de su autoría de 1961, como investigador en el Brookhaven Laboratory y conjuntamente firmado por George R. Meenely, Dahl postula la existencia

LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA INGESTA DE SODIO. UNA VISIÓN HISTÓRICA DE LA LITERATURA MÉDICA

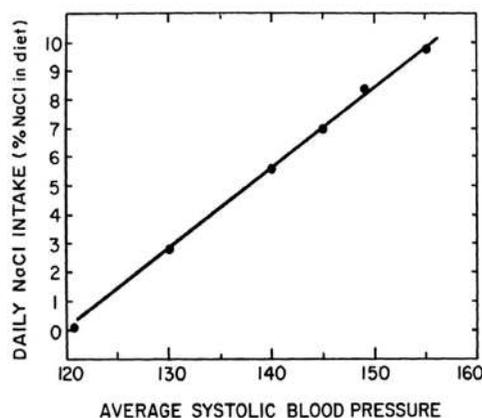
de una relación dosis-respuesta entre ingesta de sodio y desarrollo de HTA, siendo esta más prevalente en poblaciones de mayor ingesta de sodio.⁵

Fig. 3. Correlación entre ingesta diaria promedio de sal y prevalencia de hipertensión en diferentes áreas geográficas y grupos étnicos. Tomado del trabajo original del autor, 1961



Tales observaciones tendrían un correlativo clínico según el cual habría una relación directa entre la presión arterial promedio en dichas poblaciones y consumo de sal.

Fig. 4. Correlación de la ingesta diaria de sal y presión arterial sistólica promedio observada en ratas tras nueve meses de dieta. Tomado del trabajo original de los autores, 1961.



Los datos emanados de este trabajo no permiten

– y así lo aclaran expresamente sus autores - establecer una relación causal entre HTA e ingesta de sal. Los autores son igualmente claros reconociendo el no saber por qué la PA en algunos pacientes es sensible a la ingesta de sal y en otros no, proponiendo la hipótesis según la cual un cierto nivel mínimo de ingesta de sal debe ser excedido para que se desarrolle HTA. En tal sentido, afirman:

“Es importante señalar que los datos indican la probabilidad de un grupo de desarrollar hipertensión: no se debe suponer que un individuo que consumió una determinada cantidad de sal tendría la misma probabilidad que la totalidad del grupo”).⁵

Dahl ya había postulado una hipótesis de asociación entre ambas variables en trabajo de su autoría de 1960. Ante la discrepancia de hallazgos en cuanto a la prevalencia de HTA a lo interno de poblaciones con similar ingesta de sal no tardó Dahl en proponer la predisposición genética como causa de tales variaciones.^{15,16} En 1962, Dahl y colaboradores desarrollaron un modelo murino de HTA consistente en una cepa de ratas sensibles a la ingesta de sodio que desarrollarán HTA al ser sometidas a dietas ricas en sal. Es la llamada cepa SS/Jr.¹⁷

A partir de la cepa SS/Jr y similares, otros grupos pudieron identificar 16 regiones cromosómicas distintas en el genoma murino como potenciales loci de genes que influyen en la PA.¹⁸ Dos ejemplos de tales genes son el Cyp11b1 en el cromosoma 785, 98 y ADAMTS16 en el cromosoma 186, 99, los cuales contienen variantes en sus secuencias codificantes del mecanismo de control de la PA.

Pero una “verdad incómoda” resultante de estudios de mapeo de alta resolución reside en la fuerte evidencia de la existencia de otras regiones cromosómicas sin variantes en sus secuencias de codificación como potenciales candidatas a condicionar HTA. Es el caso del Nr2f2, otro gen candidato priorizado a través de estudios de mapeo de sustitución utilizando la rata Dahl SS/Jr como una de las cepas parentales.¹⁹

Aunque los estudios de clonación mencionados anteriormente han contribuido a nuestra comprensión

de los factores hereditarios implicados en la génesis de la HTA, otros resultados son indicativos de una complejidad subestimada del modelo genómico de la genética de la hipertensión.

A pesar de tan “inconvenientes” verdades, la rata Dahl SS/Jr ha provisto por años de un modelo genético poderoso y de gran utilidad en la comprensión de las contribuciones de la genética a los procesos fisiopatológicos que subyacen al inicio y la progresión de la HTA. La mayor parte de las investigaciones sobre la genética de la HTA utilizando la rata Dahl SS/Jr como modelo experimental, se ha centrado en los autosomas. Aunque se continúan los esfuerzos de mapeo genómico más específicos en busca de elementos genéticos que sirvan de base a la regulación de la PA, recientemente algunos grupos han comenzado a utilizar el modelo de rata Dahl SS/ Jr en investigaciones dirigidas a establecer la potencial relación entre el microbioma intestinal y la HTA.⁹

La regulación fisiológica de la PA y sus mecanismos en la obra de Arthur C. Guyton

Para 1961, año de publicación del primero de los ensayos considerados como seminales en la obra Arthur C. Guyton sobre la materia, el papel del riñón en la regulación fisiológica de la PA ya estaba plenamente reconocido. Desde mediados del siglo XIX con los trabajos de Tigersted y hasta el primer tercio del siglo XX con los de Braun-Menéndez y Page, el mecanismo renal de regulación de la PA ejercido mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) estaba esencialmente descrito, si bien su último componente (la aldosterona, su estructura química y su papel fisiológico) no se conocerían hasta 1952 con los trabajos de Tait y colaboradores en Gran Bretaña.^{20,21}

En el mencionado ensayo de Guyton, el autor describe los distintos mecanismos de regulación fisiológica de la PA clasificándolos según la temporalidad de su respuesta; es decir, distinguiendo entre aquellos destinados a regular la PA como respuesta aguda a la disminución de la misma, como en el “shock” hipovolémico y los mecanismos de respuesta crónica.

Según Guyton, los mecanismos de respuesta aguda son los siguientes:⁷

1. La respuesta vasopresora mediada por el simpático activada por presorreceptores localizados en el glomus carotídeo. Dicho sistema regula la PA en el muy corto plazo. Si la PA permanece elevada durante cierto tiempo, el sistema presorreceptor se reajusta al nuevo nivel de esta. De allí que este mecanismo de regulación de la PA no opere en el largo plazo. Este mecanismo, resulta de extrema importancia en el ajuste rápido de las variaciones de PA resultantes de cambios posturales, de la volemia o del gasto cardíaco, como ocurre como consecuencia de la isquemia miocárdica aguda o el shock. En estos casos, la respuesta reguladora mediada por dichos receptores opera en escasos segundos.
2. La respuesta vasopresora mediada por el simpático, activada vía el centro vasomotor del bulbo raquídeo como respuesta a la isquemia cerebral.

Como respuesta a descensos profundos de la PA consistentes con el shock, en el cerebro isquémico (mesencéfalo) Tiene lugar una poderosa respuesta vasopresora mediada por la activación del simpático vía del centro vasopresor localizado en la sustancia reticular ascendente en el bulbo raquídeo.

3. El mecanismo de relajación-stress de la pared vascular. A través de este mecanismo se produce una variación de volumen en los vasos de capacitancia (venosos) en virtud de la cual se desplaza volemia desde o hacia los vasos de conductancia (arteriales) como respuesta a una variación de presión ejercida sobre la pared vascular resultado del incremento o del descenso de la PA.
4. La filtración capilar de fluidos. En términos de la ley de Frank-Starling del capilar, la caída de la presión en su interior como consecuencia del descenso de la PA deja sin oposición a la presión oncótica ejercida por el plasma en él contenido, por lo que operará la ósmosis de

LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA INGESTA DE SODIO. UNA VISIÓN HISTÓRICA DE LA LITERATURA MÉDICA

líquido intersticial hacia espacio capilar en procura de restaurar la presión en el capilar y, consecuentemente, la PA. Lo contrario ocurre cuando la PA se incrementa. En tal caso, el aumento de la presión en el capilar supera a la presión oncótica, produciéndose la extravasación de líquido desde el espacio capilar hacia el intersticio.

Concluye este autor en su disertación sobre estos mecanismos de acción rápida o aguda señalando otros dos secundariamente asociados a la restauración y mantenimiento de la PA. Tales son la sed y la pica o avidez por la sal, lo que explica la extrema necesidad de agua que suele expresar el paciente en shock en el que aún se conserva cierto grado de conciencia.

Los mecanismos antes descritos no operan en el largo plazo. En tal sentido, Guyton señala:

“...ninguno de ellos ha demostrado ser de particular importancia en la regulación del nivel medio de la presión arterial durante un período de semanas, meses o años. En cambio, la regulación a largo plazo de la presión arterial parece estar enteramente a merced de los riñones y de los mecanismos nerviosos y hormonales a él asociados”

En este ensayo, Guyton no jerarquiza los distintos mecanismos antes descritos en términos de su mayor o menor contribución a la regulación de la PA. Será una década después, en 1972, cuando postule al tercero de los últimos tres mecanismos descritos –la respuesta hemodinámica del riñón ante variaciones de la PA, conducente a una mayor o menor excreción de agua libre y de sodio- como el más importante en lo que concierne a la regulación crónica de la PA. Partiendo de tales observaciones y basándose en modelos matemáticos asistidos por computadora, Guyton propondrá, en su hipótesis del riñón anómalo “mal manejador” de sal, una etiología plausible para la HTA esencial.

Los mecanismos de la respuesta de largo plazo (crónica) de regulación de la PA según Guyton son esencialmente tres, a saber:²²

1.La respuesta humoral renal, mediada por el SRAA.

De todos los mecanismos humorales originados en el riñón implicados en el control de la PA, solo el de la aldosterona, a juicio de nuestro autor, habría demostrado ser eficaz. Su secreción estaría, según Guyton, mediada por la llamada “glomerulotrofina”, hipotética hormona cuya secreción estaría a cargo del diencéfalo que habría de estimular la secreción suprarrenal de la aldosterona y, mediante su acción, la absorción tubular de sodio. Como se sabe, tal hormona no existe.

Es de destacar en este punto la nula alusión que hace este autor a los trabajos de Houssay y Fasciolo de 1937 y de aquel con Taquini de 1938, precursores de los de Page y Braun-Menéndez sobre la acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquémico, fundamento del hoy totalmente dilucidado mecanismo del SRAA. En tal sentido, se equivoca Guyton al señalar que:

“es casi seguro que la renina no juega ningún papel importante en la regulación normal de las arterias presión, e incluso es dudoso que juegue un papel importante incluso en la hipertensión renal”.

La centralidad de la renina y el SRAA en el control de la PA quedaría consagrada por la investigación científico-médica y, sobre todo, por el tiempo. Son de destacar a este respecto los trabajos de John Laragh, que demostraron que la actividad del SRAA mantiene la PA alta de los pacientes con actividad plasmática de renina (PRA) media y alta (dos tercios de ellos), mientras que la HTA de los pacientes con PRA baja depende por completo de un exceso de presión corporal de sodio. En este último caso, sin embargo, se identifica una clara afinidad con la tesis de Guyton, puesto que Laragh destaca que todos los fármacos antihipertensivos eficaces, o bien son natriuréticos o bloquean o suprimen la actividad del SRAA.²³

2.La respuesta ahorradora de agua libre mediada por la acción de la hormona antidiurética (ADH)

Las variaciones en la concentración de sodio del plasma detectadas por los osmorreceptores localizados en los núcleos supraópticos y la neurohipófisis conducirán a la secreción de ADH, cuya acción sobre los túbulos colectores renales incrementaría la reabsorción de agua y con ello la estabilización de la PA ante la pérdida de volumen.

3.El control hemodinámico renal de la regulación de la PA

Es conocido que la reducción profunda de la PA conduce a la caída tanto del gasto urinario como de la excreción renal de sodio, generalmente estimada como fracción excretada (FENa). Lo contrario ocurre cuando la PA se incrementa, en cuyo caso aumentan tanto el gasto urinario como la excreción de sodio a fin de normalizarla.

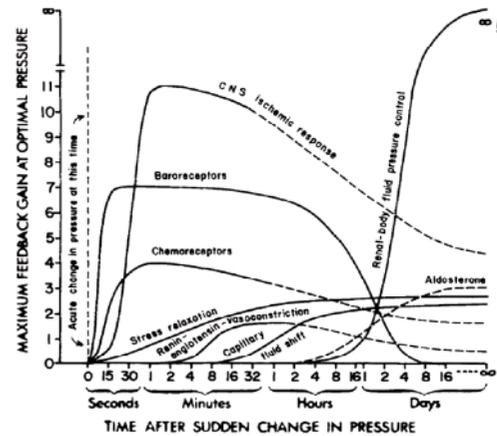
Las observaciones clínicas de Guyton sobre el abatimiento de dicho mecanismo mediante la anestesia espinal reforzaron su interés por el mismo pese a que el interés de otros investigadores en los de tipo humoral – los mediados por el SRAA y la ADH- restaban reconocimiento a la importancia del control hemodinámico renal de control de la PA. En todo caso, el control hemodinámico renal para la regulación de la PA es fundamental ante situaciones en las que esta cae a límites críticos como en el shock hipovolémico, en las que la oligohemia renal ocasiona la reducción del gasto urinario en procura de conservar tanto agua como sodio con la finalidad de mantenerla estable.

La Fig. 5 resume sinópticamente los mecanismos antes descritos en relación con el rango de variación de PA en el que son activados:

Ganancia: un concepto clave en la tesis de Guyton sobre el papel del riñón en la regulación de la PA

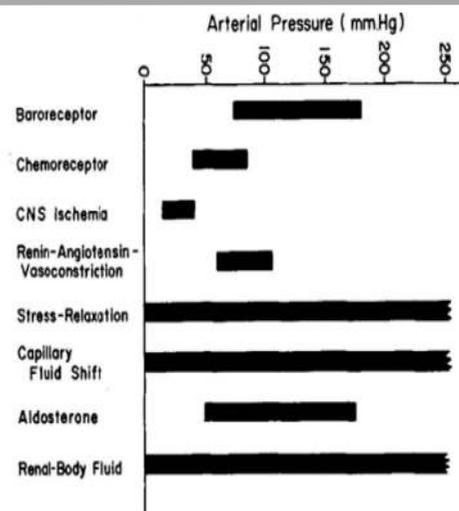
En este mismo ensayo, Guyton destaca como cuando la PA desciende por debajo del límite normal, el riñón reduce la excreción de agua y de sal, lo que conduce a un progresivo balance positivo de ambas en los fluidos corporales que devuelve la PA a su rango de normalidad.

Fig.5. Rangos de presión aproximados en la activación de los diferentes mecanismos conocidos de regulación de la PA. Tomado del trabajo original del autor, 1972



Además de responder a distintos rangos de presión en los que opera cada uno, los diferentes sistemas de control de la PA difieren notablemente entre sí en sus tiempos de respuesta. Como se puede apreciar en la Fig.6, la escala de tiempo que se muestra en la abscisa es logarítmica, lo que enfatiza las diferencias extremas en los tiempos de

Fig.6. Ganancias de retroalimentación y sus cursos de tiempo para ocho principales mecanismos de control de la PA. Tomado del trabajo original del autor, 1972.



LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA INGESTA DE SODIO. UNA VISIÓN HISTÓRICA DE LA LITERATURA MÉDICA

respuesta de los distintos mecanismos.

Estos sistemas accionan en cuestión de minutos o unas muy pocas horas y desempeñan una función importante, especialmente en la hemorragia o en la transfusión excesiva.

Los sistemas de control de PA con tiempos de respuesta intermedios son el de relajación de estrés, el SRAA y el sistema de cambio de fluido capilar.

Finalmente, los mecanismos de control de la aldosterona y de la presión de los fluidos renales y corporales no tienen efectos significativos sobre el control de la PA en lo inmediato, pero cuando finalmente se activan continúan generando respuesta indefinidamente. Tan interesante propiedad se deriva del carácter infinito de la ganancia que generan en la retroalimentación de la PA.

Es posible expresar la efectividad de un sistema de control en términos de su ganancia de retroalimentación. En términos generales, señala Guyton.²⁴

$$\text{GANANCIA (G)} = \frac{\text{magnitud de lo corregido}}{\text{magnitud de lo no corregido}}$$
$$\text{ATENUACION DEL ERROR (Ae)} = \frac{1}{(1+G) \times 100 \times \text{Tau}}$$

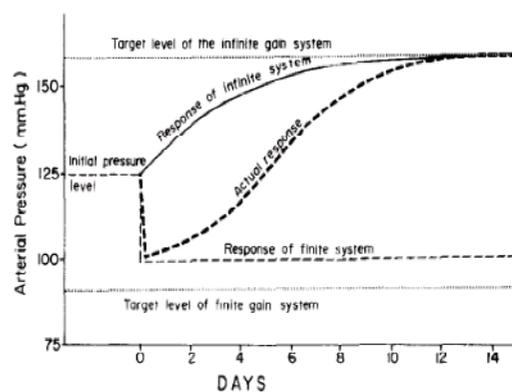
La ganancia es el resultado de dividir la cantidad de corrección de la anomalía observada entre el grado de anomalía que aún quede tras la corrección ejercida. Así por ejemplo, si la PA se torna anormal y el sistema de control a su vez hace que la presión vuelva al 50 % de lo normal, la ganancia de retroalimentación es igual a uno. Si un sistema de control falla totalmente en corregir la anomalía, entonces su ganancia de retroalimentación es igual a cero; en el otro extremo, si el sistema de control corrige la anomalía por completo, entonces su ganancia de retroalimentación es infinita. Tal es el caso de la regulación renal de la PA.

Destaca Guyton la importancia del sistema de retroalimentación nerviosa de mayor ganancia es el de la respuesta isquémica del sistema nervioso central y no el mecanismo de control de la presión

ejercido por los barorreceptores, el cual ha sido mucho más ampliamente estudiado. La razón por la que se ha soslayado esta diferencia en la potencia entre ambos sistemas estriba en que la respuesta isquémica del sistema nervioso central opera solo a PA muy bajas, mientras que el mecanismo barorreceptor lo hace incluso a PA normales. La característica diferencial que aporta la ganancia infinita del mecanismo de control de la presión de los fluidos renales y corporales radica en el hecho de que la excreción renal de agua y sal siempre vuelve a acercarse al equilibrio completo cuando se produce un desequilibrio temporal.

Los restantes sistemas de control de la PA tienen ganancias finitas, lo que significa que la devuelven a la normalidad solo hasta cierto momento a todo lo largo de su proceso de control y no en su totalidad Fig.7:

Fig.7. Interacción entre dos mecanismos de control de la presión arterial, uno de los cuales actúa lentamente pero que tiene ganancia finita. El otro actúa rápidamente y tiene una ganancia finita de 2.5. Téngase en cuenta que una vez que el sistema de ganancia infinita alcanza su máximo nivel, la PA corresponde exactamente con la del nivel objetivo de la ganancia infinita sistema. Tomado del trabajo original del autor, 1972.



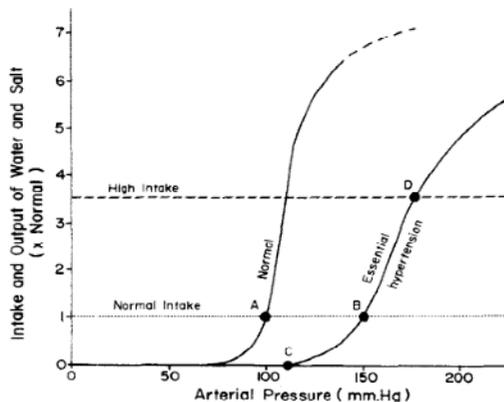
De allí, señala Guyton, que cada vez que un sistema de control de ganancia infinita compita con un sistema de ganancia finita en particular o incluso con un gran número de sistemas de ganancia finita, la ganancia neta de todos los sistemas que

interactúan juntos aún está determinada por el sistema de ganancia infinita.

Guyton es enfático al afirmar que la principal consecuencia de la ganancia infinita del mecanismo de control de la presión de los fluidos renales y corporales radica en el hecho de que la excreción renal de agua y sal será siempre función de la ingesta neta de estas dos sustancias, es decir, que el riñón siempre excretará la cantidad agua y sal necesaria para mantener el balance de ambas a expensas de la presión de perfusión renal que sea necesaria para ello. El riñón en la HTA esencial requiere de niveles de PA tales que dicha presión perfusión renal alcance el nivel necesario para mantener un adecuado balance de agua y sodio

Fig.8:

Fig.8. Derivación de la curva de función renal en la HTA esencial (explicación en el texto). Tomado del trabajo original del autor, 1972.



Por lo tanto, el sistema de ganancia infinita del mecanismo de control de líquidos renales y corporales opera cualitativamente igual en el riñón normal que el del animal hipertenso, aunque desconociéndose para entonces las razones por las que, cuantitativamente, la curva de función renal en la HTA se desplaza hacia la derecha.

En tal sentido, ya en 1967 Dahl había postulado la acción de una “sustancia hipertensinogénica” que nunca llegaría a aislar.²⁵ En 1977 será Blaunstein quien habría de determinar que se correspondía con un hipotético inhibidor de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ circulante.²⁶ Tal sustancia es la

ouabaína endógena (OE), mediador clave que intervendría en el transporte de sodio a través de la membrana en el que, como se verá, reside el fundamento de toda la terapéutica dirigida a reducir la ingesta de sodio o a promover su excreción renal mediante la acción diurética.

El manejo renal del sodio y sus implicaciones terapéuticas

Los mecanismos moleculares que relacionan al sodio con la PA son complejos y están mediados por el incremento de la resistencia vascular (RV). Un alto contenido de sal en la dieta aumenta la concentración de sodio en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual es detectado por estructuras circunventriculares específicas que inducen a un aumento de la actividad nerviosa simpática (ANS) responsable de la vasoconstricción.

La actividad de la OE afecta el transporte de sodio a través de la membrana. En el riñón, ajusta la excreción urinaria de sodio y en la arteriola incrementa la concentración intracelular tanto de este como la de calcio. Ello incide en la reactividad vascular y, consecuentemente, en la RV. La OE actúa centralmente sobre el receptor hipotalámico ANG-II tipo 1 y la síntesis de NADPH oxidasa. Su acción también disminuye la expresión de la proteína óxido nítrico sintasa neuronal, esta última de conocido efecto vasodilatador. Periféricamente, la OE es secretada por la corteza suprarrenal. La OE también incrementa directamente la vasoconstricción a través de una vía de señalización de OE- $\alpha(2)$ Na^+ bomba-intercambiador sodio-calcio. Dado que también es un factor de crecimiento, la OE incide en la remodelación estructural arterial y el estrechamiento de la luz que se observa con frecuencia en la hipertensión establecida.

Hoy sabemos que la capacidad excretora renal de sodio se relaciona con la actividad de la OE. Como ya lo había demostrado Dahl con su modelo murino de HTA, la mayor o menor capacidad del riñón para excretar sodio viene determinada genéticamente. En 1975, poco antes de su muerte, Dahl, en trabajo conjunto con Heine, había logrado reproducir la HTA en ratas normotensas receptoras de injertos de riñón provenientes de ratas hipertensas.²⁷ Dicha capacidad

LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA INGESTA DE SODIO. UNA VISIÓN HISTÓRICA DE LA LITERATURA MÉDICA

se expresa fenotípicamente en el mayor o menor grado de actividad de la OE en los distintos grupos de hipertensos esenciales. De allí que las grandes guías terapéuticas hayan tendido siempre a incluir al tratamiento diurético entre sus intervenciones preferentes y que la reducción de la ingesta de sal se haya propuesto como política sanitaria en casi todo el mundo.

Conclusiones

Tanto la epidemiología y la práctica clínica han refrendado la relación entre PA e ingesta de sal intuida por Lewis S. Dahl en sus primeros trabajos de los años 50 del siglo pasado. Grandes estudios epidemiológicos como el INTERSALT de 1988 así lo demostraron a la postre.²⁸ Su modelo murino de HTA resultaría a la postre clave en la dilucidación del papel de la regulación renal del sodio en esta afección.

En los años 60 y 70, sería Arthur C. Guyton quien, tras demostrar la infinitud de la ganancia del mecanismo de control renal de la PA, postulará la hipótesis del riñón como “órgano sede” de la HTA esencial. La influencia de esta hipótesis en la terapéutica actual de la HTA esencial es profunda, siendo que dos de los seis grupos de drogas más comúnmente indicadas en su tratamiento – diuréticos tiazídicos y de los inhibidores de la enzima convertidora - inciden de manera directa o indirecta en el manejo renal del sodio. Especial mención hay que hacer sobre los diuréticos tiazídicos, en uso desde 1957, cuyo lugar preferente en las vigentes guías de tratamiento de la HTA esencial destaca la notable influencia de los trabajos de Dahl y de Guyton en sus respectivos esfuerzos por comprender las bases orgánicas de dicha “esencialidad”.²⁹

Referencias:

1. Dustan HP, Kirk KA. Corcoran lecture: the case for or against salt in hypertension. Arthur Curtis Corcoran, MD (1909-1965). Tribute and prelude to Corcoran Lecture of 1988. *Hypertension*. 1989 Jun;13(6 Pt 2):696-705. doi: 10.1161/01.hyp.13.6.696. PMID: 2661426.
2. Klemmer P, Grim CE, Luft FC. Who and what drove Walter Kempner? The rice diet revisited. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):684-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.03946. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25001270.
3. Canguilhem, G. Lo normal y lo patológico (trad.de R. Postchart). México. Siglo XXI Editores, p.20.
4. Dahl LK, Love RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *AMA Arch Intern Med*. 1954 Oct;94(4):525-31. doi: 10.1001/archinte.1954.00250040017003. PMID: 13196737.
5. Meneely GR, Dahl LK. Electrolytes in hypertension: the effects of sodium chloride. The evidence from animal and human studies. *Med Clin North Am*. 1961; 45:271-283
6. Dahl LK. Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr*. 1972 Feb;25(2):231-44. doi: 10.1093/ajcn/25.2.231. PMID: 5009786.
7. Guyton AC. Physiologic regulation of arterial pressure. *Am J Cardiol*. 1961 Sep; 8:401-7. doi: 10.1016/0002-9149(61)90159-x. PMID: 13710076.
8. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med*. 1972 May;52(5):584-94. doi: 10.1016/0002-9343(72)90050-2. PMID: 4337474.
9. Joe B. Dr Lewis Kitchener Dahl, the Dahl rats, and the "inconvenient truth" about the genetics of hypertension. *Hypertension*. 2015 May;65(5):963-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.04368. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25646295; PMCID: PMC4393342.
10. Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. 1960. *Int J Epidemiol*. 2005 Oct;34(5):967-72; discussion 972-4, 975-8. doi: 10.1093/ije/dyh317. Epub 2005 Sep 5. PMID: 16143660.
11. Dahl LK, Schackow E. Effects of chronic excess salt ingestion: experimental hypertension in the rat. *Can Med Assoc J*. 1964 Jan 25;90(4):155-60. PMID: 14111710; PMCID: PMC1922502.
12. Bashyam H. Lewis Dahl and the genetics of salt-induced hypertension. *J Exp Med*. 2007 Jul 9;204(7):1507. doi: 10.1084/jem.2047fta. PMID: 17650543; PMCID: PMC2118645.
13. Hall, John. (2003). Arthur C. Guyton, MD: 1919-2003. *Circulation*. 107. 2990-2992. 10.1161/01.CIR.0000080480.62058.4A.
14. Oransky I. Arthur Guyton (obituary) *The Lancet*, Vol 361, June 28, 2003. www.thelancet.com.
15. Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. In: Cottier PB, Bock KD, ed. *Essential Hypertension, an International Symposium*. Berlin: Springer; 1960:53-65; Reprinted in: *Int J Epidemiol*. 2005; 34:967-972.
16. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion. Further demonstration that genetic factors influence the development of hypertension: evidence from experimental hypertension due to cortisone and to adrenal regeneration. *J Exp Med*. 1965; 122:533-545.
17. Rapp JP, Dene H. Development and characteristics of inbred strains of Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension*. 1985 May-Jun;7(3 Pt 1):340-9. PMID: 3997219.
18. Garrett MR, Joe B, Dene H, Rapp JP. Identification of blood pressure quantitative trait loci that differentiate two hypertensive strains. *J Hypertens*. 2002;20: 2399-2406. doi: 10.1097/01.hjh.0000042899.83309.43.
19. Gopalakrishnan K, Morgan EE, Yerga-Woolwine S, Farms P, Kumarasamy S, Kalinoski A, Liu X, Wu J, Liu L, Joe B. Augmented rifylylin is a risk factor linked to aberrant cardiomyocyte function, short-QT interval and hypertension. *Hypertension*. 2011;57: 764-771. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONA-HA.110.165803.
20. Villasmil G. El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Arqueología conceptual de uno de los grandes paradigmas biomédicos de todos los tiempos. *Med Interna (Caracas)* 2022; 38 (2): 76-83.
21. Richmond C. Sylvia Tait (obituary)*The Lancet*. Vol 361, May 3, 2003, p.1571.
22. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, Liard JF, Norman RA Jr, Manning RD Jr. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann Biomed Eng*. 1972 Dec;1(2):254-81. doi: 10.1007/BF02584211. PMID: 4358506.

23. Sealey JE, John H. Laragh, MD: clinician-scientist. *Am J Hypertens*. 2014 Aug;27(8):1019-23. doi: 10.1093/ajh/hpu110. PMID: 25103936; PMCID: PMC4125340
24. Guyton A y J. Hall (2021) *Tratado de Fisiología Médica*, 14ª ed. Barcelona, Elsevier, p.8-9.
25. Dahl LK, Knudsen KD, Heine M, Leitel G. Effects of chronic excess salt ingestion. Genetic influence on the development of salt hypertension in parabiotic rats: evidence for a humoral factor. *J Exp Med* 1967;126: 687-699
26. Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C165-C173.
27. Dahl, LY, M Heine. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure and levels in rats. *Circ. Res.* 1975; 36:692-696.
28. Intersalt Cooperative Research Group (1988). "Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion". *Br Med J*. 297 (6644): 319-28. doi:10.1136/bmj.297.6644.319. PMC 1834069. PMID 3416162.
29. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/ASA/ABC/ACPM/AGS/AHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2018;71: e13-e115.